

Diplomarbeit

Klinische und bildgebende Charakteristika zur Differenzierung zwischen Tumorprogression und Pseudoprogession bei Glioblastome multiforme

eingereicht von

Stephanie Kim Bartlett

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie

unter der Anleitung von

Univ.-Ass. Dr. med. Dennis Bohlsen

Univ.-Ass. Priv.-Doz. Dipl.-Ing. Dr. Gernot Reishofer

Graz, 12.03.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 12.03.2015

Stephanie Kim Bartlett eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei all jenen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Diplomarbeit und im Laufe meines Studiums begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn **Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Christian Enzinger** sowie meinen beiden Betreuern, Herrn **Univ.-Ass. Dr. Dennis Bohlsen** und Herrn **Univ.-Ass. Priv.-Doz. Dipl.-Ing. Dr. Gernot Reishofer**. Bei diesen möchte ich mich zunächst dafür bedanken, dass sie es mir ermöglicht haben, an einer wissenschaftlichen Studie aus dem Gebiet der Neurologie teilhaben, mitwirken und eigene Ideen integrieren zu dürfen. Vor allem die interdisziplinäre Zusammenarbeit, die im Rahmen dieser Studie stattgefunden hatte, gewährte mir spannende Einblicke in verschiedenste Bereiche. Weiterhin bedanke ich mich für die kompetenten Hilfestellungen, die detaillierten Korrekturen und die geduldige Beantwortung von Fragen sowohl vom Beginn der Studie an bis zur Vollendung meiner Diplomarbeit. Schließlich bedanke ich mich dafür, dass es mir stets ermöglicht wurde, auch außerhalb der Landesgrenzen meine Arbeit fortzuführen.

Meiner Familie, insbesondere meiner **Mutter**, möchte ich recht herzlich für die emotionale und finanzielle Unterstützung im gesamten Verlauf meines Studiums danken. Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn **Hans-Peter Klinkner** und Frau **Ilse Klinkner**, die immer für mich da waren und stets an mich geglaubt haben.

Zusammenfassung

Einleitung. Das Auftreten von neuen oder progressiven kontrastmittelaufnehmenden Läsionen in der magnetresonanztomographischen Bildgebung kurz nach der Beendigung der konkomitanten Radiochemotherapie bei einem diagnostizierten Glioblastoma multiforme kann sowohl therapieinduzierter (Pseudoprogression/Radionekrose) als auch tumorassoziierter Genese (Tumorprogression/Tumorrezidiv) sein. Bislang ist eine frühzeitige ätiologische Zuordnung dieser Läsionen nicht möglich. In dieser Studie wurde diesbezüglich die Anwendung der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) untersucht. Wir erwarteten, dass die tumorassozierten und die therapieinduzierten Veränderungen in den unmittelbar an die kontrastmittelaufnehmenden Areale angrenzenden Randzonen der Läsionen signifikante Differenzen bezüglich der apparenten Diffusionskoeffizienten (ADCs) aufweisen würden.

Methoden. Retrospektiv wurden 40 Patienten und Patientinnen mit einem histologisch gesicherten und therapierten Glioblastoma multiforme sowie mit neu aufgetretenen kontrastmittelaufnehmenden Läsionen identifiziert. Bei 20 Probanden mit 89 magnetresonanztomographischen Bildgebungen wurden tumorassozierte Veränderungen diagnostiziert, 20 weitere Probanden mit 95 bildgebenden Untersuchungen wiesen therapieinduzierte Läsionen auf. Der kontrastmittelaufnehmende Bereich und eine unmittelbar angrenzende Randzone der Läsionen wurden als separate regions of interest (ROIs) markiert. Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes wurden die Index-ADCs ($\text{ADC-Mittelwert}_{\text{innere ROI}}/\text{ADC-Mittelwert}_{\text{äußere ROI}}$) der tumorassozierten und der therapieinduzierten Läsionen auf statistisch signifikante Unterschiede untersucht. Zunächst wurden alle erhobenen Index-ADCs in die Analyse inkludiert. Um zeitlich abhängige Veränderungen der Index-ADCs zu erfassen, wurden die ADC-Werte entsprechend den Verlaufsuntersuchungen für einen Vergleich herangezogen. Die Werte postoperativ angefertigter Aufnahmen wurden mit jenen ohne eine vorausgegangene Reoperation verglichen um einen Einfluss chirurgischer Interventionen auf die Index-ADCs zu analysieren.

Ergebnisse. Die Analysen unter dem Einschluss aller Index-ADCs als auch der dritten und der vierten Verlaufsuntersuchungen erbrachten signifikant höhere Index-ADCs bei den tumorassoziierten Läsionen ($p < 0,05$).

Schlussfolgerung. Mit Hilfe der DWI ist eine Differenzierung zwischen einer Tumorprogression bzw. einem Rezidiv und einer Pseudoprogression bzw. einer Radionekrose möglich. Wir nahmen an, dass die signifikanten Differenzen bezüglich der Index-ADCs durch vergleichsweise niedrigere ADC-Werte in den nicht kontrastmittelaufnehmenden Randzonen der progressiven und der rezidivierenden Tumoren bedingt waren. Ursächlich dafür ist eine Ausdehnung des neoplastischen Gewebes über die kontrastmittelaufnehmenden Areale hinaus. Bei den therapieinduzierten Läsionen liegt im Bereich der nicht kontrastmittelaufnehmenden Regionen weniger zellreiches Hirn- bzw. Tumorgewebe vor. Die tumorassoziierten Veränderungen sind demnach mit einer weniger ausgeprägten Diffusion und folglich niedrigeren ADC-Werten assoziiert.

Abstract

Background. The appearance of new or progressive contrast enhancing lesions on magnetic resonance imaging shortly after the end of concomitant radiochemotherapy for patients with glioblastoma multiforme can be related to tumor-associated changes (tumor progression/ tumor recurrence) or to therapy-induced effects (pseudoprogression/radiation necrosis). At present an early etiologic differentiation of these lesions is not possible. For this purpose the role of diffusion-weighted imaging (DWI) was explored in this study. We assumed that the outer zone of these observed lesions directly surrounding the contrast enhanced regions on the magnetic resonance imaging may show statistically significant different apparent diffusion coefficient (ADC) values between tumor-associated and therapy-induced changes.

Methods. In retrospect, 40 patients with a histological confirmed and treated glioblastoma multiforme as well as newly appeared contrast enhancing lesions were identified. 20 patients with 89 magnetic resonance imaging examinations were diagnosed with tumor-associated changes and another 20 patients with 95 magnetic resonance imaging examinations showed therapy-induced lesions. The contrast enhancing region and the bordering outer zone of the lesions were marked as separate regions of interests (ROIs). The Mann-Whitney U test was used to identify significant differences between the index-ADC values ($\text{ADC-mean value}_{\text{internal ROI}}/\text{ADC-mean value}_{\text{external ROI}}$) of tumor-associated and therapy-induced lesions. First we used all measured index-ADC values for a comprehensive data analysis. For the identification of temporary changes, the index-ADC values of follow-up examinations were used for a comparison. Values of postoperative magnetic resonance images were compared with those of images taken without a foregone reoperation to analyze an operative influence on the index-ADC values.

Results. The analysis including all index-ADC values as well as the third and fourth follow-up examinations showed significantly higher index-ADC values for the tumor-associated lesions ($p < 0.05$).

Conclusion. The DWI allows a differentiation between tumor progression/tumor recurrence and pseudoprogression/radiation necrosis. We proposed that the significant differences regarding the index-ADC values were due to comparatively lower ADC-values in the non-enhancing outer zones of progressive and recurrent tumors. This is caused by growth-related expansion of neoplastic tissue beyond the contrast enhancing regions. In therapy-induced lesions non-enhancing regions contain brain and neoplastic tissue of lower cell density. Therefore tumor-associated changes are linked to a more restricted diffusion and consequently lower ADC values.

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung in die Thematik	1
2	Grundlagen und Hintergrund	2
	2.1 WHO-Klassifikation zentralnervöser Tumoren	2
	2.1.1 Histogenetisches Einteilungsprinzip	2
	2.1.2 Gradierung	2
	2.2 Glioblastoma multiforme	4
	2.2.1 Allgemeines	4
	2.2.2 Klinik	5
	2.2.3 Diagnostik	6
	2.2.4 Therapie	11
	2.2.5 Verlaufskontrolle und Prognose	14
	2.3 Pseudoprogression	15
	2.3.1 Definition	15
	2.3.2 Inzidenz und Prognose	17
	2.4 Differenzierung zwischen Pseudoprogression und Tumorprogression	19
	2.4.1 Differenzierung anhand klinischer Parameter	19
	2.4.2 Differenzierung mit Hilfe der Bildgebung	20
	2.4.3 Klinische Relevanz und Management progressiver Läsionen	27
	2.5 Diffusionsgewichtete Bildgebung	29
	2.5.1 Diffusionsbewegung der Wassermoleküle	29
	2.5.2 Grundlagen zur Signalentstehung	30
	2.5.3 ADC-Karte	33
	2.6 Problemstellung, Zielsetzung und Arbeitshypothese	34
3	Material und Methoden	36
	3.1 Datenquelle und Suchkriterien	36
	3.2 Patientenselektion anhand von Einschlusskriterien	37
	3.3 Bildakquisition	40
	3.4 Bildbearbeitung	43
	3.4.1 Datenvorverarbeitung	43
	3.4.2 Einzeichnen der regions of interest	44

	3.5 Berechnung der ADC-Werte.....	51
	3.6 Statistische Auswertung	51
	3.7 Analyseverfahren	52
4	Ergebnisse	54
	4.1 Patientenkollektiv	54
	4.2 Statistische Auswertung	57
	4.2.1 Merkmale der Stichproben.....	57
	4.2.2 Ergebnisse der Vergleichsanalysen.....	59
5	Diskussion	61
6	Literaturverzeichnis	71

Abkürzungen

ADC(s)	apparent diffusion coefficient(s) (apparente(r) Diffusionskoeffizient(en))
ce	contrast enhanced (kontrastmittelgestützt)
DWI	diffusion-weighted imaging (diffusionsgewichtete Bildgebung)
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FMRIB	Functional MRI of the Brain Analysis Group (Analysegruppe für funktionelle magnetresonanztomographische Bildgebung des Gehirns)
FSL	FMRIB's Software Library
GBM	Glioblastoma multiforme
KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche
MEDOCS	MEdical and nursing DOcumentation and Communication network of Styria
MGMT	O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase
MR	Magnetresonanz
MRlcron	MRlcron NIfTI viewer
MRT	Magnetresonanztomographie
MW(e)	Mittelwert(e)
PWI	perfusion-weighted imaging (perfusionsgewichtete Bildgebung)
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
ROI(s)	region(s) of interest
SD	standard deviation (Standardabweichung)
T1 w	T1-weighted (T1-gewichtet)
T2 w	T2-weighted (T2-gewichtet)
TMZ	Temozolamid
VEGF	vascular endothelial growth factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VOI	volume of interest
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Makroskopische Darstellung eines Glioblastoma multiforme.	5
Abbildung 2: Magnetresonanztomographische Darstellung eines Glioblastoma multiforme.....	9
Abbildung 3: Mikroskopische Darstellung eines Glioblastoma multiforme.....	10
Abbildung 4: Pseudoprogression nach Radiochemotherapie.	17
Abbildung 5: Diffusionsbewegung von Wassermolekülen in biologischen Geweben.	30
Abbildung 6: Signalentstehung in der diffusionsgewichteten Bildgebung.	32
Abbildung 7: Bildgebende Darstellungen im Vergleich.	34
Abbildung 8: Patientenselektion.	39
Abbildung 9: Vorgehen zum Erstellen der regions of interest.	47
Abbildung 10: Einzeichnen der regions of interest bei vorliegender Blutung.	48
Abbildung 11: Einzeichnen der regions of interest nach vollständiger Tumorresektion.	49
Abbildung 12: Einzeichnen der regions of interest bei nicht abgrenzbaren Läsionen.....	50
Abbildung 13: Überlagerung der regions of interest auf die ADC-Karte.	51
Abbildung 14: Verteilungsform der Stichproben.	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Karnofsky-Index und WHO Performance Status	7
Tabelle 2: Evaluierung der Therapieresponse im Vergleich	25
Tabelle 3: Suchkriterien zur Datenermittlung.....	36
Tabelle 4: Akquisitionsprotokolle der T1-gewichtete Aufnahmen	41
Tabelle 5: Akquisitionsprotokolle der ADC-Karten.....	42
Tabelle 6: Analyseverfahren.....	53
Tabelle 7: Patientenkollektiv	56
Tabelle 8: Analyse der Stichprobenmerkmale	58
Tabelle 9: Ergebnisse der Vergleichsanalysen.....	60

1 Einführung in die Thematik

Das Glioblastoma multiforme (GBM) ist der häufigste maligne hirneigene Tumor im Erwachsenenalter (1). Der aktuelle Therapiestandard bei dieser Neoplasie besteht aus einer möglichst vollständigen Tumorexstirpation, gefolgt von einer Radiatio mit konkomitanter und adjuvanter Gabe eines Chemotherapeutikums (2,3). Trotz dieser radikalen Therapiemaßnahmen ist die Prognose schlecht. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei etwa 14 Monaten. Nach einem Tumorrezidiv überleben die Erkrankten im Durchschnitt etwa ein halbes Jahr (4).

Seit der Einführung der kombinierten Radiochemotherapie tritt ein besonderes Phänomen, die sogenannte Pseudoprogression, zunehmend in den Vordergrund (5). Es handelt sich hierbei um eine therapieinduzierte, nicht tumorassoziierte Veränderung in der Magnetresonanz (MR)-tomographischen Bildgebung, die jedoch einen Tumor imitiert (6). Pseudoprogessive Läsionen manifestieren sich meist innerhalb der ersten 3 Monate nach der Beendigung der Radiochemotherapie (7). Im Gegensatz zu den tumorassoziierten Veränderungen bilden sich diese spontan zurück oder weisen über die folgenden 6 Monate eine Stagnation des Größenwachstums auf (5).

Pseudoprogessive Läsionen lassen sich zum Zeitpunkt ihres Auftretens nicht sicher von einer Tumorprogression unterscheiden (8,9). Unter Umständen kann die Diagnose Pseudoprogression erst nach 6 Monaten gestellt werden (5). Eine frühzeitige Differenzierung ist jedoch für die Therapieplanung von immenser Bedeutung (5,8). Ebenso haben fehldiagnostizierte Tumorprogressionen Auswirkungen auf die Ergebnisse klinischer Studien. Die Wirksamkeit von Therapien wird dadurch fälschlicherweise zu hoch eingeschätzt (5,10).

Daher ist eine frühzeitige Differenzierungsmöglichkeit zwischen den beiden Entitäten notwendig.

2 Grundlagen und Hintergrund

2.1 WHO-Klassifikation zentralnervöser Tumoren

Die Zuordnung zentralnervöser Tumoren zu den entsprechenden Tumorentitäten erfolgt nach den Kriterien der international anerkannten Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO). Die aktuelle Fassung der WHO-Klassifikation stammt aus dem Jahr 2007 (11).

2.1.1 Histogenetisches Einteilungsprinzip

Im Allgemeinen stellt ein histogenetisches Einteilungsprinzip die Grundlage eines jeden Klassifikationssystems dar (12).

Dieses Einteilungsprinzip basiert auf der Theorie, dass zentralnervöse Tumoren aus verschiedenen neuronalen Strukturen hervorgehen. Mit Hilfe der histologischen Untersuchung ist meist eine Zuordnung der Neoplasien zu den entsprechenden Zelltypen, aus denen sie vermutlich hervorgegangen sind, möglich. Dies bildet wiederum die Basis der Subtypisierung und der Nomenklatur der Tumoren. Beispielsweise werden Gliome mit astrozytärer Differenzierung, die somit vermutlich aus den Astrozyten hervorgegangen sind, Astrozytome genannt. Selbiges gilt für Tumoren oligodendroglialen und ependymalen Ursprungs, die als Oligodendrogliome bzw. Ependymome bezeichnet werden (12).

Bei undifferenziertem, atypischem oder aberrantem Tumorgewebe ist diese Einteilung jedoch problematisch. Ebenfalls kann ein Tumor eine histologische Ähnlichkeit zu verschiedenen neuronalen Zelltypen aufweisen (12).

2.1.2 Gradierung

Histopathologische Eigenschaften wie Zelldifferenzierung, Zellursprung, Nekrosen und Gefäßneubildungen sowie immunhistochemische Marker zur Beurteilung der Proliferationsfraktion ermöglichen eine Einteilung der Neoplasien in vier

Malignitätsgrade (3).

In Abhängigkeit von der histologischen Gradierung kann das biologische Verhalten des Tumors abgeschätzt werden. Weiterhin bildet die WHO-Klassifikation eine wichtige Grundlage für die Therapieplanung und die Prognoseeinschätzung. Um eine exakte prognostische Aussage treffen zu können, müssen jedoch weitere Kriterien berücksichtigt werden. Diese sind unter anderem das Patientenalter, die Dauer der Krankheitsanamnese, klinische und radiologische Befunde sowie die Tumorlokalisierung und die Möglichkeit einer chirurgischen Resektion (3,13).

Gemäß der WHO-Klassifikation werden Tumoren mit einer niedrigen Wachstumstendenz als WHO Grad I-Tumoren bezeichnet. Eine Heilung mittels chirurgischer Resektion ist möglich (11).

WHO Grad II-Tumoren weisen ebenfalls eine geringe Proliferationsrate auf. Sie wachsen infiltrativ und rezidivieren häufig. Das diffuse Astrozytom, das Oligoastrozytom und das Oligodendrogliom weisen zudem eine Tendenz zur malignen Progression auf. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei über 5 Jahren (11,13).

Das Vorliegen histologischer Malignitätszeichen wie beispielsweise einer gesteigerten Proliferationsrate oder einer nukleären Polymorphie erlaubt die Diagnose der WHO Grad III-Tumoren. Meist wird eine adjuvante Radio- und/oder Chemotherapie durchgeführt. Die mittlere Überlebenszeit sinkt bei den WHO Grad III-Tumoren auf 2 bis 3 Jahre (11).

Die hochmalignen WHO Grad IV-Tumoren zeichnen sich histologisch durch eine hohe Zelldichte, Tumornekrosen und eine oftmals deutliche Anaplasie sowie Gefäßproliferationen aus. Aufgrund eines raschen infiltrativen Wachstums ist die Prognose schlecht. Die mittlere Überlebenszeit beträgt weniger als 12 Monate (11,13).

2.2 *Glioblastoma multiforme*

2.2.1 *Allgemeines*

Das GBM, auch Glioblastom genannt, ist ein hirneigener WHO Grad IV-Tumor. Nach dem Prinzip der histogenetischen Klassifikation entstammt es der Gruppe der neuroepithelialen Tumoren astrozytären Ursprungs (12).

Man unterscheidet ein primäres von einem sekundären GBM. Diese differieren hinsichtlich ihrer Entstehung, der Pathogenese, des Manifestationsalters, des klinischen Verlaufes und der Prognose (13).

Das primäre GBM ist mit 90 % die häufigere Variante und manifestiert sich „de novo“, das heißt ohne nachweisbare weniger maligne Vorstufe. Es tritt im höheren Erwachsenenalter auf und geht mit einer schlechteren Prognose einher. Das sekundäre GBM hingegen entsteht auf dem Boden eines diffusen WHO Grad II-Astrozytoms, tritt im mittleren Erwachsenenalter auf und bildet die prognostisch günstigere Variante (13).

Histopathologische Varianten stellen das Riesenzellglioblastom und das Gliosarkom dar (13).

Mit einer Inzidenz von ca. 3 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr ist das GBM der häufigste maligne Tumor des Zentralnervensystems. Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Alter an. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 75. und 84. Lebensjahr. Bei Kindern und Jugendlichen tritt diese Neoplasie selten auf (1).

Das GBM ist meist im Marklager der Großhirnhemisphären lokalisiert. Es breitet sich entlang myelinisierter Bahnen in den Kortex, in die Stammganglien und auf die kontralaterale Seite aus. Bei einem Wachstum über das Corpus callosum mit bifrontaler, symmetrisch erscheinender Tumorausbreitung spricht man von einem „Schmetterlingsgliom“ (14,15).

Der Name „Glioblastoma multiforme“ geht von der makroskopisch „bunt“ imponierenden Schnittfläche des Tumors aus. Wie in der Abbildung 1 dargestellt, liegt der grau-rosa gefärbte, solide Tumor zwischen gelblichen bzw. grünlichen Nekrosearealen sowie frischen, roten und älteren, schwärzlichen Blutungen (15). Aufgrund seines raschen expansiven und destruktiven Wachstums weist der

Tumor bei Diagnosestellung oft ein ausgedehntes Volumen auf. Meist befindet sich zentral ein Nekroseareal und im Randbereich eine stark vaskularisierte Zone (16). Oftmals wird der Tumor von einem massiven perifokalen Ödem mit konsekutiver Massenverschiebung begleitet (12).

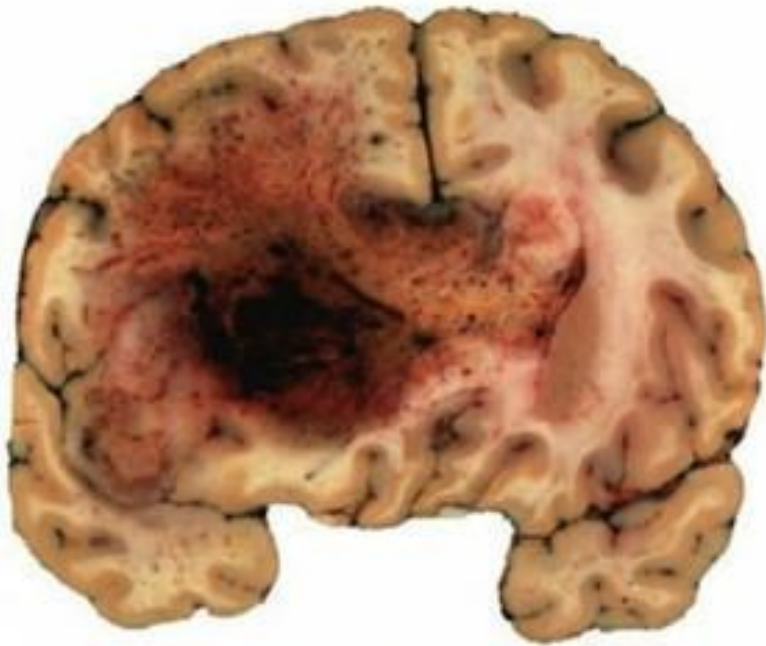


Abbildung 1: Makroskopische Darstellung eines Glioblastoma multiforme.

Im linken Frontallappen lokalisiertes Glioblastoma multiforme mit Ausdehnung entlang des Balkens auf die rechte Großhirnhemisphäre. Die Tumorschnittfläche ist „bunt“ mit einem grau-rosa gefärbten Tumorareal, gelblichen Nekrosen und roten bzw. schwärzlichen Blutungen (14).

2.2.2 Klinik

Intrakranielle Raumforderungen bedingen einen Anstieg des Hirndrucks, der wiederum verschiedene Symptome verursacht. Das häufigste Symptom ist die Zephalgie (3,17). Diese tritt bei 50 % der Hirntumorpatienten und -patientinnen auf. Typischerweise liegt das Schmerzmaximum in den frühen Morgenstunden. Hinweise auf einen Hirntumor liefern vor allem neu aufgetretene Kopfschmerzen bzw. eine Änderung des Schmerzcharakters bei chronischen Zephalgien (17).

Weiterhin kann der Anstieg des Hirndrucks Nausea, Nüchternerebrechen, Bewusstseinsstörungen und eine Visusminderung infolge einer Papillenschwellung bedingen (3,18).

Das infiltrative Tumorwachstum bedingt eine Kompression und folglich eine Druckschädigung der betroffenen Bereiche des Gehirngewebes. Weiterhin können die das Gehirn versorgenden Gefäße komprimiert werden. In dem betroffenen Hirnparenchym entsteht eine Ischämie (3).

Im Rahmen dieser Kompressionen zeigen sich fokale neurologische Zeichen. In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation, der Wachstumsgeschwindigkeit, den histologischen Tumoreigenschaften und dem perifokalen Ödem liegen unterschiedliche neurologische Störungen vor (3,17).

Weiterhin erleiden bis zu 70 % aller Tumorpatienten und -patientinnen fokale oder generalisierte epileptische Anfälle (3). Außerdem können psychische, endokrine sowie Gerinnungsstörungen auftreten. Uncharakteristische Symptome sind eine gesteigerte Reizbarkeit und Erschöpfbarkeit sowie ein vermehrtes Schlafbedürfnis und eine Persönlichkeitsveränderung (3,17).

Wie alle intrakraniellen Raumforderungen kann auch ein GBM die genannten Symptome bedingen. Im Vergleich zu weniger aggressiven Tumoren weist diese Neoplasie aufgrund des rapiden, expansiven Wachstums jedoch häufig eine rasche Zunahme der klinischen Beschwerden auf (3).

2.2.3 Diagnostik

Anamnese und klinische Untersuchung

Stellt sich anhand der klinischen Symptomatik der Verdacht auf eine intrakranielle Raumforderung, erfolgen eine genaue Anamneseerhebung, eine neurologische sowie eine klinisch-internistische Untersuchung. Dieses Vorgehen dient unter anderem der Erhebung von Risikofaktoren für nicht-neoplastische Raumforderungen. Besonderer Beachtung bedarf dabei auch die Suche nach primär extrazerebral gelegenen, intrakraniell metastasierten Tumoren. Die ersten durch die Neoplasie bedingten Symptome und deren weitere Entwicklung werden dokumentiert. Der Allgemeinzustand der Patienten und der Patientinnen wird mit Hilfe des Karnofsky-Index bzw. des WHO Performance Status protokolliert (18,19). Die Tabelle 1 stellt beide Klassifikationssysteme im Vergleich

dar.

Tabelle 1: Karnofsky-Index und WHO Performance Status (20)

Karnofsky-Index		WHO Performance Status	
100 %	- Normalzustand, keine Beschwerden	0	- asymptomatisch, uneingeschränkte Aktivität
90 %	- normale Aktivität möglich, wenige Symptome		
80 %	- normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome	1	- symptomatisch, uneingeschränkte Gehfähigkeit, Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, leichte körperliche Arbeit möglich
70 %	- Selbstversorgung möglich, normale Aktivität nicht möglich, nicht arbeitsfähig		
60 %	- benötigt gelegentlich fremde Hilfe, kann die meisten persönlichen Angelegenheiten selbst erledigen	2	- symptomatisch, weniger als 50 % der Wachzeit im Bett verbringend, Gehfähigkeit erhalten, sorgt für sich selbst, nicht arbeitsfähig
50 %	- benötigt oft Hilfe sowie medizinische Betreuung		
40 %	- behindert, braucht besondere Betreuung und Hilfe	3	- symptomatisch, begrenzte Selbstversorgung, über 50 % der Wachzeit an Stuhl oder Bett gebunden
30 %	- schwerbehindert, stationäre Behandlung erforderlich, keine Lebensgefährdung vorliegend		
20 %	- sehr krank, stationäre Behandlung zur supportiven oder kausalen Therapie dringend erforderlich	4	- völlig an Bett oder Stuhl gebunden, keinerlei Selbstversorgung möglich
10 %	- moribund, rasch fortschreitende, tödliche Erkrankung		
0 %	- Tod	5	- Tod

Neuroradiologische Diagnostik

In einem weiteren Schritt kommen bildgebende Verfahren zum Einsatz. Als Methode der ersten Wahl wird die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt. Diese kann Parenchymveränderungen sehr sensitiv darstellen und erlaubt eine Gewebedifferenzierung sowie –charakterisierung. Die MRT eignet sich damit sehr gut für die Darstellung hirneigener Tumoren (21).

Idealerweise erfolgt die Durchführung der MRT in mindestens zwei Ebenen mit

einer maximalen Schichtdicke von 5 mm (18).

Verwendet werden in der Regel T1-gewichtete (T1-weighted, T1 w) Sequenzen mit und ohne Kontrastmittel (KM) sowie T2-gewichtete (T2-weighted, T2 w) oder abgewandelte Sequenzen wie beispielsweise die Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)-Sequenz (22,23).

Bei speziellen Fragestellungen werden weitere MRT-Sequenzen und zusätzliche bildgebende Verfahren angewendet (18,22,23).

Das GBM präsentiert sich in der MR-tomographischen Darstellung als eine heterogene Raumforderung. Das gleichzeitige Vorliegen von Nekrose, Einblutung und Hypervaskularisation zählt zu den charakteristischen Merkmalen dieser Tumorentität (21).

Inhomogen hypointense Areale in der T1 w Bildgebung bzw. starke, nahezu liquorisointense Signalanhebungen im T2 w Bild sind charakteristisch für Nekrosen. Dieses Signalverhalten kann jedoch stark variieren (23).

Blutungen weisen in Abhängigkeit vom Blutungsstadium in der T1-Gewichtung ein hypo-, iso- oder hyperintenses und im T2 w Bild ein hypo- oder hyperintenses Signalverhalten auf (24). Vor allem intratumorale Einblutungen sind sehr typisch für das GBM (21).

Weiterhin sind intratumoral zahlreiche Gefäßanschnitte erkennbar. Dies entspricht der ausgeprägten tumorassoziierten Neovaskularisation. Diese Gefäße sind mit einer Blut-Hirn-Schrankenstörung assoziiert. Nach der Verabreichung von KM kann dieses nun aus den Gefäßen in das interstitielle Gewebe übertreten. Die Hypervaskularisation äußert sich in der T2 w Sequenz mit einer Signalauslöschung (21) und in der kontrastmittelgestützten (contrast enhanced, ce) T1 w Sequenz mit einer unregelmäßigen, knoten-, ring- oder girlandenförmigen KM-Anreicherung (23).

Solide, vitale Tumoranteile zeigen oftmals ein hypointenses Areal in der T1-Gewichtung sowie eine Hyperintensität im T2 w Bild. Sie weisen zudem, bedingt durch die intratumorale Neovaskularisation, eine ausgeprägte KM-Anreicherung auf. Zudem imponiert das GBM oftmals mit einem massiven perifokalen Ödem. Eine fingerförmige Ödemausdehnung entlang der Gyri bis zu den subkortikalen Abschnitten mit Aussparung der Hirnrinde ist sehr charakteristisch (23). Das Ödem ist nicht eindeutig von dem vitalen Tumorgewebe

zu unterscheiden. Zudem begrenzt sich das neoplastische Gewebe nicht nur auf die in der Bildgebung ersichtliche Läsion, sondern dehnt sich über diese Grenzen hinaus aus (16).

Die Abbildung 2 stellt ein links temporal gelegenes GBM dar. Zu erkennen ist das typische Signalverhalten dieser Tumorentität in den genannten Sequenzen (T2 w, T1 w mit und ohne KM).

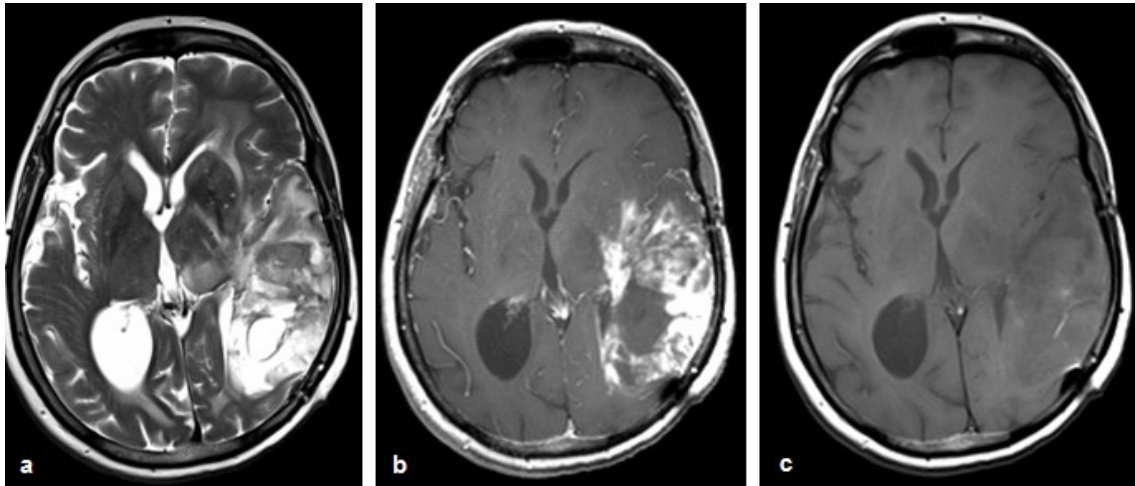


Abbildung 2: Magnetresonanztomographische Darstellung eines Glioblastoma multiforme.

a) T2-Gewichtung, axiale Aufnahme. Links temporal befindet sich eine ausgedehnte, inhomogene Signalanhebung mit unscharfer Begrenzung, perifokalem Ödem und Mittellinienverlagerung.

b) Korrespondierende T1-Gewichtung nach Kontrastmittelgabe. Deutlich werden ein zentral gelegenes, hypointenses Nekroseareal sowie ein inhomogener, hyperintenser Randbereich mit einer knotig- bis girlandenförmigen Kontrastmittelaufnahme.

c) Korrespondierende T1-Nativaufnahme. Schwach ausgeprägte Signalhypointensität links temporal.

Histologische und molekulare Diagnostik

Um eine definitive Diagnose zu stellen ist eine histologische Untersuchung notwendig. Die Entnahme des Untersuchungsmaterials kann mittels stereotaktischer Biopsie oder im Rahmen einer offenen Operation erfolgen. Es werden eine histogenetische Einteilung und eine Gradierung des Präparates vorgenommen (11,18,21).

Mikroskopisch handelt es sich bei dem GBM um einen sehr mannigfaltigen Tumor (12,14). Es weist eine hohe Zelldichte, zum Teil ausgedehnte flächenhafte

oder strichförmige Nekrosen sowie eine ausgeprägte zelluläre und nukleäre Polymorphie auf (15). Typischerweise ordnen sich die Tumorzellen palisadenartig um die Nekroseareale an. Das GBM zeigt zudem eine hohe Mitoserate. Die Wachstumsfraktion liegt bei 8 bis 25 % (14). Die Abbildung 3 zeigt die typischen histologischen Charakteristika dieser Neoplasie.

Eine molekular-diagnostische Bestimmung des Methylierungsstatus der Promotorregion des O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase (MGMT)-Gens ist vor allem bei älteren GBM-Patienten und -Patientinnen im Rahmen der Therapieentscheidung von Bedeutung (siehe Kapitel 2.2.4 Therapie). Der Methylierungsstatus dient als prädiktiver Biomarker für einen möglichen Therapieerfolg bei einer Chemotherapie mit Temozolamid (TMZ) (18,25).

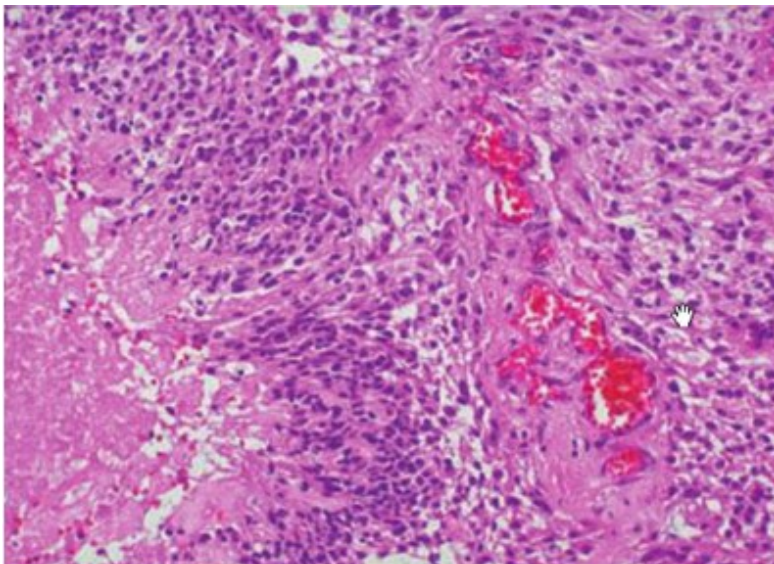


Abbildung 3: Mikroskopische Darstellung eines Glioblastoma multiforme.

Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 200-fache Vergrößerung. Am linken Bildrand zeigen sich ausgedehnte Nekrosen. Der Tumor weist eine hohe Zelldichte mit um die Nekroseareale palisadenartig angeordneten Tumorzellen auf. Es liegt eine nukleäre und zelluläre Polymorphie vor. Die charakteristische Hypervaskularisation ist in Form von ausgedehnten Kapillarproliferationen rechts im Bild erkennbar (14).

2.2.4 Therapie

Primärtherapie

Bei der Therapiewahl bedarf es stets einer Risiko-Nutzen-Abwägung. Ein schlechter Allgemeinzustand und ein hohes Lebensalter können die Therapieoptionen limitieren (26).

Nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung ist bei einem GBM das multimodale Konzept die effizienteste Primärtherapie. Dabei erfolgt zunächst eine möglichst vollständige Tumorresektion oder zumindest eine Biopsie, gefolgt von einer konkomitanten Radiochemotherapie mit fortgeführter adjuvanter Chemotherapie (2,3).

Dieser Therapieansatz erwies sich bei Patienten und Patientinnen bis zum 70. Lebensjahr in einem ausreichend guten Allgemeinzustand als vorteilhaft (2). Bei älteren Erkrankten oder bei Patienten und Patientinnen zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr in einem herabgesetzten Allgemeinzustand ist eine Monotherapie anzuraten. Patienten und Patientinnen mit einem methylierten MGMT-Promotor profitieren dabei von einer Chemotherapie mit TMZ in der Standarddosierung (25). Bei dem Fehlen dieser Methylierung sowie bei einem unbekanntem Methylierungsstatus wird eine hypofraktionierte Radiotherapie angewendet (18,25).

Weiterhin erfolgen supportive Maßnahmen. Diese umfassen eine Hirndrucktherapie, eine Thromboembolieprophylaxe und gegebenenfalls die Verabreichung von Antikonvulsiva und Glukokortikoiden (26).

Operation und stereotaktische Biopsie

Die chirurgische Intervention hat sowohl diagnostische als auch therapeutische Funktionen. Durch die Entnahme von Tumorgewebe ist eine histologische Diagnosesicherung möglich. Gleichzeitig wird malignes Gewebe entfernt und der Hirndruck gesenkt (18). Eine Operation ist mit Risiken behaftet. Generell gilt, dass die Aufrechterhaltung neurologischer Funktionen und Werkzeugleistungen immer vorrangig gegenüber der radikalen Tumorresektion ist (26).

Die stereotaktische Biopsie dient der Entnahme von Biopsaten für eine histologische Untersuchung. Im Vergleich zum operativen Vorgehen ist eine Biopsie mit weniger Risiken behaftet. Diese kann auch bei Patienten und Patientinnen in einem schlechten Allgemeinzustand durchgeführt werden und sollte bei Inoperabilität immer erfolgen. Nur in seltenen Ausnahmefällen, wenn das Interventionsrisiko den Nutzen des Informationsgewinnes überwiegt, kann auf eine histologische Diagnosesicherung verzichtet werden (18).

Radiotherapie

Die Standardradiotherapie besteht aus einer fokalen, fraktionierten Bestrahlung mit insgesamt 54 bis 60 Gy. Die Behandlungsdauer beträgt 6 Wochen und die Einzeldosis liegt bei 1,8 bis 2 Gy (26). Bestrahlt wird in der Regel das Tumoreal mit einem Sicherheitssaum von 0,5 bis 2 cm (18).

Bei älteren Erkrankten sowie bei Patienten und Patientinnen mit einer sehr schlechten Prognose kann eine akzelerierte Strahlentherapie durchgeführt werden. Dabei werden die Gesamtbestrahlungszeit und die Gesamtdosis reduziert. Dieses Vorgehen verkürzt die Behandlungsdauer und vermindert den durch die Radiotherapie bedingten Bedarf an Glukokortikoiden. Weiterhin konnten keine negativen Auswirkungen auf die Gesamtüberlebenszeit, den Allgemeinzustand und auf die Lebensqualität nachgewiesen werden (27).

Chemotherapie

Im Vergleich zur alleinigen adjuvanten Radiotherapie zeigt die konkomitante und adjuvante Gabe des Chemotherapeutikums TMZ bei Patienten und Patientinnen bis zum 70. Lebensjahr eine deutliche Zunahme der 5-Jahres-Überlebensrate (4). TMZ ist ein oral verabreichtes, alkylierendes Zytostatikum. Die Bioverfügbarkeit liegt bei oraler Einnahme bei 100 %. Da es zudem die Blut-Hirn-Schranke passiert, kann es bei Hirntumoren effizient wirken (28).

Im Rahmen der konkomitanten Radiochemotherapie erhalten die Patienten und

die Patientinnen täglich 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) TMZ oral. Diese Therapie beginnt mit dem ersten und endet mit dem letzten Tag der Bestrahlung. Die maximale Dauer der konkomitanten TMZ-Gabe liegt bei 49 Tagen (4).

Nach einer vierwöchigen Pause beginnt die adjuvante Chemotherapie. Über sechs Zyklen wird 150-200 mg/m² KOF TMZ an 5 aufeinander folgenden Tagen verabreicht. Der nächste Zyklus beginnt nach 28 Tagen (4).

Rezidivtherapie

Im Falle eines Tumorrezidivs sind keine Standardtherapien definiert.

Mögliche Behandlungsoptionen sind eine Reoperation sowie eine erneute Chemo- und/oder Strahlentherapie (18,26). Chemotherapeutika der ersten Wahl stellen Nitrosoharnstoffe und TMZ dar (18). Es werden jedoch auch andere Zytostatika, wie zum Beispiel Vincristin, und auch die Kombination verschiedener Chemotherapeutika angewendet (29).

Nitrosoharnstoffe gehören ebenso wie TMZ zu der Gruppe der Alkylantien. Sie verursachen eine Alkylierung der Desoxyribonukleinsäure und hemmen somit das Tumorwachstum (30).

In den USA, in Kanada und in der Schweiz wird zudem noch der antiangiogene Wirkstoff Bevacizumab eingesetzt (18). Dieses Medikament ist ein Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGF). VEGF wird in den Tumorzellen sezerniert und stimuliert die Neoangiogenese. Durch eine Hemmung dieses Faktors wird das Tumorwachstum behindert (3). Bevacizumab ist in der Europäischen Union zur Therapie des rezidivierenden GBM nicht zugelassen (18).

Welche therapeutischen Strategien im Einzelfall zum Einsatz kommen wird individuell entschieden. Wichtige Entscheidungskriterien stellen unter anderem der Allgemeinzustand der Patienten und der Patientinnen, das zeitliche Auftreten des Rezidivs, vorausgegangene Behandlungen sowie die Tumorlokalisation und –ausdehnung dar (18).

Zur Erstellung genauer Therapieschemata und zur Erprobung neuartiger Methoden existieren aktuell einige klinische Studien (26).

2.2.5 Verlaufskontrolle und Prognose

Bei fehlenden klinischen Anzeichen einer Tumorprogression bzw. eines Rezidivs erfolgen im ersten Jahr dreimonatige Verlaufskontrollen mittels MRT. Danach können die Intervalle zwischen den Kontrollen verlängert werden (18).

Progressive Läsionen in der MR-tomographischen Bildgebung kurz nach der Beendigung der konkomitanten Radiochemotherapie können differentialdiagnostisch neoplastischer oder therapieinduzierter Genese sein (5,6,10). Die Pseudoprogession und die Radionekrose zählen zu den therapieinduzierten Veränderungen und sind zum aktuellen Zeitpunkt nicht sicher von einer Tumorprogression bzw. einem Rezidiv differenzierbar. Seit 10 Jahren gewinnt diese Problematik zunehmend an Bedeutung und wird vermehrt im Rahmen klinischer Studien erforscht (31). Für weitere, ausführliche Informationen siehe Kapitel 2.3 Pseudoprogession.

Aktuell werden aufgrund der mangelnden Differenzierungsmöglichkeiten bei dem Auftreten progressiver Läsionen in dem genannten Zeitraum eine Fortführung der aktuellen Therapie sowie eine erneute Verlaufskontrolle nach 4 bis 8 Wochen empfohlen (18).

Die Prognose bei der Erkrankung an einem GBM ist schlecht. Ohne eine tumorspezifische Therapie überleben die Patienten und die Patientinnen meist nur wenige Wochen (3).

Unter der multimodalen Therapie liegt die mittlere Überlebenszeit bei Patienten und Patientinnen bis zum 70. Lebensjahr mit einem WHO Performance Status bei der Erstdiagnose von maximal 2 bei etwa 14 Monaten. Die 2- bzw. 5-Jahresüberlebensrate beläuft sich auf 27,2 % bzw. 9,8 %. Die progressionsfreie Überlebensrate beträgt nach 2 Jahren 11,2 % und nach 5 Jahren 4,1 %. Das durchschnittliche Überleben nach der Tumorprogression liegt bei etwa einem halben Jahr (4).

Wick et al. untersuchten in ihrer Studie die mediane Gesamtüberlebenszeit unter Monotherapie bei Patienten und Patientinnen über 65 Jahren mit einem Karnofsky-Index von mindestens 60 %. Die mittlere Überlebenszeit betrug in der Patientengruppe, die ausschließlich mittels Radiatio behandelt wurde, 9,6 Monate. Unter Chemotherapie lag die mittlere Überlebenszeit bei 8,6 Monaten. Vor allem

Probanden mit einem methylierten MGMT-Promotorstatus profitierten von einer Chemotherapie mit TMZ (4,32,33).

Eine radikale Tumorresektion, ein methylierter MGMT-Promotorstatus, ein junges Patientenalter und ein guter Karnofsky-Index bzw. WHO Performance Status bei der Erstdiagnose des GBM gelten im Allgemeinen als positive prognostische Faktoren (25,33).

2.3 Pseudoprogression

2.3.1 Definition

Bei einigen GBM-Patienten und -Patientinnen zeigt sich meist innerhalb der ersten 3 Monate nach der Beendigung der konkomitanten Radiochemotherapie eine Größenzunahme bzw. ein Neuauftreten von KM-aufnehmenden Läsionen in der ce T1 w Sequenz. Zum Teil handelt es sich dabei aber auch um nicht KM-aufnehmende, hyperintense Areale in der T2 w Bildgebung (7). Diesen Veränderungen kann eine Tumorprogression bzw. ein Rezidiv oder eine sogenannte Pseudoprogression zu Grunde liegen. In seltenen Fällen sind solche frühzeitigen Veränderungen durch eine Radionekrose bedingt (5,7,10).

Eine progressive Läsion, die sich im Rahmen einer Pseudoprogression manifestiert, ist nicht neoplastischer Genese, sondern entsteht als eine Reaktion auf die therapeutischen Maßnahmen (6). Die pathophysiologischen Mechanismen sind nicht ausreichend geklärt. Man geht davon aus, dass die aggressive Radiochemotherapie nicht nur den Zelltod der Tumorzellen, sondern auch eine Schädigung der umgebenden Astrozyten und der peritumoralen Gefäße zur Folge hat (7,8). Es resultiert im eigentlich gesunden Gewebe eine Sekundärreaktion mit Inflammation, gesteigerter Gefäßpermeabilität und Ödem. Die Funktion der Blut-Hirn-Schranke ist damit gestört und eine KM-Anreicherung im interstitiellen Raum erfolgt (7).

Eine pseudoprogressive Läsion imitiert in der MR-tomographischen Bildgebung einen progressiven bzw. einen rezidivierenden Tumor (7). Im Gegensatz zu der Tumorprogression weist diese über die folgenden 6 Monate eine spontane

Stagnation der Größenzunahme auf. In einigen Fällen bildet sich die Veränderung teilweise oder vollständig zurück (5,10). Jedoch kann diese auch kontinuierlich in eine Radionekrose übergehen (34). Die Abbildung 4 zeigt den typischen Verlauf einer Pseudoprogression in der MR-tomographischen Bildgebung.

Die Radionekrose stellt eine weitere therapieinduzierte Veränderung dar. Im Vergleich zu der Pseudoprogression geht diese mit einer stärkeren Schädigung des Gewebes einher und tritt in der Regel später auf. Sie wird im Durchschnitt nach 3 bis 12 Monaten nach der Beendigung der konkomitanten Radiochemotherapie in der Bildgebung sichtbar (34). Die Zeitspanne ihres Auftretens reicht jedoch von einigen Monaten bis hin zu mehreren Jahren nach der Therapiebeendigung (35). Eine pseudoprogressive Läsion kann auch später als 3 Monate nach der Radiochemotherapie auftreten (36). Diese beiden therapieinduzierten Veränderungen lassen sich daher mitunter aufgrund einer zeitlichen Überschneidung ihrer Manifestation nicht klar voneinander abgrenzen. Die Pseudoprogression kann jedoch auch als eine milde und selbstlimitierende Variante der Radionekrose interpretiert werden (34,35).

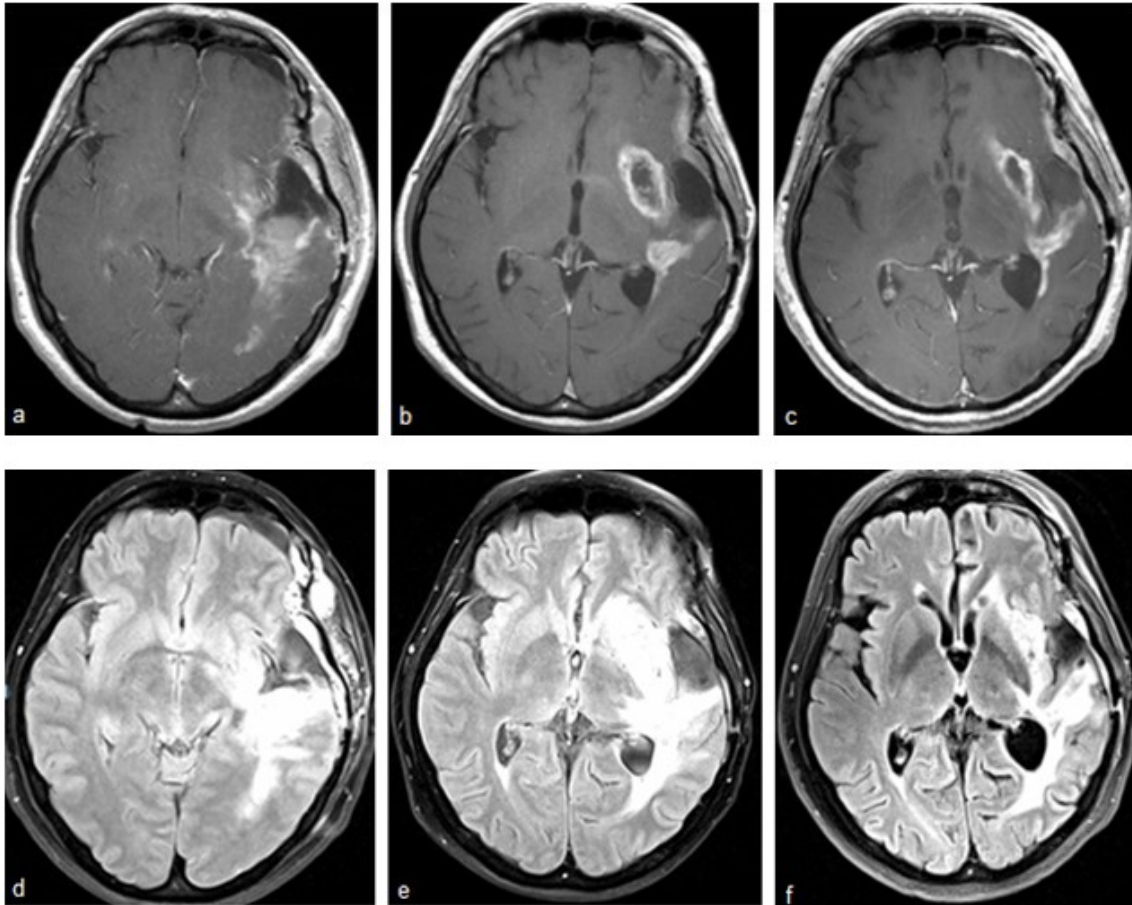


Abbildung 4: Pseudoprogression nach Radiochemotherapie.

a – c) T1-Gewichtung nach Kontrastmittelgabe, axiale Aufnahme.

d – f) T2-Gewichtung, axiale Aufnahme.

Glioblastoma multiforme links temporal bei einer 48-jährigen Frau. Zustand nach Operation und konkomitanter Radiochemotherapie. Laufende adjuvante Chemotherapie mit Temozolamid. Aufnahme 11 Tage nach der Operation (**a, d**). 6 Wochen nach der Beendigung der Radiochemotherapie tritt eine progressive Läsion links temporal auf (**b, e**). Nach weiteren 5 Monaten zeigt sich eine Größenabnahme der Veränderung. Eine Pseudoprogression wird diagnostiziert (**c, f**).

2.3.2 Inzidenz und Prognose

Pseudoprogressionen lassen sich bei höhergradigen Gliomen sowohl nach einer Monotherapie mit Radiatio als auch nach einer kombinierten Radiochemotherapie nachweisen (5,10). Auch nach Anwendungen anderer Therapien können diese Veränderungen auftreten (34).

De Wit et al. publizierten eine Studie, in der die Inzidenz der Pseudoprogression bei höhergradigen Gliomen nach alleiniger Radiotherapie untersucht wurde. Bei etwa 30 % der Probanden traten in der ersten MR-tomographischen Verlaufskontrolle nach Therapiebeendigung progressive Läsionen auf. Bei einem Drittel dieser Läsionen handelte es sich um eine Pseudoprogression und bei zwei Dritteln um eine Tumorprogression (10).

Nach einer kombinierten Radiochemotherapie lassen sich Pseudoprogressionen ebenfalls nachweisen. Die Angaben zur Inzidenz variieren in diesem Fall jedoch stark. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Verwendung von unterschiedlichen Responsekriterien (37). In einigen klinischen Studien zeigten 41 bis 48,5 % der Probanden nach der Beendigung der konkomitanten Radiochemotherapie progressive Läsionen. Bei diesen Veränderungen handelte es sich in 12 bis 64 % der Fälle um eine Pseudoprogression (5,6,38,39).

Brandes et al. untersuchten einen möglichen Zusammenhang zum Methylierungsstatus des MGMT-Promotors. Probanden mit Pseudoprogressionen bzw. mit Tumorprogression wiesen in 91,3 % bzw. in 59 % der Fälle einen methylierten MGMT-Promotor auf. Ebenso zeigten Probanden mit pseudoprogressiven Läsionen, im Vergleich zu solchen ohne diese frühzeitigen Veränderungen, eine signifikant längere mittlere Überlebenszeit und auch eine verlängerte progressionsfreie Zeit auf. Ein methylierter MGMT-Promotor wirkte sich zusätzlich in beiden Patientengruppen positiv auf diese prognostischen Werte aus. Somit zeigten jene Patienten und Patientinnen mit einer pseudoprogressiven Läsion und mit einer Methylierung des Promotors die beste Prognose auf. Man geht davon aus, dass ein methylierter MGMT-Promotor mit einem erhöhten Therapieansprechen einhergeht. Daraus resultiert die bessere Prognose. Im Rahmen der erhöhten Wirksamkeit der Therapien, steigen auch deren Auswirkungen auf das umgebende Gewebe an. Die Folge ist ein vermehrtes Auftreten von Pseudoprogressionen (6).

2.4 Differenzierung zwischen Pseudoprogression und Tumorprogression

2.4.1 Differenzierung anhand klinischer Parameter

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit den Differenzierungsmöglichkeiten zwischen neoplastisch bedingten Veränderungen und Pseudoprogressionen bei höhergradigen Gliomen. Im Rahmen dessen wurden neben den bildgebenden Verfahren auch klinische Parameter untersucht (5,6).

Einige Patienten und Patientinnen zeigten neben dem Auftreten progressiver Läsionen in der MR-tomographischen Bildgebung auch eine Verschlechterung des neurologischen Befundes. Diese klinische Veränderung traten während oder bis zu 4 Wochen nach der Beendigung der konkomitanten Radiochemotherapie auf (5).

Taal et al. verglichen die Häufigkeit einer klinisch-neurologischen Befundverschlechterung bei tumorassoziierten Veränderungen mit jener bei Pseudoprogressionen. Diese erschien in etwa zwei Dritteln der Fälle bei progressiven bzw. rezidivierenden Tumoren. Patienten und Patientinnen mit pseudoprogressiven Läsionen sind mit etwa einem Drittel der Fälle weitaus weniger betroffen (5).

Brandes et al. berichteten ebenfalls über ein weniger häufiges Auftreten neurologischer Befundverschlechterungen in der Gruppe der Patienten und Patientinnen mit Pseudoprogressionen. Etwa die Hälfte bzw. ein Drittel der Probanden mit einer Tumorprogression bzw. einer Pseudoprogression zeigte eine Verschlechterung der neurologischen Befunde (6).

Gingen diese klinischen Veränderungen mit einer Pseudoprogression einher, so stellte sich im weiteren Verlauf unter einer stabilen oder abnehmenden Dexamethasondosis eine Befundstabilität (10) oder eine spontane Rückbildung der Symptome ein (5). In seltenen Fällen kam es jedoch auch in dieser Patientengruppe zu einer zunehmenden Beeinträchtigung neurologischer Funktionen. Dies war bedingt durch einen kontinuierlichen Übergang in eine therapieinduzierte Radionekrose (5).

Bei einer tumorassoziierten Veränderung bilden sich die Symptome in der Regel nicht spontan zurück. Aufgrund des rapiden Tumorwachstums erleiden diese Patienten und Patientinnen eine zunehmende Verschlechterung der klinischen Befunde (3).

Eine klinisch-neurologische Befundverschlechterung kann somit sowohl bei einer Pseudoprogression als auch bei einer Tumorprogression auftreten. Dieser Parameter ermöglicht daher keine frühzeitige und eindeutige Diagnosestellung (5,40).

Das Patientenalter, der WHO Performance Status bzw. der Karnofsky-Index als auch das Ausmaß der chirurgischen Resektion und des Bestrahlungsfeldes sind ebenfalls keine zuverlässigen Unterscheidungskriterien (5).

2.4.2 Differenzierung mit Hilfe der Bildgebung

Beurteilung der Therapieresponse

Responsekriterien dienen der präzisen, objektiven und einheitlichen radiologischen Beurteilung der Therapieresponse (41,42). Weiterhin bilden sie die Basis für einen möglichen Einschluss in klinische Studien. Sie erlauben zudem die Vergleichbarkeit und beeinflussen die Ergebnisse der Studien (10,41). Eine exakte Auswertung der Therapieresponse ist somit von enormer Bedeutung.

Mit der Einführung der Radiochemotherapie tritt das Phänomen der Pseudoprogression zunehmend in den Vordergrund (5). Die Responsekriterien nach Macdonald et al. aus dem Jahr 1990 weisen diesbezüglich einige signifikante Limitierungen auf. Daher publiziert die „Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group“ 2010 erneuerte Responsekriterien (42). Die Bewertung der Therapieresponse erfolgt im Rahmen der Verlaufskontrolle anhand der konventionellen MR-tomographischen Bildgebung (41,42).

Linhares et al. verglichen in ihrer Studie beide Evaluierungssysteme. Daraus ging hervor, dass die Anwendung der Macdonald-Kriterien mit einer höheren Rate an Fehldiagnosen assoziiert war. Das bedeutet, dass die Diagnose Tumorprogression bzw. Rezidiv häufig fehl- und überdiagnostiziert wurde. Die

Rate tatsächlich vorliegender tumorassoziierter Veränderungen war demnach geringer. Jedoch stellen auch die RANO-Responsekriterien kein optimales Evaluierungssystem dar (43). Beiden Systemen ist gemeinsam, dass eine frühzeitige Differenzierung zwischen einer Pseudoprogression und einer neoplastischen Veränderung nicht, bzw. nur in zwei Ausnahmefällen (siehe unten, Abschnitt RANO-Responsekriterien), möglich ist (41,42).

Responsekriterien nach Macdonald

1990 publizierten Macdonald et al. Kriterien zur Beurteilung der Therapieresponse bei höhergradigen Gliomen. Zur Erfassung des Therapieansprechens werden die KM-aufnehmenden Areale in der computertomographischen bzw. in der MR-tomographischen Bildgebung in ihrer maximalen Ausdehnung abgemessen und im zeitlichen Verlauf verglichen. Die Längen- und die Breitenausdehnung werden dabei rechtwinklig zueinander bestimmt und miteinander multipliziert. Der Größenvergleich beruht dementsprechend auf einem zweidimensionalen Flächenmaß. Weiterhin werden Veränderungen der benötigten Kortikosteroiddosis und des neurologischen Befundes in die Evaluierung mit einbezogen (41).

Die so ermittelten Ergebnisse werden in vier Kategorien eingeteilt. Von einer kompletten Response („complete response“) spricht man, wenn keine Steroide verabreicht werden und in einem Zeitraum von mindestens einem Monat keine KM-aufnehmenden Areale in den bildgebenden Verfahren sichtbar sind. Der neurologische Befund ist zudem unverändert oder verbessert. Die Teilresponse („partial response“) definiert sich in einer Größenreduktion der KM-aufnehmenden Areale um mindestens 50 %, bestehend über einen Zeitraum von mindestens einem Monat unter einer unveränderten oder verminderten Kortikosteroiddosis. Der neurologische Befund ist stabil oder verbessert. Eine Tumorprogression („progressive disease“) äußert sich in einer Größenzunahme um mindestens 25 % bzw. einem Neuauftreten von KM-aufnehmenden Läsionen oder in einer Verschlechterung des neurologischen Status. Die Steroiddosis ist unverändert oder erhöht. Die Krankheitsstabilisierung („stable disease“) umfasst alle anderen Befundkonstellationen (41).

Seit der Einführung der Macdonald-Kriterien ist deren Anwendung weit verbreitet (42). Jedoch weist die Evaluierung des Therapieansprechens mit Hilfe dieser Kriterien einige Limitierungen auf. Eine KM-Aufnahme aus dem Blutgefäßsystem in das Gehirngewebe ist bedingt in einer Störung der Blut-Hirn-Schranke. Diese Gefäßveränderungen können vielfältige Ursachen haben und sind daher nicht zweifellos einem neoplastischen Geschehen gleichzusetzen (42,44). Seit der Anwendung neuer Therapien und dem vermehrten Auftreten von Pseudoprogessionen bei höhergradigen Gliomen steigt das Bewusstsein für diese eingeschränkte Beurteilbarkeit. Eine weitere Limitierung bildet die Größenbeurteilung von Tumoren, die irregulär geformt oder an den Wänden von zystischen oder operativ induzierten Höhlen lokalisiert sind. Ebenso liefern Macdonald et al. keine Angaben bzgl. des Vorgehens bei multifokalen Tumoren (42).

RANO-Responsekriterien

Aufgrund der eingeschränkten Beurteilbarkeit der Therapieresponse mit Hilfe der Macdonald-Kriterien veröffentlichten Wen et al. 2010 die erneuerten und die sogenannten RANO-Responsekriterien. Bei diesen wird ebenfalls ein zweidimensionaler Größenvergleich der Tumorflächen im zeitlichen Verlauf vorgenommen. Es werden jedoch neben den KM-aufnehmenden Arealen in der T1 w Bildgebung nun auch nicht KM-aufnehmende Tumoranteile in der T2-Gewichtung bzw. in der FLAIR-Sequenz in die Vermessung mit einbezogen. Tumoren, die aufgrund ihrer Form oder der Lokalisation nicht vermessen werden können, bilden eine separate Gruppe (42).

Die ermittelten Ergebnisse werden gleichfalls in vier Kategorien eingeteilt.

Die komplette Response („complete response“) definiert sich als ein vollständiges Fehlen von KM-aufnehmenden Arealen über mindestens einen Monat hinweg. Zudem liegen keine neuen Läsionen vor und die nicht KM-aufnehmenden Areale sind größenstabil oder weisen eine Verkleinerung auf. Die Kortikosteroiddosis liegt maximal im physiologischen Bereich. Weiterhin zeigt die klinische Untersuchung eine Verbesserung oder eine Befundkonstanz (42).

Bei der Teilresponse („partial response“) liegt im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung eine Größenreduktion des KM-aufnehmenden Anteils um mindestens 50 % vor. Bei multifokalen Läsionen wird mit der Summe der einzelnen Produkte gerechnet. Auch dies muss mindestens einen Monat bestehen. Weiterhin sind keine neuen Läsionen aufgetreten, jene Bezirke, die in ihrer Ausdehnung nicht vermessen werden können, weisen keine Progression auf und die nicht KM-aufnehmenden Areale sind größenstabil oder regredient. Die Kortikosteroiddosis ist unverändert oder vermindert. Die Patienten und Patientinnen sind klinisch stabil oder weisen eine Verbesserung auf (42).

Die Progression („progression“) bedarf einer Größenzunahme der KM-aufnehmenden Läsionen um 25 %. Bei multifokalen Läsionen wird wiederum die Summe der einzelnen Produkte gebildet. Auch das Vorliegen neuer Läsionen sowie eine signifikante Progredienz der nicht KM-aufnehmenden Areale bedingen die Zuordnung der Befunde zu dieser Kategorie. Verglichen wird jeweils die aktuelle Aufnahme mit jener während der besten Response bzw. mit der Ausgangsuntersuchung. Bei allen Veränderungen ist zudem die Kortikosteroiddosis im zeitlichen Vergleich unverändert oder gesteigert. Auch eine deutliche klinische Verschlechterung, die ausschließlich durch den Tumor bedingt ist, wird als Progression bezeichnet (42).

Eine Krankheitsstabilisierung („stable disease“) umfasst alle Modalitäten, die den drei anderen Kategorien nicht zugeordnet werden können.

Bei dem Vorliegen von ausschließlich nicht KM-aufnehmenden Läsionen kann nie von einer kompletten bzw. einer Teilresponse gesprochen werden. Bei diesen Patienten und Patientinnen kann lediglich eine Progression oder im besten Falle eine Krankheitsstabilisierung diagnostiziert werden (42).

In den RANO-Responsekriterien wird im Unterschied zu den Kriterien nach Macdonald et al. betont, dass eine Differenzierung zwischen einer Pseudoprogression und einer Tumorprogression innerhalb der ersten 12 Wochen nach der Beendigung der konkomitanten Radiochemotherapie nur in zwei Ausnahmesituationen möglich ist. Diese stellen das Auftreten des Hauptanteils der KM-aufnehmenden Läsionen außerhalb des Bestrahlungsfeldes und eine histologische Diagnosesicherung dar. Diese Situationen erlauben die frühzeitige Diagnose einer Tumorprogression. In allen anderen Fällen kann unter der

Verwendung der Responsekriterien erst nach den 12 Wochen eine Tumorprogression diagnostiziert werden (42).

Eine Pseudoprogession kann jedoch auch später als 12 Wochen nach der Beendigung der Radiochemotherapie auftreten (36). Dies wird in den Responsekriterien der „RANO Working Group“ nicht berücksichtigt. Die Tabelle 2 stellt die beiden Systeme der Beurteilung der Therapieresponse gegenüber.

Tabelle 2: Evaluierung der Therapieresponse im Vergleich (41,42)

Response-kategorie	Responsekriterien nach Macdonald et al.	RANO-Responsekriterien nach Wen et al.
Komplette Response	<u>Alle Kriterien müssen erfüllt sein:</u> keine KM-aufnehmenden Läsionen bestehend über mind. 1 Monat; keine Kortikosteroidgabe; klinischer Befund unverändert od. verbessert	<u>Alle Kriterien müssen erfüllt sein:</u> keine KM-aufnehmenden Läsionen bestehend über mind. 1 Monat; keine neuen Läsionen; größenstabile od. regrediente nicht KM-aufnehmende Areale; keine Kortikosteroidgabe; klinischer Befund unverändert od. verbessert
Teilresponse	<u>Alle Kriterien müssen erfüllt sein:</u> Reduktion der KM-aufnehmenden Läsion um mind. 50 % bestehend über mind. 1 Monat; Kortikosteroiddosis unverändert od. reduziert; klinischer Befund unverändert od. verbessert	<u>Alle Kriterien müssen erfüllt sein:</u> Reduktion der KM-aufnehmenden Areale um mind. 50 % (bei multifokalen Tumoren die Summe der Produkte aller Läsionen bilden) bestehend über mind. 1 Monat; keine neuen Läsionen; keine Progredienz der nicht vermessbaren Areale; größenstabile od. regrediente nicht KM-aufnehmende Areale; Kortikosteroiddosis unverändert od. vermindert; klinischer Befund stabil od. verbessert
Tumor-progression	<u>Mind. ein Kriterium muss erfüllt sein:</u> Größenzunahme der KM-aufnehmenden Läsion um mind. 25 %; Neuauftreten von KM-aufnehmenden Läsionen; Verschlechterung des klinischen Befundes; die Kortikosteroiddosis ist in jedem Fall unverändert oder gesteigert	<u>Mind. Ein Kriterium muss erfüllt sein:</u> Größenzunahme der KM-aufnehmenden Läsion um mind. 25 % (bei multifokalen Tumoren die Summe der Produkte aller Läsionen bilden); neue Läsionen; signifikante Progredienz der nicht KM-aufnehmenden Läsionen; deutliche, tumorbedingte klinische Verschlechterung; in jedem Fall ist die Kortikosteroiddosis unverändert od. gesteigert
Krankheits-stabilisierung	Alle Befunde, die nicht den anderen Kategorien zugeordnet werden	Alle Befunde, die nicht den anderen Kategorien zugeordnet werden

Anmerkung. Kontrastmittel (KM)

Spezielle bildgebende Verfahren

Zum aktuellen Zeitpunkt ist eine frühzeitige Differenzierung zwischen einer Tumorprogression bzw. einem Rezidiv und einer Pseudoprogession mit Hilfe der konventionellen MRT nicht möglich (8,9,42).

Einige klinische Studien untersuchen zu diesem Zweck die Anwendung spezieller bildgebender Verfahren und konnten erste positive Ergebnisse verzeichnen. Meist handelt es sich dabei um retrospektive und kleinere Studien (8,9). Zu diesen bildgebenden Verfahren zählen die perfusionsgewichtete Bildgebung (perfusion-weighted imaging, PWI) und die diffusionsgewichtete Bildgebung (diffusion-weighted imaging, DWI).

Die PWI ermöglicht die Quantifizierung hämodynamischer Parameter und somit die Darstellung der zerebralen Gewebepfusion (45,46). Basierend auf der Theorie, dass sich die Vaskularisation in einem Tumor von der in therapieinduzierten Läsionen unterscheidet, wird in einigen Studien die PWI zur Differenzierung eingesetzt (47-51). Während bei dem GBM die Hypervaskularisation vordergründig ist (16), zeichnet sich die Pseudoprogession durch eine vaskuläre Schädigung mit resultierender gesteigerter Gefäßpermeabilität aus (17). Auf dieser Grundlage lieferte die PWI unter der Verwendung verschiedenster Aufnahmetechniken und Analyseverfahren erste positive Ergebnisse (47-51).

Die DWI ist ein MRT-Verfahren, das die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen in biologischen Geweben ermittelt und bildlich darstellt (siehe auch Kapitel 2.5. Diffusionsgewichtete Bildgebung) (52,53). Mit abnehmendem Zellreichtum des Gewebes und mit zunehmender Permeabilität der Zellmembranen steigt die Diffusionsbewegung der Wassermoleküle an. Die Motilität ist dementsprechend in zellreichen Geweben und bei intakten Zellmembranen herabgesetzt.

Der hohe Zellreichtum des GBM bewirkt eine relative Größenabnahme des Extrazellularraums und eine Einschränkung der Diffusionsbewegung (31). Bei einer Pseudoprogession hingegen liegen aufgrund erfolgreicher Therapien eine Tumorzelllyse und ein Verlust der Zellmembranintegrität vor. Die Motilität der Wassermoleküle ist im Vergleich zur Tumorprogression entsprechend höher (53).

Aufgrund dieser Merkmale geht man davon aus, dass die DWI eine Differenzierung ermöglichen kann (31).

Auch in diesem Fall konnten unter der Verwendung von kumulativen Histogrammen und Perzentilenberechnungen des apparenten Diffusionskoeffizienten (apparent diffusion coefficient, ADC) positive Ergebnisse erzielt werden (31,54).

2.4.3 Klinische Relevanz und Management progressiver Läsionen

Die mangelnden Differenzierungsmöglichkeiten einer Tumorprogression bzw. eines Rezidives von einer Pseudoprogression sind von immenser klinischer Bedeutung.

Wird ein progressiver bzw. ein rezidivierender Tumor sicher diagnostiziert, so wird die adjuvante Chemotherapie mit TMZ aufgrund des mangelnden Therapieansprechens abgesetzt. Andere Therapien werden stattdessen angewendet. Gegebenenfalls erfolgt der Einschluss in klinische Studien. Wenn jedoch eine Pseudoprogression vorliegt, so wird von einer Wirksamkeit der Medikation ausgegangen und die TMZ-Gabe fortgeführt (7).

Die eindeutige Differenzierung ist jedoch erst in der weiteren bildgebenden Verlaufskontrolle möglich (5). Im Rahmen einer operativen Intervention kann eine histologische Diagnosesicherung erfolgen (18). Ein operatives Vorgehen ist jedoch mit Risiken verbunden und nicht immer möglich (26). Zudem können in dem bioptischen Material noch restliche Tumorzellen existent sein oder beide Pathologien gemeinsam vorliegen, so dass auch dieses Vorgehen keine eindeutige Diagnose liefern kann (5,31,55).

Eine Fehldiagnose der Veränderung als progressiven bzw. rezidivierenden Tumor bedingt das Absetzen der potentiell wirksamen adjuvanten TMZ-Therapie. Eventuell weniger wirksame Therapien werden stattdessen eingesetzt. Dies hat wiederum negative Auswirkungen auf die Überlebenszeit der Patienten und Patientinnen (8). Eine fehldiagnostizierte Pseudoprogression hat ebenfalls nachteilige Auswirkungen. Im Falle einer Progression sollten alternative

Therapieoptionen frühzeitig eingesetzt werden, da sie sich auf die Überlebenszeit der Patienten und Patientinnen vorteilig auswirken können (5).

Fehldiagnosen haben zudem große Auswirkungen auf die Studienergebnisse. Das progressionsfreie Überleben und die Therapieresponse bilden oftmals die primären Endpunkte solcher Studien (42,56). Ein Patient oder eine Patientin, der oder die fälschlicherweise in eine Studie über progressive Tumoren eingeschlossen wird, jedoch lediglich an einer Pseudoprogression leidet, wird im Verlauf eine therapieunabhängige Rückbildung bzw. eine Größenstagnation der Läsionen aufweisen (5). Die Wirksamkeit der Therapien wird fälschlicherweise zu hoch eingeschätzt (5,10). Eine Differenzierung ist rückwirkend nicht mehr möglich. Patienten und Patientinnen mit unklaren progressiven Läsionen in den ersten 3 Monaten nach der Beendigung der Radiochemotherapie sollen daher nicht in klinische Studien eingeschlossen werden (7). Zudem empfiehlt es sich die Gesamtüberlebensrate über einen bestimmten Zeitraum als Endpunkt heranzuziehen (7,44).

Laut aktuellen Empfehlungen erhalten asymptomatische Patienten und Patientinnen mit unklaren progressiven Läsionen weiterhin TMZ. Bei symptomatischen Patienten und Patientinnen sollte eine Operation in Betracht gezogen werden. Diese wirkt einem erhöhten Hirndruck entgegen und erlaubt eine histologische Diagnosesicherung (7,34).

Die empfohlenen Maßnahmen bei diesen progressiven Veränderungen sind jedoch nicht zufriedenstellend. Eine Möglichkeit zur Differenzierung zwischen einer Tumorprogression und einer Pseudoprogression ist notwendig.

2.5 *Diffusionsgewichtete Bildgebung*

2.5.1 *Diffusionsbewegung der Wassermoleküle*

Die DWI ist ein bildgebendes Verfahren, das gleichzeitig mit der MRT eingesetzt wird. Sie liefert einen zusätzlichen Bildkontrast, der die unterschiedliche Diffusionsbewegung der Wassermoleküle in den verschiedenen Gewebearealen darstellt. Zusätzlich erfolgt eine quantitative Erfassung (52,53).

Der Vorgang der Diffusion beruht auf der sogenannten Brownschen Molekularbewegung der Wassermoleküle. Diese stellt eine temperaturabhängige, spontane und zufällig orientierte Eigenbewegung dar (52).

Bei der DWI tragen die Bewegungen aller Wassermoleküle, sowohl aus dem intrazellulären, extrazellulären und auch aus dem intravaskulären Raum, zur Entstehung des Bildsignales bei. Im Vergleich zwischen den drei Kompartimenten legen intravaskulär lokalisierte Wassermoleküle, unterstützt durch den Blutstrom, in einer definierten Zeit eine längere Diffusionsstrecke zurück. Mit zunehmender Gewebevaskularisation steigt der Signalanteil, der durch die intravaskulären Wassermoleküle hervorgerufen wird, an (53).

In vitro diffundieren Wassermoleküle in einem Gefäß frei (53). Man bezeichnet dies als isotrope Diffusion. In biologischen Geweben ist die Diffusion nicht in alle Raumrichtungen frei möglich. Es liegt eine eingeschränkte bzw. eine anisotrope Diffusion vor (57). Die Diffusionsbewegung wird zum einen durch lipophile Zellmembranen und zum anderen durch hohe Zellanzahlen begrenzt. Intakte Zellmembranen verhindern den Durchtritt der Wassermoleküle und schränken den Diffusionsraum ein. Eine Schädigung der Zellmembranen hingegen erlaubt die Passage dieser Moleküle und ermöglicht einen Kompartimentwechsel. In zellreichen Geweben nimmt der Extrazellulärraum und damit der zur Diffusion zur Verfügung stehende Raum relativ ab. Mit abnehmendem Zellreichtum steigt somit die Diffusionsbewegung an (53). Abbildung 5 stellt diese Zusammenhänge dar.

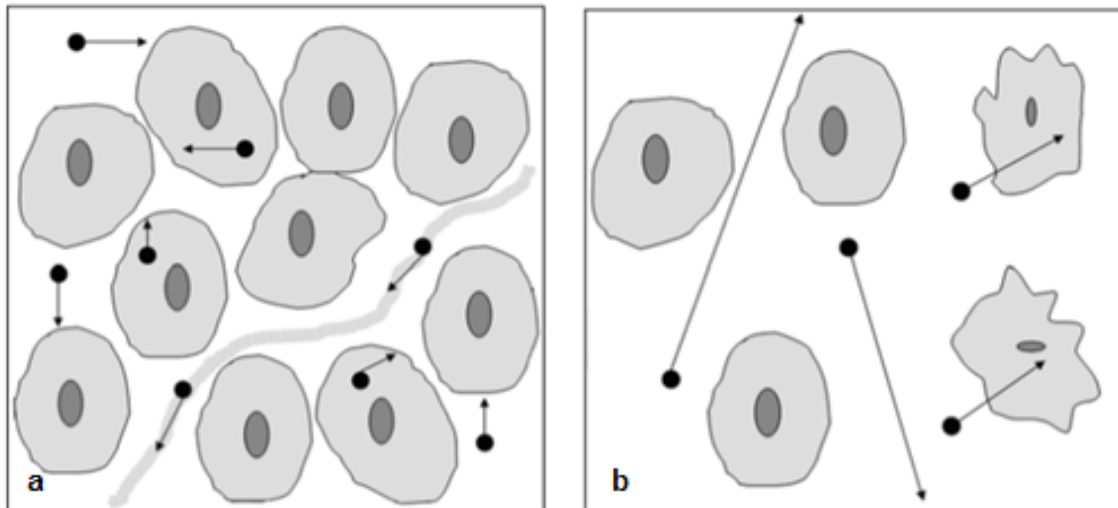


Abbildung 5: Diffusionsbewegung von Wassermolekülen in biologischen Geweben (53).

Beide Teilabbildungen repräsentieren ein Voxel eines biologischen Gewebes. Die Wassermoleküle sind als schwarze Kreise und das Ausmaß der Diffusionsbewegung als schwarze Pfeile abgebildet.

a) Eine hohe Zelldichte, intakte Zellmembranen und ein zentral gelegenes Blutgefäß sind zu erkennen. Die Wassermoleküle befinden sich im intrazellulären, extrazellulären und im intravaskulären Raum. Die Diffusionsbewegung der Wassermoleküle ist aufgrund der hohen Zelldichte und der lipophilen Zellmembranen eingeschränkt.

b) Eine geringe Zelldichte und geschädigte Zellmembranen mit erhöhter Permeabilität liegen vor. Aufgrund der niedrigen Zellanzahl nimmt der Extrazellularraum relativ an Größe zu. Weiterhin können die Wassermoleküle durch die geschädigten Zellmembranen diffundieren und zwischen dem intra- und extrazellulären Raum wechseln. Beide Aspekte bedingen eine gesteigerte Diffusionsbewegung der Wassermoleküle.

2.5.2 Grundlagen zur Signalentstehung

Zur Erzeugung des Diffusionskontrastes werden starke Gradientenpulse zusätzlich zur MR-tomographischen Bildgebung eingesetzt. Dabei kommen verschiedene MRT-Techniken zur Anwendung. Den derzeitigen Goldstandard stellt die Anwendung der Echo-Planar-Methode dar. Dieses Verfahren ermöglicht unter anderem eine erhebliche Verkürzung der Aufnahmezeit und somit eine Verminderung von Bewegungsartefakten. Einige MRT-Techniken erlauben auch den Einsatz von schwächeren Gradientenpulsen (52).

Die Grundlagen der Bildentstehung sollen anhand des gepulsten Gradienten-Spin-Echo-Experimentes erläutern werden, da dies ein einfaches

Erklärungsmodell zur Signalentstehung bei der DWI liefert. Bei diesem Verfahren werden zu einer konventionellen T2 w Spinechosequenz zwei zusätzliche Magnetfeldgradienten eingesetzt. Es handelt sich dabei um identische, gleich stark magnetisierende Gradientenpulse, die räumlich entgegengesetzt ausgerichtet sind. Die Abgabe des ersten Gradientenpulses erfolgt nach dem 90°-Anregungspuls, die des zweiten nach dem 180°-Rephasierungspuls der Spinechosequenz (52).

Mit dieser Technik lässt sich die Diffusionsbewegung der Wassermoleküle entlang verschiedener Raumrichtungen erfassen. Im folgenden Beispiel wollen wir annehmen, dass wir die Diffusionsbewegung in die z-Richtung untersuchen möchten. Für jeden Lokalisationspunkt entlang der z-Achse werden die beiden Gradientenpulse in einer zueinander entgegengesetzten Richtung abgegeben. An jedem Ortspunkt ist das jeweilige Gradientenpaar in seiner Magnetisierung gleich stark. Entlang der z-Achse nimmt die Stärke der Gradientenpaare jedoch zu (58).

Weisen die Wassermoleküle bzw. die Protonen innerhalb des untersuchten Gewebes keine Bewegung in die z-Richtung auf, so werden die Protonen durch den 90°-Anregungspuls aus der Längsachse in die Transversalebene bewegt, durch den ersten Magnetfeldgradienten dephasiert und durch den zweiten Gradientenpuls und den 180°-Rephasierungspuls wieder rephasiert. Die beiden Gradientenpulse heben sich in ihrer Wirkung auf. Die Signalintensität ist weitestgehend unverändert (52).

Bewegen sich die Protonen jedoch entlang der z-Achse, so werden sie an einer bestimmten räumlichen Position durch den ersten Gradientenpuls dephasiert. Zum Zeitpunkt des Eintreffens des zweiten Pulses befinden sich die Protonen nun an einem anderen Ort entlang dieser Achse. Somit wird das Proton durch zwei Gradienten unterschiedlicher Stärke beeinflusst (58). Die Wirkungen der Gradienten heben sich nicht auf. Es resultieren eine irreversible Dephasierung der Protonen und ein Signalabfall im Diffusionsbild (52). Die Abbildung 6 veranschaulicht die beschriebenen Zusammenhänge.

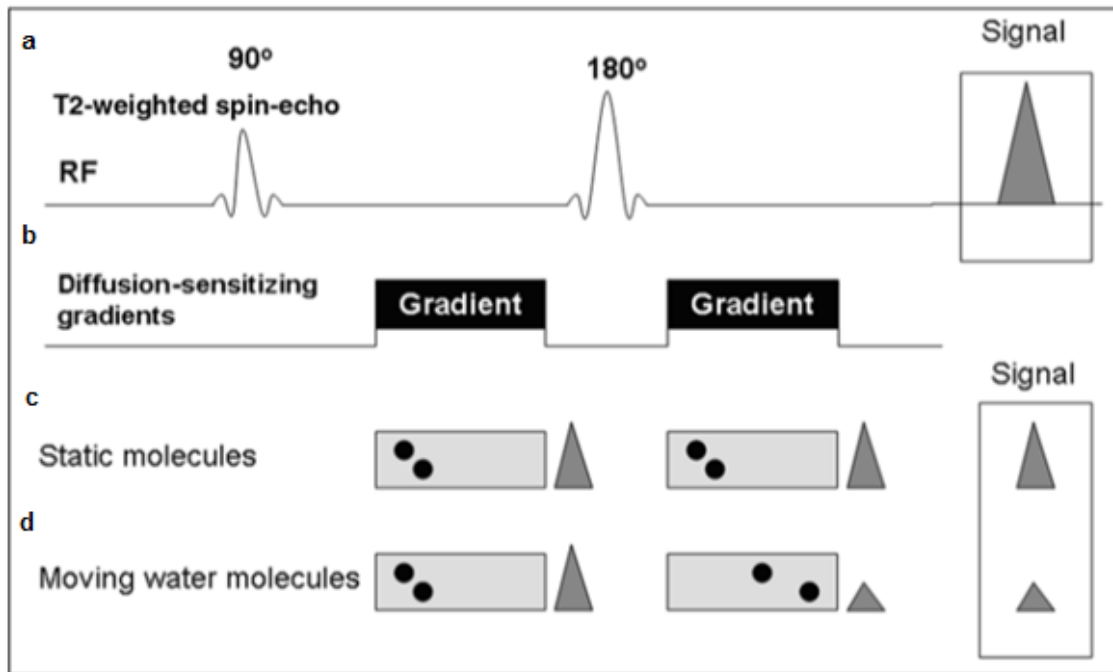


Abbildung 6: Signalentstehung in der diffusionsgewichteten Bildgebung (53).

a, b) Bei dem gepulsten Gradienten-Spin-Echo-Experiment werden zur konventionellen T2-gewichteten Spinechotechnik zwei zusätzliche Magnetfeldgradienten nach dem 90°-Anregungspuls bzw. nach den 180°-Rephasierungspuls eingesetzt (52).

c) Nicht diffundierende Wassermoleküle werden durch den ersten Magnetfeldgradienten dephasiert und durch den zweiten Gradienten und den 180°-Rephasierungspuls rephasiert. Die beiden Gradientenpulse heben sich in ihrer Wirkung auf, das Signal ist weitestgehend unbeeinflusst (52,58).

d) Bei diffundierenden Wassermolekülen wirken zwei unterschiedlich starke Gradientenpulse auf die Wassermoleküle ein (58). Die Wirkungen heben sich nicht auf. Es resultieren eine Dephasierung der Protonen und ein Signalabfall (52).

Je länger die pro Zeiteinheit zurückgelegte Strecke der Wassermoleküle ist, umso größer ist der Unterschied zwischen den einwirkenden Gradientenpulsstärken. Der Dephasierungseffekt und die Signalabschwächung steigen dabei an (58). Gewebereiche mit einer eingeschränkten Diffusion stellen sich im Diffusionsbild signalreich dar. Gegenätzlich verhält es sich in diffusionsreichen Arealen (53). Die Signalintensität des Diffusionsbildes ist jedoch nicht ausschließlich von der Diffusionsbewegung abhängig, sondern wird auch durch die T2-Relaxationszeiten der Gewebe beeinflusst. Ein Gewebe mit einer langen T2-Relaxationszeit stellt sich unabhängig von der Diffusionsbewegung signalreich dar. Dies kann fälschlicherweise als eine eingeschränkte Diffusion interpretiert werden (53).

Verschiedene Gewebe weisen unterschiedliche Diffusionskonstanten auf. Diese beeinflussen ebenfalls den Dephasierungseffekt und bewirken somit einen Diffusionskontrast zwischen den unterschiedlichen Geweben (52).

Die Sensitivität der DWI zur Erfassung von Diffusionsbewegungen ist abhängig von der Stärke, der Dauer und dem zeitlichen Abstand der Gradientenpulse (53). Aus diesen drei Variablen setzt sich der b-Wert zusammen. Es handelt sich dabei um einen frei wählbaren Parameter, der die Diffusionssensitivität bestimmt. Wird eine der Variablen erhöht, so steigen der b-Wert und die Sensitivität an. Gegensätzlich verhält es sich bei einer umgekehrten Veränderung der Parameter. Eine Veränderung des b-Wertes erfolgt dabei meist durch eine Änderung der Gradientenstärke. Bei der Anwendung eines niedrigen b-Wertes werden nur ausgeprägte Diffusionsvorgänge erfasst. Wird jedoch ein hoher b-Wert eingesetzt so werden auch kleinste Diffusionsbewegungen registriert (58).

2.5.3 ADC-Karte

Zur Evaluierung der isotropen Diffusion werden mindestens zwei Untersuchungsdurchgänge mit unterschiedlichen b-Werten durchgeführt. Die Diffusion kann anhand der Eigendiffusionskonstante beschrieben werden. Bei der anisotropen Diffusion sind weitere Aufnahmen in unterschiedlichen Raumrichtungen und mit verschiedenen Kombinationen der Gradienten notwendig. In diesem Fall wird die Diffusion durch einen aus neun Komponenten bestehenden Diffusionstensor beschrieben (52).

Mit Hilfe dieser multiplen Aufnahmen wird der ADC für jedes Bildpixel berechnet und in Form einer ADC-Karte bildlich dargestellt (53).

Der ADC-Wert steigt mit der Diffusionsbewegung der Wassermoleküle an. Anders als bei dem Diffusionsbild stellen sich auf der ADC-Karte diffusionsreiche Areale signalreich und diffusionsarme Bereiche signalarm dar (53). Siehe auch Abbildung 7. Der ADC-Wert ist unabhängig von der Magnetfeldstärke und von der Gewebe-T2-Relaxationszeit (53).

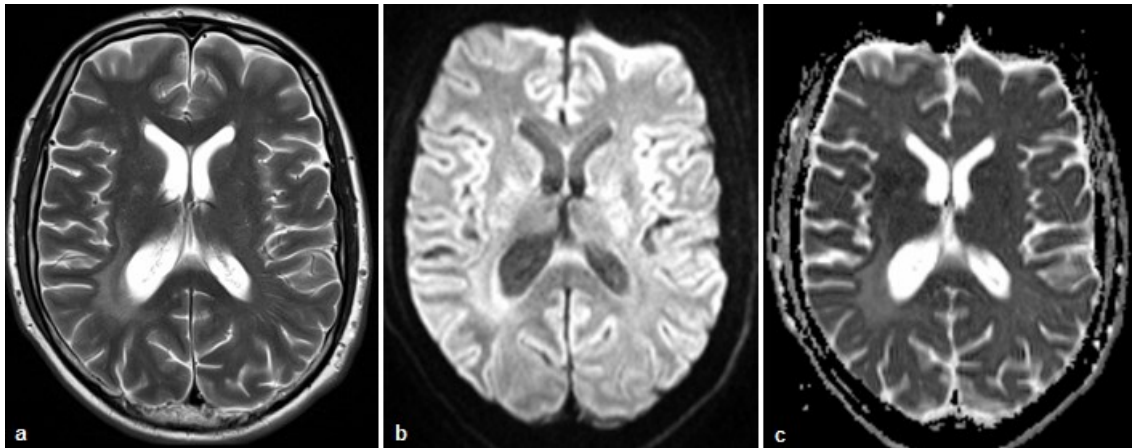


Abbildung 7: Bildgebende Darstellungen im Vergleich.

Transversalschnitt durch das Gehirn.

- a)** T2-gewichtete Turbospinechosequenz. Die Signalintensität ist abhängig von der T2-Relaxationszeit des Gewebes. Areale mit einer langen T2-Zeit sind signalreich, solche mit einer kurzen T2-Relaxationszeit entsprechend signalarm (59).
- b)** Diffusionsbild. Diffusionsreiche Areale, wie zum Beispiel die Seitenventrikel mit dem Liquor cerebrospinalis, sind signalarm. Bereiche mit einer eingeschränkten Diffusion, wie das Marklager, weisen eine höhere Signalintensität auf (60).
- c)** ADC-Karte (apparent diffusion coefficient, apparenter Diffusionskoeffizient, ADC). Die ADC-Werte steigen mit zunehmender Diffusionsbewegung der Wassermoleküle an. Entsprechend weisen diffusionsreiche Gewebeabschnitte hohe und diffusionsarme Bereiche niedrige Signalintensitäten auf (60).

2.6 **Problemstellung, Zielsetzung und Arbeitshypothese**

Das Auftreten progressiver Läsionen in der MR-tomographischen Bildgebung nach der Beendigung der konkomitanten Radiochemotherapie bei höhergradigen Gliomen stellt die Kliniker vor ein „diagnostisches Dilemma“. Grund dafür ist, dass eine sichere ätiologische Zuordnung dieser Veränderungen zum Zeitpunkt des Auftretens nicht möglich ist. Solche Veränderungen können im Rahmen einer Tumorprogression bzw. eines Rezidives, aber auch als Folge einer Pseudoprogression oder einer Radionekrose auftreten. Um eine optimale medizinische Versorgung der Patienten und Patientinnen sicherzustellen, ist eine frühzeitige Differenzierung unbedingt notwendig (7).

Das Ziel dieser Studie bestand darin, eine Möglichkeit zur klinischen Differenzierung zwischen tumorassoziierten und therapieinduzierten Läsionen bei

Patienten und Patientinnen mit einem GBM zu erarbeiten. Bei den therapieinduzierten Läsionen standen dabei vor allem pseudoprogressive Veränderungen im Vordergrund. Wir evaluierten die Wertigkeit der DWI zur Differenzierung zwischen den beiden Entitäten.

Aktuelle Ergebnisse publizierter Studien weisen darauf hin, dass die Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle bei tumorassozierten Läsionen vergleichsweise stärker eingeschränkt sind. In diesen Studien wurden jedoch lediglich die KM-aufnehmenden Areale progressiver Läsionen in die Auswertung eingeschlossen (31,54).

Bei einem progressiven bzw. bei einem rezidivierenden Tumor geht die Hyperplasie neoplastischer Zellen einer KM-Anreicherung als Ausdruck einer Blut-Hirn-Schrankenstörung voraus. Die tatsächliche Tumorausdehnung reicht somit über die Grenzen der in der ce T1 w Bildgebung KM-anreichernden Areale hinaus (16). Wir nahmen an, dass in den unmittelbar angrenzenden, nicht KM-aufnehmenden Randzonen der Veränderungen aufgrund der hohen Zelldichte des neoplastischen Gewebes der Extrazellularraum relativ verkleinert und folglich die Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle herabgesetzt sind. Bei einer therapieinduzierten Läsion ist außerhalb der KM-aufnehmenden Region mit einer weniger stark ausgeprägten Einschränkung der Diffusionsbewegungen zu rechnen, da in diesem Fall zellärmeres Gewebe vorliegt. Wir erwarteten statistisch signifikante Unterschiede der ADC-Werte innerhalb der Randzonen im Vergleich zwischen den tumorassozierten und den therapieinduzierten Veränderungen.

Zeitlich abhängige Veränderungen der ADC-Werte sollten erfasst werden. Eine Evaluierung der Daten über die Zeit sollte ferner einen optimalen Zeitpunkt zur Differenzierung zwischen den tumorassozierten und den therapieinduzierten Veränderungen aufzeigen. Weiterhin untersuchten wir, ob sich im zeitlichen Verlauf eine Tendenz bezüglich der weiteren Entwicklung der Läsionen abzeichnen würde. Begleitende Einflüsse auf die Höhe der ADC-Werte, wie eine chirurgische Intervention, sollten nach Möglichkeit erfasst und berücksichtigt werden.

3 *Material und Methoden*

3.1 *Datenquelle und Suchkriterien*

Am Landeskrankenhaus Universitätsklinikum Graz werden im Rahmen der Verlaufskontrolle bei Patienten und Patientinnen mit einem diagnostizierten GBM in einem dreimonatigen Abstand bildgebende Untersuchungen des Neurokraniums durchgeführt. Bei Auftreten progressiver Läsionen verkürzen sich die Abstände zwischen den Untersuchungen. Im Rahmen dessen werden, vorausgesetzt, dass keine Kontraindikationen vorliegen, MR-tomographische Aufnahmen angefertigt. DWI und PWI kommen oftmals zusätzlich zur Anwendung. Die erhobenen Untersuchungsbefunde werden in dem Informations- und Dokumentationssystem „MEDical and nursing Documentation and Communication network of Styria“ (MEDOCS) dokumentiert (61).

Das MEDOCS stellte in dieser Studie die Quelle der Patientendaten dar. Aus diesem wurden klinische Daten, radiologische Aufnahmen des Neurokraniums und die dazugehörigen dokumentierten Befunde selektiert und retrospektiv evaluiert.

Die Ermittlung relevanter Daten und die Patientenselektion erfolgten zunächst in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz. Dabei wurde eine computerunterstützte Selektion der im MEDOCS aufgezeichneten Daten nach definierten Suchkriterien durchgeführt. Alle der in Tabelle 3 aufgelisteten Suchkriterien mussten dabei erfüllt werden.

Tabelle 3: Suchkriterien zur Datenermittlung

Suchparameter	Suchtext
Zuweiser	Neuroonkologische Ambulanz der Neurologie (NKONKO) des Landeskrankenhauses Universitätsklinikum Graz
durchgeführte Leistung	MRT-Aufnahme des Neurokraniums an der Abteilung für Neuroradiologie des Landeskrankenhauses Universitätsklinikum Graz
Untersuchungszeitraum	01.01.2005 bis 13.11.2012

Das Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation erstellte eine Excel-Tabelle, in der für jeden Patienten und jede Patientin der Name, das Geschlecht, das Geburtsdatum, die Anzahl der herausgefilterten MR-tomographischen Untersuchungen sowie die Diagnosen im Verlauf aufgelistet waren. Weiterhin fertigte es eine Textdatei mit den selektierten radiologischen Untersuchungsbefunden an. Diese Daten umfassten 392 erwachsene Probanden sowohl weiblichen als auch männlichen Geschlechts sowie 2190 kraniale MRT-Aufnahmen.

3.2 *Patientenselektion anhand von Einschlusskriterien*

Es erfolgte die Durchsicht der ermittelten Daten mit dem Ziel einer histologischen Verifizierung der Tumorentitäten und der Erfassung möglicher Dignitätsänderungen. Bei den Probanden mit einem diagnostizierten GBM oder einem anaplastischen Astrozytom mit Übergang in ein GBM wurde nach neu aufgetretenen progressiven Läsionen in der MR-tomographischen Befundung gesucht. Durch die Evaluierung des dokumentierten klinischen und bildmorphologischen Verlaufes konnten insgesamt 88 Probanden mit 543 relevanten Untersuchungsbefunden einer therapieinduzierten oder einer neoplastischen Genese zugeordnet werden.

Anschließend erfolgte eine weitere Selektion durch die Anwendung streng definierter Einschlusskriterien. Es wurde festgelegt, dass mindestens drei und idealerweise fünf kraniale MRT-Untersuchungen im Verlauf vorliegen müssen. Die erste Untersuchung sollte die Verhältnisse vor dem Auftreten der Veränderungen abbilden. Die zweite Verlaufsuntersuchung musste die Manifestation einer progressiven Läsion nachweisen. Die Folgeuntersuchungen, die nach dem Erscheinen progressiver Läsionen angefertigt wurden, stellten entweder eine Zunahme, eine Stagnation oder eine Abnahme der Läsionsausdehnung dar, ohne dass zwischenzeitlich eine Änderung der bestehenden Radio- und/oder Chemotherapie erfolgte. Eine weitere Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war, dass bei den MRT-Untersuchungen auch entsprechende DWI-Aufnahmen verfügbar sind.

Die radiologischen Aufnahmen wurden aus dem Archiv der Universitätsklinik für Radiologie digital zur Verfügung gestellt. Es erfolgte die Durchsicht der MR-tomographischen Verlaufsuntersuchungen, deren sichere ätiologische Zuordnung und die Auswahl der zu analysierenden Aufnahmen.

Schließlich konnten 20 Probanden mit einer nachgewiesenen Pseudoprogression bzw. mit einer Radionekrose in die Studie inkludiert werden. Altersgematcht zu diesen wurden ebenso 20 Probanden mit einer histologisch gesicherten Tumorprogression bzw. mit einem Rezidiv in die Studie eingeschlossen. Die Summe der Untersuchungsbefunde beider Patientengruppen belief sich auf 248.

Die Abbildung 8 stellt den Vorgang der Patientenselektion unter der Verwendung der definierten Such- und Einschlusskriterien dar.

Mit der Voraussetzung, dass alle genannten Einschlusskriterien erfüllt werden mussten, wurden keine expliziten Ausschlusskriterien definiert.

Im weiteren Verlauf wurden aus den vorliegenden 248 Untersuchungen zunächst jene Untersuchungen herausgefiltert, die zur weiteren Datenverarbeitung und letztendlich zur Analyse geeignet waren. Schließlich wurden 184 Untersuchungen ausgewählt, wobei 89 Untersuchungen der Patientengruppe mit neoplastisch bedingten Läsionen und die restlichen 95 Untersuchungen jener Gruppe mit therapieinduzierten Veränderungen entstammen.

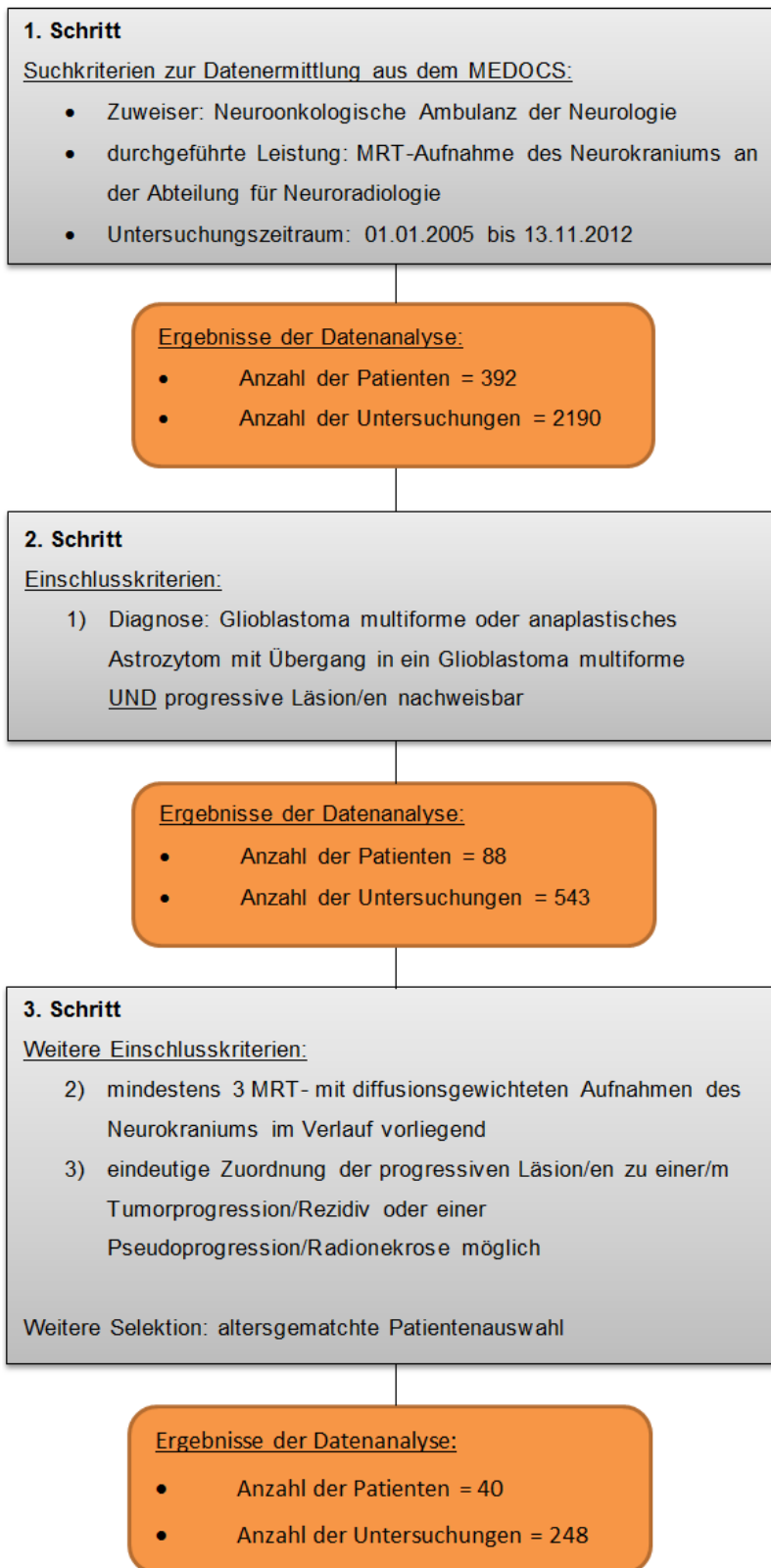


Abbildung 8: Patientenselektion.

Die Auswahl der Probanden zum Einschluss in die Studie erfolgte in drei Schritten.

Anmerkung. Magnetresonanztomographie (MRT), MEdical and nursing Documentation and Communication network of Styria (MEDOCS).

3.3 *Bildakquisition*

Die Akquisition der MR-tomographischen Aufnahmen erfolgte nicht nach einem einheitlichen Studienprotokoll.

Zur bildgebenden Untersuchung des Neurokraniums kamen insgesamt vier verschiedene Ganzkörper-MR-Systeme zum Einsatz. Sowohl 1,5 Tesla (Siemens Magnetom Symphony und Siemens Magnetom Espree, Siemens Medical Solution, Erlangen, Deutschland) als auch 3 Tesla MR-Tomographen (Siemens Magnetom Verio und Siemens Magnetom Trio, Siemens Medical Solution, Erlangen, Deutschland) wurden verwendet.

Bei allen Probanden wurden T1 w Sequenzen in transversaler, koronarer und sagittaler sowie T2 w Sequenzen in transversaler Schnittebene angefertigt. Weiterhin lagen für alle der in die Studie eingeschlossenen Untersuchungen jeweils eine DWI und eine ADC-Karte vor. Oftmals wurde auch eine PWI durchgeführt.

Im Rahmen dieser Studie wurden lediglich die T1 w Sequenzen und die ADC-Karten verwendet und sollen daher näher erläutert werden.

Neben den nativen T1 w Sequenzen lagen in den meisten Fällen auch ce Aufnahmen vor. Es kamen drei verschiedene MR-Sequenzen (Gradienten-Echo-, Spin-Echo-, Turbo-Spin-Echo-Sequenz) zur Anwendung. Die jeweils eingestellten Echo- und Repetitionszeiten variierten entsprechend. Die Schichtdicke der Schnittbildaufnahmen lag zwischen 4 und 5 mm und der Flipwinkel zwischen 18 und 150 °.

Die Tabelle 4 listet die verschiedenen Protokolle, nach denen die T1 w Bildgebungen erstellt wurden, auf. Zudem sind für beide Patientengruppen die Anzahlen der Untersuchungen, die entsprechend der verschiedenen Akquisitionsprotokolle angefertigt wurden, dargestellt.

Die Akquisition der ADC-Karten erfolgte ebenfalls nach sehr unterschiedlichen Aufnahmeprotokollen. Insgesamt konnten 13 verschiedene Protokolle identifiziert werden. Die Akquisitionsprotokolle sowie die Häufigkeiten, mit denen die jeweiligen Protokolle in den beiden Vergleichsgruppen zur Anwendung kamen, sind in der Tabelle 5 aufgelistet.

Je nach Aufnahmeprotokoll wurde entweder eine echoplanare Bildgebung, eine Spin-Echo-Sequenz oder ein aus diesen beiden Sequenzen kombiniertes Verfahren angewendet. Es wurden pro Untersuchung jeweils zwei b-Werte verwendet. Die Repetitionszeit, die Echozeit und die b-Werte variierten entsprechend der unterschiedlichen Akquisitionsverfahren. Die Schichtdicke der Aufnahmen betrug zwischen 5 und 5,4 mm und der Flipwinkel 90 °.

Tabelle 4: Akquisitionsprotokolle der T1-gewichteten Aufnahmen

Aufnahmeprotokoll	Gerätefirma, -name	Geräteleistung [Tesla]	Sequenz	Schichtdicke [mm]	Repetitionszeit [ms]	Echozeit [ms]	Flipwinkel [°]	Untersuchungen Gruppe 1 [Anzahl] ¹	Untersuchungen Gruppe 2 [Anzahl] ²
1	Siemens, Symphony	1,5	SE	5	550 – 923	14 – 22	90	20	18
2	Siemens, Trio	3,0	SE	4 – 5	400 – 917	11 – 20	81 – 90	28	14
3	Siemens, Espree	1,5	SE	5	246 – 884	17 – 22	90	10	18
4	Siemens, Verio	3,0	SE	5	628	14	90	7	3
5	Siemens, Symphony	1,5	TSE	5	452 – 602	10 – 12	150	2	1
6	Siemens, Verio	3,0	GR	5	250	2,48	70	23	30
7	Siemens, Trio	3,0	GR	5	250	2,48	70	1	-
8	Siemens, Sonata	1,5	SE	5	622 – 671	14	90	2	-
9	Siemens, Trio	3,0	GR	2	19	4,51	18 – 20	2	5

Anmerkung. Spin-Echo-Sequenz (SE), Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE), Gradienten-Echo-Sequenz (GR).

¹ Die Gruppe 1 bildet das Patientenkollektiv mit den therapieinduzierten Veränderungen.

² Die Gruppe 2 setzt sich aus den Probanden mit tumorassoziierten Veränderungen zusammen.

Tabelle 5: Akquisitionsprotokolle der ADC-Karten

Aufnahmeprotokolle	Gerätefirma, -name	Geräteleistung [Tesla]	Sequenz	Schichtdicke [mm]	Repetitionszeit [ms]	Echozeit [ms]	Flipwinkel [°]	b-Werte [sec/mm ²]	Untersuchungen Gruppe 1 [Anzahl] ¹	Untersuchungen Gruppe 2 [Anzahl] ²
1	Siemens, Espree	1,5	EPI	5,0	5000 – 6300	114	90	0, 1000	7	20
2	Siemens, Verio	3,0	EPI	5,0	6600 – 7028	100	90	0, 1000	21	30
3	Siemens, Symphony	1,5	SE/EPI ³	5,0	3600 – 3700	106 – 114	90	0, 1000	9	6
4	Siemens, Symphony	1,5	EPI/SE/EPI ³	5,0	3600 – 3800	110 – 119	90	0, 1000	4	2
5	Siemens, Espree	1,5	EPI	5,0	4300	141	90	0, 1000	2	-
6	Siemens, Verio	3,0	EPI	5,0	4800	157	90	0, 1000	7	3
7	Siemens, Trio	3,0	EPI	5,0	3200	87	90	0, 1000	4	4
8	Siemens, Trio	3,0	EPI	5,4	2800	106	90	0, 5000	-	1
9	Siemens, Trio	3,0	SE/EPI ³	5,4	2800	106	90	0, 5000	2	-
10	Siemens, Trio	3,0	EPI	5,4	2800 – 3200	106 – 109	90	0, 5000	25	13
11	Siemens, Symphony	1,5	EPI/SE/EPI ³	5,4	3800 – 4000	105 – 108	90	0, 3200	11	10
12	Siemens, Trio	3,0	EPI	5,0	6600	100	90	0, 1000	1	-
13	Siemens, Sonata	1,5	SE/EP	5,0	2900 – 3000	84	90	0, 1000	2	-

Anmerkung. Echoplanare Bildgebung (echo planar imaging, EPI), Spin-Echo-Sequenz (SE).

¹ Die Gruppe 1 bildet das Patientenkollektiv mit den therapieinduzierten Veränderungen.

² Die Gruppe 2 setzt sich aus den Probanden mit tumorassoziierten Veränderungen zusammen.

³ Die SE und die EPI werden als kombinierte Sequenzverfahren angewendet.

3.4 *Bildbearbeitung*

3.4.1 *Datenvorverarbeitung*

Die MR-tomographischen Aufnahmen wurden zur Bearbeitung auf einen Personal Computer (Dual-Boot-System: Microsoft Windows 7 Professional/Ubuntu 13.04 Raring Ringtail, Linux-Distribution) geladen. Zur Datenanalyse wurden die ADC-Karten sowie die T1 w Sequenzen in transversaler Schnittebene und vorzugsweise mit KM-Gabe verwendet.

Die ADC-Werte sollten zwischen der Patientengruppe mit tumorassoziierten Läsionen und jener mit therapieinduzierten Veränderungen verglichen werden. Diesbezüglich wurden nur die Hirnregionen, die eine Veränderung aufwiesen und die umgebenden Randzonen zur Auswertung herangezogen. Damit die Analyse auf diese Regionen beschränkt werden konnte, wurden diese als so genannte regions of interest (ROIs) markiert. Die ROIs wurden aufgrund des besseren Gewebekontrastes auf den ce T1 w Sequenzen eingezeichnet, wobei lediglich die KM-aufnehmenden Läsionen berücksichtigt wurden. Mit speziellen Computerprogrammen erfolgte eine Überlagerung der ROIs auf das entsprechende Hirnareal innerhalb der ADC-Karten. Somit konnten letztendlich die ADC-Werte der relevanten Regionen erhoben und zwischen den Patientengruppen verglichen werden. Um dieses Vorgehen zu ermöglichen, mussten zunächst einige Vorverarbeitungsschritte durchgeführt werden.

Die radiologischen Daten lagen im DICOM-Format vor. Dies ist ein Standardformat in der medizinischen Bildgebung (62). Im weiteren Verlauf kamen Programme zur Anwendung, die dieses Datenformat nicht unterstützen. Eine Konvertierung in ein anderes Format musste daher erfolgen. Dazu wurde das von Dr. C. Rorden entwickelte Konvertierungsprogramm „dcm2nii Gui“ angewendet (Betriebssystem Microsoft Windows 7 Professional) (63). Mit Hilfe dieser Software wurden die Daten in das mit den weiteren Verarbeitungsprogrammen kompatible NIfTI-Format konvertiert.

Um die ROIs auf die DWI zu übertragen und um diese Areale anschließend zu analysieren, war eine lineare Registrierung der ADC-Karte auf die T1 w Sequenz des gleichen Untersuchungsdurchganges notwendig. Hierzu wurde das von der

„Functional MRI of the Brain Analysis Group“ (FMRIB) der Oxford Universität, United Kingdom, entwickelte Computerprogramm „FMRIB’s Software Library“ (FSL) in der Version 4.1.9 (Betriebssystem Ubuntu 13.04 Raring Ringtail, Linux Distribution) verwendet (64,65). Diese Software liefert zahlreiche Analysewerkzeuge, die zur Bearbeitung von funktionellen, strukturellen und diffusionsgewichteten MR-tomographische Bilddaten konzipiert sind (66). Das im FSL enthaltene „FMRIB’s Linear Image Registration Tool“ (FLIRT) ermöglichte durch automatisierte Translationen, Rotationen und Zoomen eine lineare, affine und intermodale Registrierung zwischen den verschiedenen Datensätzen (64,67). Dieser Vorgang wurde für jede der relevanten radiologischen Untersuchungen der einzelnen Probanden getrennt durchgeführt. Dazu wurde der Modus „Input Image -> Reference Image“ und als Referenzbild die T1 w Aufnahme ausgewählt. Die ADC-Karte der gleichen Untersuchung bildete das Eingangsbild, das auf das Referenzbild registriert werden sollte. FSL ist unter der Url: <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsldownloads/fsldownloadmain.html> frei erhältlich.

3.4.2 Einzeichnen der regions of interest

Zum Einzeichnen der ROIs sowie zur überlagernden Darstellung dieser auf die entsprechenden ADC-Karten kam die ebenfalls von Dr. C. Rorden entwickelte Software „MRICron NIfTI viewer“ (MRICron) in der Version 04/2011 Windows (Betriebssystem Microsoft Windows 7 Professional) zur Anwendung. MRICron und „dcm2nii Gui“ sind als Softwarepaket unter der Url: <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/micro/mricron/install.html> frei erhältlich. Das Computerprogramm MRICron ermöglicht die Ansicht von MR-tomographischen Aufnahmen im NIfTI-Format, das Einzeichnen der ROIs sowie deren Überlagerung auf den gewünschten Datensatz. Verschieden gewichtete MRT-Aufnahmen können ebenfalls überlagernd dargestellt werden. Weiterhin inkludiert MRICron diverse Analysetools zur Auswertung statistischer Daten und funktioneller MRT-Aufnahmen (68-70).

Die Analyse der ADC-Werte sollte auf KM-aufnehmende Areale, einschließlich miteinbezogener Nekrosezonen oder, sofern nicht sinnvoll auszuschließender, Operationsdefekte, und einer daran angrenzenden Randzone beschränkt werden. Das heißt, jene Bereiche, die eine KM-aufnehmende Läsion in der ce T1 w Bildgebung zeigten, sollten als ROI farbig markiert. Zusätzlich sollte eine etwa 5 bis 10 mm breite Randzone eingezeichnet werden, die unmittelbar an die KM-aufnehmende Läsion angrenzt, so dass zwei separate ROIs entstehen.

Dazu wurde der zuvor bearbeitete T1 w Datensatz im MRlcron geöffnet.

Zunächst musste für jeden Probanden die Schicht der MR-tomographischen Aufnahme, in der die ROIs eingezeichnet werden sollten, festgelegt werden. Es wurde jeweils nur eine Schicht verwendet, die zudem über alle Verlaufsuntersuchungen beibehalten und anhand anatomischer Strukturen identifiziert wurde. Die ausgewählte Schicht sollte über den gesamten relevanten Untersuchungsverlauf eine möglichst große Ausdehnung der Läsion und deren maximales Ausmaß an Veränderungen über die Zeit wiedergeben.

Unter der Verwendung diverser Zeichenwerkzeuge, die im MRlcron zur Verfügung stehen, erfolgte das Einzeichnen der ROIs in drei Schritten. Siehe dazu auch Abbildung 9.

Zunächst wurde die Kontur der sichtbaren Läsion nachgezeichnet. Innerhalb dieser befanden sich KM-aufnehmende Areale sowie Nekrosezonen oder evtl. vorhandene Operationsdefekte. Diese Zeichnung diente als Vorlage für die eigentlichen ROIs und wurde als volume of interest (VOI) abgespeichert.

Der Bereich innerhalb dieser Kontur wurde mit Farbe ausgefüllt und bildete die innere Maske.

Anschließend wurde die Randzone eingezeichnet. Dazu wurde der T1 w Datensatz erneut geöffnet und mit dem zuvor abgespeicherten VOI überlagert. Dieses Vorgehen verhinderte, dass die Areale, die bereits in der inneren Maske markiert wurden, in die zweite ROI mit einbezogen wurden. Die so erhaltene ROI stellte die äußere Maske dar. Im Bereich der äußeren ROI zeigte sich in der ce T1 w Bildgebung keine KM-Aufnahme.

Bei dem Einzeichnen der ROIs war zu beachten, dass lediglich die zu untersuchende Läsion erfasst wurde. Hirneigene anatomische Strukturen wie beispielsweise die Meningen, der Plexus choroideus, das Ventrikelsystem und die

Gefäße wurden ausgespart. Blutungen und Ödeme mussten von der eigentlichen Veränderung abgegrenzt und durften ebenfalls nicht in die Markierung mit einbezogen werden.

Die Abbildung 10 zeigt eine Blutung in unmittelbarer Nähe zur relevanten Läsion. Diese wurde bei dem Einzeichnen der ROIs ausgespart.

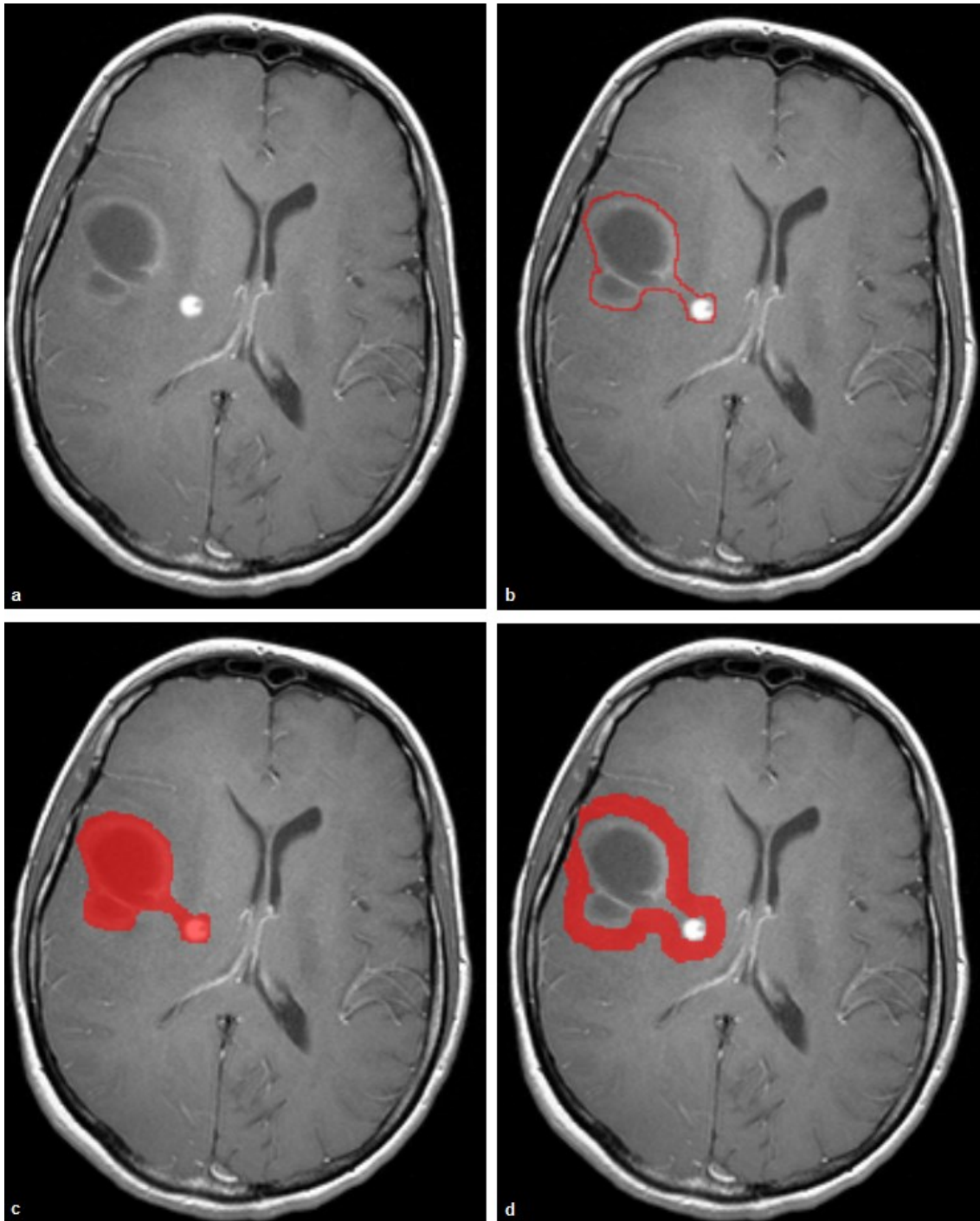


Abbildung 9: Vorgehen zum Erstellen der regions of interest.

Die regions of interest wurden in der T1-gewichteten Bildgebung eingezeichnet. Zunächst wurde die Schicht, in der die Markierung vorgenommen werden sollte, ausgewählt (a). Anschließend wurde die Kontur der sichtbaren Läsion nachgezeichnet (b) und als volume of interest abgespeichert. Der Bereich innerhalb dieser Kontur wurde markiert und bildete die innere Maske (c). Um die Kontur herum wurde ein etwa 1 cm breiter Saum eingezeichnet (d). Diese ROI stellte die äußere Maske dar. Hirneigene Strukturen wurden ausgespart.

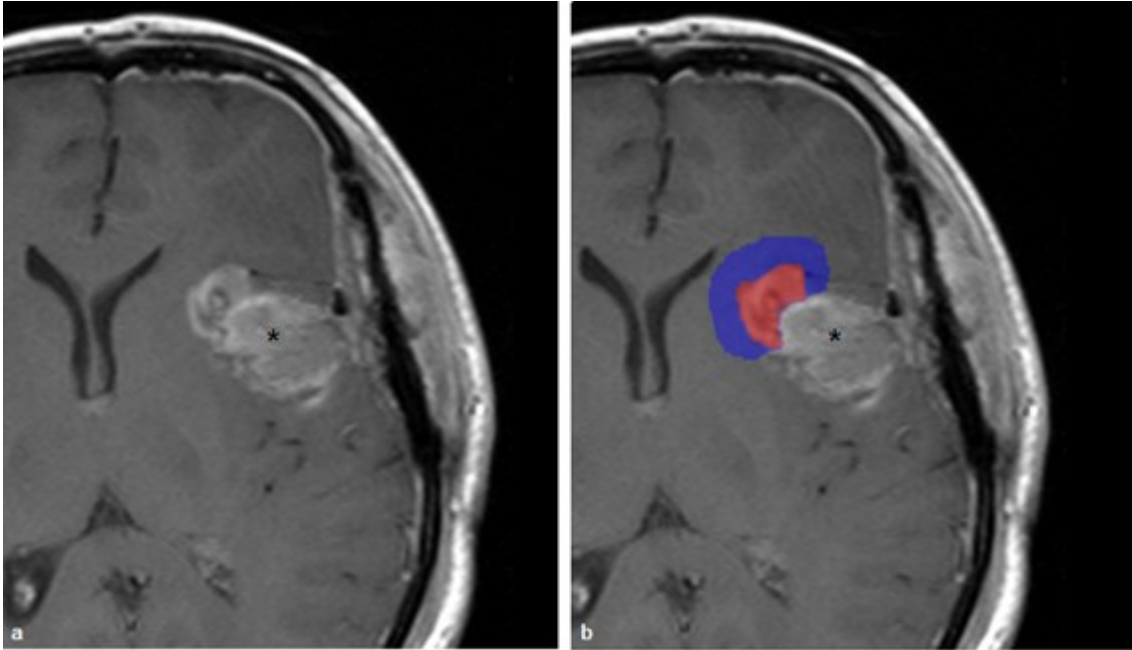


Abbildung 10: Einzeichnen der regions of interest bei vorliegender Blutung.

T1-gewichtete Sequenz mit Kontrastmittel, transversale Aufnahme.

a) *Ohne Markierung der regions of interest. In unmittelbarer Nähe zur eigentlichen Läsion ist eine Blutung (*) lokalisiert.*

b) *Die Blutung (*) wurde sowohl in der inneren (rot markiert) als auch in der äußeren (blau markiert) Maske ausgespart.*

Sonderfälle

Einige Sonderfälle waren bei dem Einzeichnen der zu analysierenden Bereiche zu beachten. Nicht KM-aufnehmende Läsionen sollten möglichst aus der inneren Maske ausgespart werden. Bei Vorliegen multipler und weit distanzierter KM-aufnehmender Läsionen innerhalb einer Schnittbildebene wurde daher nur die größte und aussagekräftigste Veränderung markiert.

Weiterhin war zu beachten, dass bei einigen Probanden im zeitlichen Verlauf eine vollständige chirurgische Resektion durchgeführt wurde. Wie in der Abbildung 11 dargestellt ist, wurde in diesem Fall die Resektionshöhle als innere Maske definiert. Der Bereich um die Resektionshöhle herum bildete entsprechend die äußere Maske.

Ein weiterer Sonderfall lag vor, wenn sich in der T1 w Bildgebung keine KM-aufnehmende Läsion darstellte. Dies kann im Rahmen einer vollständigen

Rückbildung der Veränderung bei einer Pseudoprogression auftreten. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass die erste Verlaufsuntersuchung, also jene vor dem Auftreten der Veränderung, noch keine Läsion aufweist. Die Abbildung 12 zeigt einen solchen Sonderfall. Zur Erstellung der ROIs wurde zunächst die Kontur der Veränderung auf der ce T1 w Aufnahme der Folgeuntersuchung nachgezeichnet und als VOI abgespeichert. Anschließend wurde in der Ausgangsuntersuchung ein VOI der gleichen Form und Größe an dieselbe Position gezeichnet. Das Innere des VOI bildete wieder die innere Maske und ein eingezeichneter Saum um diese herum die äußere Maske.

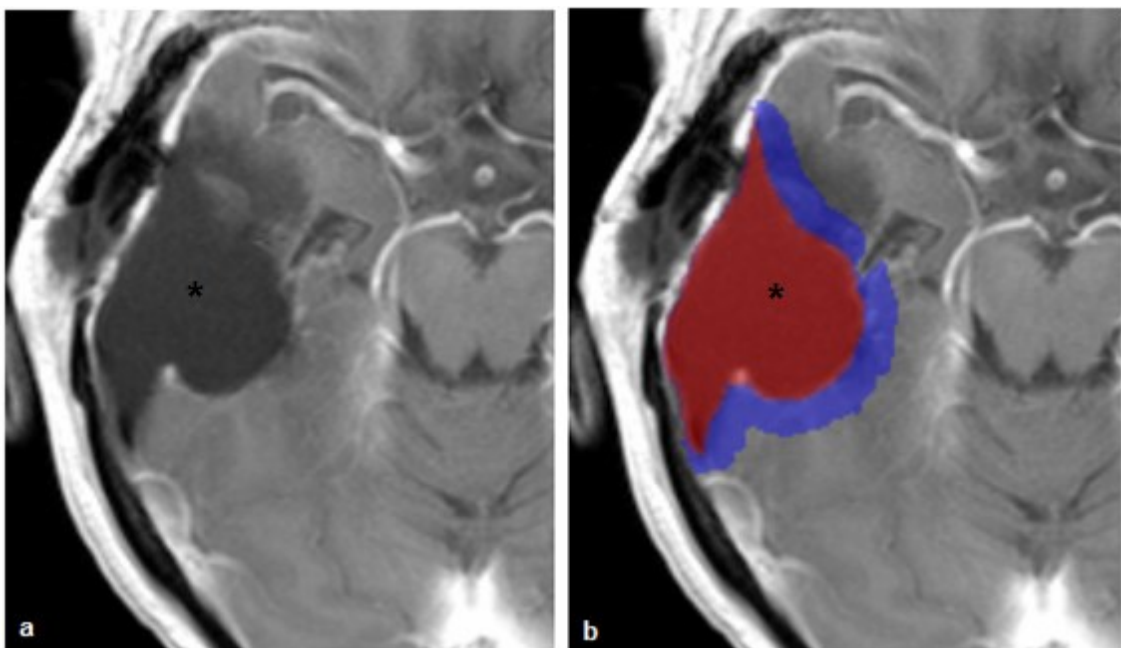


Abbildung 11: Einzeichnen der regions of interest nach vollständiger Tumorresektion.

T1-gewichtete Sequenz mit Kontrastmittel, transversale Aufnahme.

a) *Ohne Markierung der regions of interest. Der Tumor wurde vollständig reseziert. In der Bildgebung ist nur noch die Resektionshöhle (*) zu erkennen.*

b) *Die innere Maske (rot markiert) umfasste den Bereich der Resektionshöhle. Die äußere region of interest (blau markiert) wurde als ein etwa 1 cm breiter Saum um die Resektionshöhle herum eingezeichnet. Hirneigene Strukturen wie die Meningen und die Gefäße wurden ausgespart.*

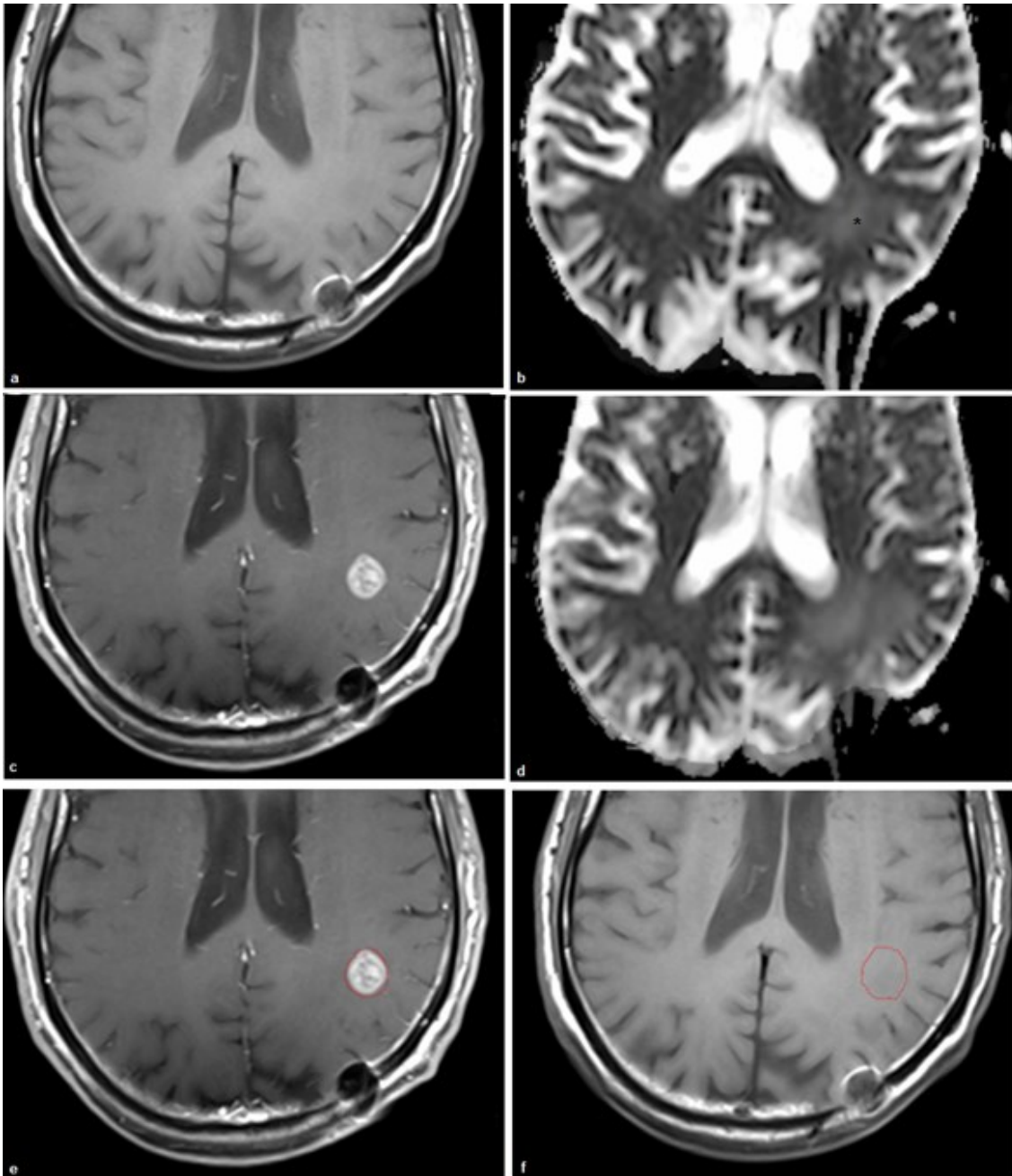


Abbildung 12: Einzeichnen der regions of interest bei nicht abgrenzbaren Läsionen.

Dargestellt sind zwei radiologische Verlaufsuntersuchungen eines Patienten (**a, b, f** Ausgangsuntersuchung, **c, d, e**) Folgeuntersuchung) in der transversalen Schnittebene. In der T1-gewichteten Sequenz der Ausgangsuntersuchung ist keine Läsion abgrenzbar (**a**). Entsprechende diffusionsgewichtete Aufnahme der Ausgangsuntersuchung (**b**). In der Folgeuntersuchung zeigt die Läsion in der T1-gewichteten Aufnahme eine deutliche Kontrastmittelanreicherung (**c**) sowie eine gesteigerte Signalintensität des Areals innerhalb der ADC-Karte (**d**). Das volume of interest (VOI) wurde zunächst in der T1-gewichteten Aufnahme der Folgeuntersuchung eingezeichnet (**e**). In der Ausgangsuntersuchung wurde anschließend ein VOI der gleichen Größe und Form an dieselbe Position gezeichnet (**f**).

3.5 Berechnung der ADC-Werte

Wie in der Abbildung 13 dargestellt ist, wurden die zuvor erstellten ROIs auf die ADC-Karte des gleichen Untersuchungsdurchganges überlagert. Dadurch konnte die Analyse der ADC-Werte auf die markierten Hirnregionen beschränkt werden. Für jede der bildgebenden Untersuchungen wurden separat für die innere und für die äußere Maske die ADC-Werte bestimmt und als Mittelwert (MW) angegeben. Anschließend wurde für jede der Untersuchungen ein Index-ADC ($\text{ADC-MW}_{\text{innere ROI}}/\text{ADC-MW}_{\text{äußere ROI}}$) berechnet.

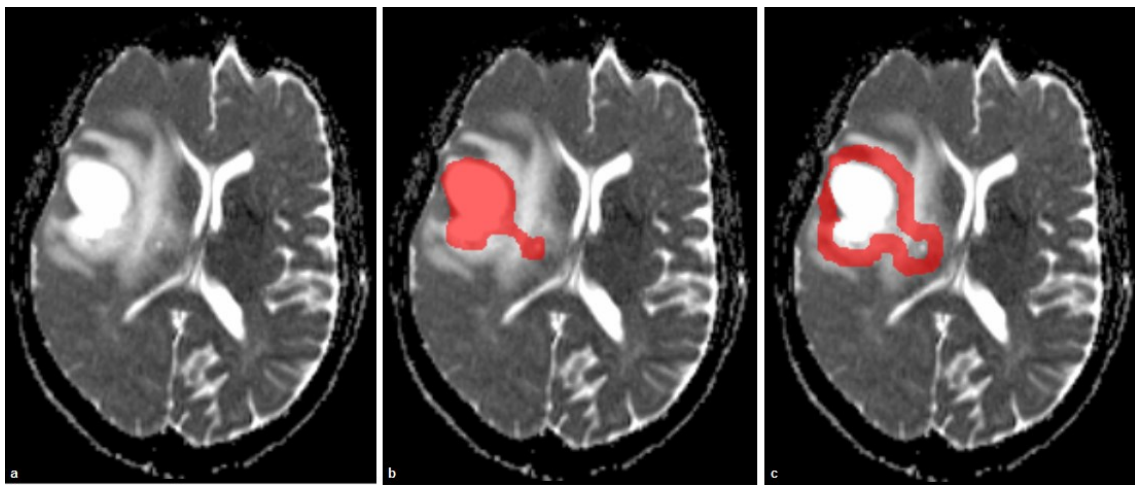


Abbildung 13: Überlagerung der regions of interest auf die ADC-Karte.

a) ADC-Karte ohne Überlagerung.

b) Die innere Maske wurde auf die entsprechende Schicht der ADC-Karte überlagernd dargestellt.

c) Ebenso erfolgte die Überlagerung der äußeren Maske.

3.6 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde die von der Firma „International Business Machines Corporation“ (IBM) vertriebene Statistik- und Analysesoftware „IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics“ (IBM SPSS Statistics) in der Version 22 (Betriebssystem Microsoft Windows 7 Professional) verwendet.

Um innerhalb der beiden Gruppen einen Überblick über das Patientenkollektiv sowie dessen Erkrankungs- und Therapiemerkmale darzustellen, wurden

zunächst mit Hilfe dieser Software die Lageparameter einiger klinischer Daten bestimmt.

Anschließend wurden die Index-ADCs auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen überprüft. Ergebnisse mit einem p-Wert kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant deklariert.

Zur Auswahl eines geeigneten Testverfahrens wurden die beiden Stichproben auf Normalverteilung, Gleichheit der Varianzen und vorhandene Ausreißer untersucht. Dazu kamen Methoden der deskriptiven und explorativen Statistik zur Anwendung. Graphische Darstellungen wie Quartil-Quartil-Diagramme, Histogramme und Boxplots lieferten erste Informationen über die Stichprobenverteilung. Durch die Evaluierung einiger Parameter der deskriptiven Statistik und die Anwendung des Shapiro-Wilk-Testes wurden die Verteilungsformen der beiden Stichproben identifiziert.

Mit Hilfe des Levene-Testes wurden die Stichproben auf eine Varianzhomogenität überprüft.

Aufgrund einer nicht normalverteilten Stichprobe, der Ungleichheit der Varianzen und vorliegender Ausreißer wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Vergleichsanalyse der Index-ADCs zwischen den beiden Patientengruppen verwendet.

3.7 Analyseverfahren

Bei allen durchgeführten Analysen wurde jeweils auf einen signifikanten Unterschied der Index-ADCs zwischen den beiden Patientengruppen untersucht. Zunächst wurden dabei alle berechneten Index-ADCs in die Auswertung einbezogen.

Des Weiteren erfolgten Auswertungen im zeitlichen Verlauf. Dazu wurden die Index-ADCs jeweils getrennt für die erste bis fünfte Verlaufsuntersuchung der Probanden analysiert.

Einige der Probanden wurden in dem genannten Zeitraum aufgrund der progressiven Läsionen erneut operiert. Ein zweiter Analysedurchgang erfolgte

unter Ausschluss der bildgebenden Aufnahmen, die unmittelbar nach einer chirurgischen Intervention angefertigt worden waren.

Die meisten der Operationen erfolgen bei den Probanden mit einer tumorassoziierten Veränderung. Nur wenige Probanden mit einer therapieinduzierten Läsion wurden reoperiert. Gehäuft stellten die dritten Verlaufsuntersuchungen die unmittelbar postoperativ angefertigten Aufnahmen dar. Um einen Einfluss der operativen Intervention auf die Index-ADCs zu eruieren, wurden die dritten Verlaufsuntersuchungen der Patientengruppe mit einer Tumorprogression bzw. mit einem Rezidiv zu einer zusätzlichen Analyse herangezogen. Verglichen wurden diesmal die Index-ADCs zwischen den Probanden mit und ohne einen operativen Eingriff. Die Tabelle 6 stellt alle durchgeführten Vergleichsanalysen in einem Überblick dar.

Tabelle 6: Analyseverfahren

Vergleichsgruppen ¹	Eingeschlossene Untersuchungen	Ausgeschlossene Untersuchungen	Ziele ²
1 und 2	Alle	-	Vergleich der Gesamtheit der Index-ADCs
1 und 2	1. bis 5. VU	Alle weiteren VU	Vergleich im zeitlichen Verlauf
1 und 2	1. bis 5. VU, keine postoperativen Aufnahmen	Alle weiteren VU, postoperative Aufnahmen	Vergleich im zeitlichen Verlauf ohne Einfluss operativer Interventionen
Nur 2; ± Operation ³	3. VU	Alle weiteren VU	Evaluierung des Einflusses operativer Interventionen auf den Index-ADC

Anmerkung. Verlaufsuntersuchung (VU), apparent diffusion coefficient (apparenter Diffusionskoeffizient, ADC).

¹ Die Gruppe 1 (mit „1“ beschrieben) bildet das Patientenkollektiv mit den therapieinduzierten Veränderungen. Die Gruppe 2 (mit „2“ beschrieben) setzt sich aus den Probanden mit tumorassoziierten Veränderungen zusammen.

² Bei allen Analysevorgängen erfolgte stets ein Vergleich der Index-ADCs (ADC-MW_{innere ROI}/ADC-MW_{äußere ROI}).

³ Der Vergleich erfolgte innerhalb der Gruppe 2. Verglichen wurden die Index-ADCs der Untersuchungen unmittelbar nach einer erneuten Tumorresektion mit denen der Aufnahmen ohne eine durchgeführte Reoperation.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Die Studienkohorte setzte sich aus 40 Probanden zusammen, von denen jeweils 20 Probanden einer Analysegruppe zugeordnet wurden. Zwei der Patienten wiesen im zeitlichen Verlauf zunächst eine Pseudoprogression und in weiterer Folge eine Tumorprogression auf. Damit die Unabhängigkeit der Stichproben gewährleistet war, wurden diese Probanden jeweils nur einer Stichprobengruppe zugeteilt. Dementsprechend wurden bei einem dieser Patienten lediglich jene Untersuchungen, die therapieinduzierte Veränderungen darstellten, in die Analyse einbezogen. Bei dem zweiten Probanden wurden entsprechend nur die bildgebenden Aufnahmen, die neoplastische Läsionen aufwiesen, analysiert.

In der Patientengruppe mit den therapieinduzierten Veränderungen zeigten 16 Probanden eine Pseudoprogression und 4 Probanden eine Radionekrose. In der zweiten Analysegruppe wiesen alle Patienten und Patientinnen einen progressiven oder einen rezidivierenden Tumor auf.

Die Patientengruppe mit den Pseudoprogressionen bzw. den Radionekrosen bestand aus 9 weiblichen und 11 männlichen Probanden und die andere Gruppe aus 7 weiblichen und 13 männlichen Probanden.

Aufgrund der altersgematchten Patientenselektion war die Altersverteilung in den beiden Gruppen ähnlich. Das mittlere Alter der Analysegruppe mit den therapieinduzierten Läsionen lag bei 54 Jahren (Standardabweichung (standard deviation, SD): ± 13). Die Patienten und Patientinnen waren zwischen 21 und 72 Jahre alt und der Median betrug 55 Jahre. In der Gruppe mit den tumorassoziierten Veränderungen waren die Patienten und Patientinnen durchschnittlich 54,6 Jahre (SD: $\pm 11,2$) alt. Die Spannbreite erstreckte sich von 29 bis 71 Jahren mit einem Median von 53,5 Jahren.

Bei dem gesamten Patientenkollektiv wurde nach der Diagnosestellung eine (vollständige oder partielle) Tumorresektion durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Radiochemotherapie mit konkomitanter und adjuvanter Gabe eines Chemotherapeutikums. Die applizierten Chemotherapeutika und die Anzahl der Zyklen variierten jedoch. In der Gruppe mit den Pseudoprogressionen bzw. den

Radionekrosen wurde bei 11 Probanden ausschließlich TMZ angewendet. Weitere 8 Probanden erhielten TMZ und Bevacizumab und ein Proband TMZ und Vincristin. 12 der Probanden mit progressiven bzw. rezidivierenden Tumoren wurden mit TMZ, 7 weitere Probanden mit TMZ plus Bevacizumab therapiert und bei einem Probanden konnte das applizierte Medikament retrospektiv nicht eruiert werden.

9 bis 37 Therapiezyklen wurden bei den therapieinduzierten Läsionen und 2 bis 44 Zyklen bei den tumorassoziierten Veränderungen durchgeführt. Der MW lag in der Gruppe mit den Pseudopgressionen bzw. mit den Radionekrosen bei 17,6 Zyklen (SD: $\pm 6,7$) und der Median bei 17,5 Zyklen. In der zweiten Gruppe zeigte sich ein MW von 18 Zyklen (SD: ± 11) und ein Median von 17 Zyklen.

Der zeitliche Abstand zwischen dem Beginn der Radiochemotherapie und dem Auftreten progressiver Läsionen war ebenfalls unterschiedlich. In der Patientengruppe mit den therapieinduzierten Veränderungen traten die Läsionen nach mindestens 66 und bis zu 680 Tagen nach dem Therapiebeginn auf. Der MW lag in diesem Fall bei 174,1 Tagen (SD: $\pm 168,5$) und der Median bei 105 Tagen. In der Analysegruppe mit den tumorassoziierten Veränderungen manifestierten sich die Läsionen im Durchschnitt später. Der MW belief sich in dieser Stichprobe auf 337,3 Tage (SD: $\pm 438,0$) und der Median auf 224 Tage. Die Spannbreite umfasste 70 bis 2135 Tage.

Die Tabelle 7 stellt die Eigenschaften des Patientenkollektives in einem Überblick dar.

Tabelle 7: Patientenkollektiv

	Therapieinduzierte Veränderungen	Tumorassoziierte Veränderungen
Anzahl der Probanden (Diagnosen)	20 (16 Pseudoprogressionen, 4 Radionekrosen)	20 (progressive bzw. rezidivierende Tumoren)
Geschlecht	9 weiblich/11 männlich	7 weiblich/13 männlich
Alter in Jahren		
Mittelwert (± SD)	54,0 (± 13,0)	54,6 (± 11,2)
Minimum/Maximum	21/72	29/71
Median	55,0	53,5
Anzahl der applizierten Chemotherapeutika¹		
Temozolamid	11	12
Bevacizumab/Temozolamid	8	7
Vincristin/Temozolamid	1	-
Unbekannt	-	1
Zyklanzahl der applizierten Chemotherapie		
Mittelwert (± SD)	17,6 (± 6,7)	18,0 (± 11,0)
Minimum/Maximum	9/37	2/44
Median	17,5	17,0
Abstand Therapiebeginn und Aufreten der Läsion in Tagen		
Mittelwert (± SD)	174,1 (± 168,5)	337,3 (± 438,0)
Minimum/Maximum	66/680	70/2135
Median	105	224

Anmerkung. Standardabweichung (standard deviation, SD).

¹ Bei allen Probanden wurden eine (vollständige oder partielle) Tumorresektion sowie eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt. Die applizierten Chemotherapeutika variierten.

4.2 *Statistische Auswertung*

4.2.1 *Merkmale der Stichproben*

Es handelte sich bei den beiden Patientengruppen um unabhängige Stichproben. Bei der Beurteilung der Stichprobenverteilung anhand der verschiedenen graphischen Darstellungen entsprach die Verteilungsform der Gruppe mit den therapieinduzierten Veränderungen einer Normalverteilung. Die Patientengruppe mit den rezidivierenden und progressiven Tumoren wies in allen graphischen Darstellungen extreme Abweichungen von einer Normalverteilung auf. Wie in der Abbildung 14 deutlich zu erkennen ist, präsentiert sich diese Stichprobe mit einer rechtsschiefen, steilgipfligen (leptokurtischen) Verteilungsform. Die berechneten Parameter der deskriptiven Statistik korrelieren mit den Ergebnissen der graphischen Darstellung. Die Gruppe mit den therapieinduzierten Veränderungen entsprach mit einer Kurtosis von 1 (Standardfehler: 0,49) und einer Schiefe von 0,15 (Standardfehler: 0,25) wiederum einer normalverteilten Stichprobe. Die andere Analysegruppe deutete mit einer Kurtosis von 3,12 (Standardfehler: 0,51) und einer Schiefe von 1,72 (Standardfehler: 0,26) auf eine rechtsschiefe und steilgipflige Verteilungsform hin. Schließlich bestätigte der Shapiro-Wilk-Test diese Zusammenhänge. Demnach handelte es sich bei der Patientengruppe mit den therapieinduzierten Veränderungen um eine normalverteilte Stichprobe. Die Gruppe mit den tumorassoziierten Läsionen hingegen wies signifikant ($p < 0,001$) von einer Normalverteilungsform ab.

Mit Hilfe des Levene-Testes konnte nachgewiesen werden, dass die Varianzen im Vergleich zwischen den beiden Stichproben eine signifikante Inhomogenität ($p < 0,001$) aufweisen.

Durch die Erstellung von Boxplots konnten insgesamt 11 Ausreißer identifiziert werden. 4 dieser Ausreißer waren über 3 Boxlängen von der Box entfernt und stellten damit Extremwerte dar. Alle übrigen Ausreißer wiesen einen Mindestabstand von 1,5 Boxlängen zur Box auf. 3 dieser Ausreißer und alle Extremwerte entstammten der Gruppe mit den tumorassoziierten Veränderungen und die restlichen 4 Ausreißer der Vergleichsgruppe.

In der Tabelle 8 sind die hier genannten Testverfahren und die Merkmale beider Stichproben zusammengefasst.

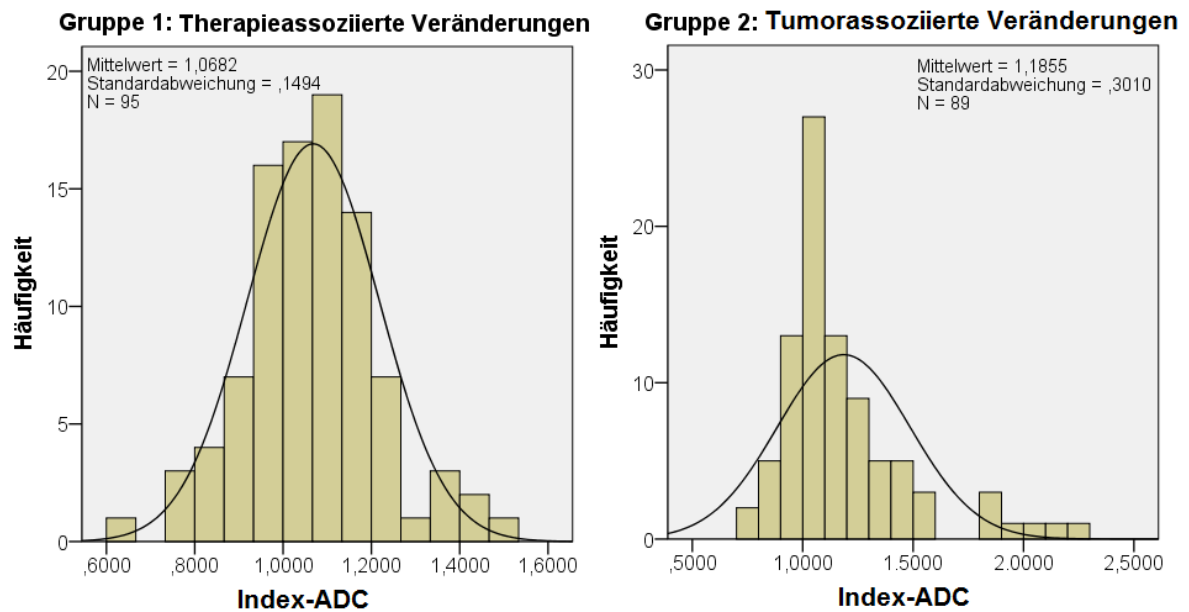


Abbildung 14: Verteilungsform der Stichproben.

Anhand von Histogrammen konnten die Verteilungsformen der Stichproben mit einer Normalverteilungsform (schwarze Linie) verglichen werden. Aufgetragen sind die Häufigkeiten der gemessenen Index-ADCs in absoluten Werten. Während Gruppe 1 (therapieinduzierte Veränderungen) eine Normalverteilung aufwies, wick Gruppe 2 (tumorassoziierte Veränderungen) deutlich von dieser Verteilungsform ab. Gruppe 2 präsentierte sich mit einer rechtsschiefen, steilgipfligen (leptokurtischen) Verteilung.

Tabelle 8: Analyse der Stichprobenmerkmale

Stichprobenmerkmale und Analyseverfahren	Therapieinduzierte Veränderungen (n=95)	Tumorassoziierte Veränderungen (n=89)
Verteilungsform		
Kurtosis (Standardfehler)	1,00 (0,49): mesokurtisch	3,12 (0,51): leptokurtisch
Schiefe (Standardfehler)	1,72 (0,26): symmetrisch	0,15 (0,25): rechtsschief
Shapiro-Wilk-Test	0,98	0,83***
	➤ Normalverteilung	➤ Rechtsschiefe, steilgipflige Verteilung
Varianzhomogenität	Vergleich zwischen den beiden Analysegruppen:	
Levene-Test	18,47***	
	➤ inhomogene Varianzen	
Weitere Merkmale	➤ 2 unabhängige Stichproben	

Anmerkung. *** p<0,001

4.2.2 Ergebnisse der Vergleichsanalysen

Für jede der in die Studie eingeschlossenen Untersuchungen wurde jeweils ein Index-ADC berechnet. Zunächst wurden alle der erhobenen Index-ADCs zwischen den beiden Patientengruppen verglichen. Es wurden 95 Untersuchungen aus der Analysegruppe mit den therapieinduzierten Veränderungen und 89 Untersuchungen aus der Gruppe mit den tumorassoziierten Läsionen in die Auswertung eingeschlossen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stichproben konnte aufgezeigt werden. Der p-Wert betrug 0,031 und der U-Wert -2,154.

Im Vergleich der Index-ADCs entsprechend den Verlaufsuntersuchungen konnten ebenso statistisch signifikante Unterschiede identifiziert werden. Dies betrifft die Auswertung der dritten Verlaufsuntersuchungen unter dem Einschluss aller bildgebenden Aufnahmen, das heißt sowohl jener Untersuchungen unmittelbar nach einer Tumorresektion als auch jener ohne eine vorausgegangene chirurgische Intervention. Es wurden 18 Untersuchungen der therapieinduzierten Läsionen und 19 Untersuchungen der tumorassoziierten Veränderungen ausgewertet. Der p-Wert lag bei 0,018 und der U-Wert bei -2,370. Unter dem Ausschluss von 11 Untersuchungen, die in der Gruppe mit den progressiven bzw. rezidivierenden Tumoren unmittelbar nach einem operativen Eingriff angefertigt wurden, war das Ergebnis statistisch knapp nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,059 und einem U-Wert von -1,889.

Bei der vierten Untersuchung hingegen waren sowohl unter Ein- als auch unter Ausschluss der Untersuchungen nach einer Operation signifikante Unterschiede zwischen den Stichproben zu erkennen. 18 bzw. 17 Untersuchungen der Gruppe mit den therapieinduzierten bzw. der tumorassoziierten Veränderungen wurden mit und ohne einen operativen Eingriff in die Auswertung eingeschlossen. In diesem Fall betrug der p-Wert 0,041 und der U-Wert -2,046. Der Ausschluss von 2 postoperativen Untersuchungen in der Gruppe mit den neoplastisch bedingten Läsionen erbrachte einen p-Wert von 0,027 und einen U-Wert von -2,205.

Den bisher genannten Analyseergebnissen war gemeinsam, dass der mittlere Rang im Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen bei den therapieinduzierten Läsionen stets niedriger war.

Die Auswertung aller weiteren Verlaufsuntersuchungen sowie der Vergleich der Index-ADCs nach einer operativen Intervention und ohne einen chirurgischen Eingriff erbrachten keine signifikanten Unterschiede. Die Tabelle 9 fasst die Ergebnisse der durchgeführten Vergleichsanalysen zusammen.

Tabelle 9: Ergebnisse der Vergleichsanalysen

Analyseverfahren ¹	Anzahl Gruppe 1 ²	Anzahl Gruppe 2 ³	U-Wert	p-Wert
Alle Index-ADCs	95	89	-2,154	0,031**
Analyse entsprechend den Verlaufsuntersuchungen mit und ohne operative Intervention⁴				
1. VU (keine OP)	20	20	-1,542	0,123
2. VU (+ OP)	20	20	-0,947	0,344
2. VU (- OP)	19	19	-0,628	0,530
3. VU (+ OP)	18	19	-2,370	0,018**
3. VU (- OP)	18	8	-1,889	0,059
4. VU (+ OP)	18	17	-2,046	0,041**
4. VU (- OP)	18	15	-2,205	0,027**
5. VU (keine OP)	14	13	-0,776	0,438
Vergleich +/- OP		+ OP - OP		
(3. VU, Gruppe 2) ⁵	-	8 11	-0,165	0,869

Anmerkung. Verlaufsuntersuchung (VU), Operation (OP).

¹ Es wurden stets die Index-ADCs ($ADC-MW_{\text{innere ROI}}/ADC-MW_{\text{äußere ROI}}$) zur Analyse herangezogen.

² Die Gruppe 1 bildet das Patientenkollektiv mit den therapieinduzierten Veränderungen.

³ Die Gruppe 2 setzt sich aus den Probanden mit tumorassoziierten Veränderungen zusammen.

⁴ Die Analysen erfolgten unter Ein-/Ausschluss der Untersuchungen, die unmittelbar nach einer Tumorresektion angefertigt wurden („+ OP/- OP“).

⁵ Verglichen wurden die Untersuchungen, die unmittelbar nach einer chirurgischen Intervention angefertigt wurden, mit jenen Aufnahmen ohne einen solchen Eingriff.

5 *Diskussion*

Das Auftreten progressiver Läsionen in der MR-tomographischen Bildgebung kurz nach der Beendigung der kombinierten Radiochemotherapie bei Patienten und Patientinnen mit einem GBM ist nicht zweifelsfrei einer Tumorprogression bzw. einem Rezidiv gleichzusetzen. Therapieinduzierte Veränderungen wie eine Pseudoprogression oder eine Radionekrose können in der bildgebenden Darstellung eine Neoplasie imitieren. Diese stehen jedoch in keinem Zusammenhang mit einer fortschreitenden Tumorerkrankung (5,7,10).

Bislang wurden sowohl klinische als auch bildgebende Parameter mit dem Ziel einer ätiologischen Zuordnung progressiver Läsionen untersucht (5,6,47-51). Einige Studien analysierten in diesem Zusammenhang die Anwendung der DWI und erzielten vielversprechende Ergebnisse (31,54,55,71-74). Zum aktuellen Zeitpunkt können jedoch in der Bildgebung neu auftretende Läsionen nicht sicher einer tumorassoziierten oder einer therapieinduzierten Genese zugeordnet werden (8,9).

In dieser Studie wurde die Wertigkeit der DWI zur Differenzierung zwischen einer Tumorprogression bzw. einem Rezidiv und einer Pseudoprogression bzw. einer Radionekrose untersucht. Vorausgegangene Studien analysierten in diesem Zusammenhang stets die KM-aufnehmenden Bereiche progressiver Läsionen (31,54,55,71-74). Im Gegensatz dazu untersuchten wir, ob sich die tumorassoziierten und die therapieinduzierten Veränderungen in den unmittelbar an die KM-aufnehmenden Areale angrenzenden Randzonen hinsichtlich der Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle unterscheiden. Dazu haben wir neben den in der ce T1 w Sequenz KM-aufnehmenden Arealen auch die nicht KM-aufnehmenden Randbereiche der Läsionen in die Analyse einbezogen. Beide Areale wurden als separate ROIs markiert und die ADC-MW_e wurden für jede der ROIs bestimmt. Das weitere Vorgehen wich ebenso von dem der vorausgegangenen Studien ab. Aus den erhobenen Daten wurde ein Index-ADC ($ADC-MW_{\text{innere ROI}}/ADC-MW_{\text{äußere ROI}}$) berechnet. Die beiden Patientengruppen, das heißt jene mit den therapieinduzierten und jene mit den tumorassoziierten Veränderungen, wurden auf einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich

der Index-ADCs untersucht. Zunächst wurden dazu alle erhobenen Index-ADCs in die Auswertung eingeschlossen. Zur Erfassung von zeitlich abhängigen Differenzen wurden zusätzlich Analysen entsprechend definierter Zeiträume durchgeführt. Es erfolgte ebenso ein Vergleich unmittelbar postoperativ angefertigter Aufnahmen mit jenen ohne eine vorausgegangene chirurgische Intervention. Somit konnten mögliche operativ bedingte Auswirkungen auf die Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle erfasst werden.

Zur Interpretation der Analyseergebnisse unserer Studie müssen die mikro- und makroskopischen Eigenschaften des GBM bzw. des therapieinduzierten Gewebeschadens sowie die Methoden, die zur Erstellung der ROIs zur Anwendung kamen, berücksichtigt werden.

Das GBM ist eine sehr heterogene Neoplasie mit zellreichen Arealen sowie zum Teil ausgedehnten nekrotischen Bereichen (15). Ein hoher Zellreichtum bewirkt eine relative Abnahme des Extrazellularraumes. Somit werden die Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle eingeschränkt (31,72). Im Gegensatz dazu vergrößern Nekrosen den Extrazellularraum relativ und bedingten eine stärker ausgeprägte Diffusion (54,55).

Bei einer Pseudoprogression bzw. einer Radionekrose liegt als Folge des therapiebedingten Gewebeunterganges ein Zellverlust vor (7,8). Es resultieren Nekrosen und folglich gesteigerte Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle in diesen Bereichen (31,72). Neben nekrotischen Arealen konnten bei den therapieinduzierten Läsionen jedoch auch Gliosen, Fibrosen, Gefäßproliferationen und Makrophagen nachgewiesen werden. Diese zellreichen Bestandteile setzten die Diffusionsbewegungen herab (74).

Die Gliosierung und die Fibrosierung sind Spätfolgen der Therapiemaßnahmen. Mit zunehmendem Zeitraum zwischen der initialen Neoplasie und dem Erscheinen einer neu auftretenden progressiven Läsion steigt die Wahrscheinlichkeit an, dass eine Gliose bzw. eine Fibrose vorliegt (74). In unserer Studie traten die therapieinduzierten Läsionen bis zu 680 Tage nach dem Beginn der Radiochemotherapie auf. Der MW lag diesbezüglich bei 174,1 Tagen. In diesem relativ langen Zeitraum könnten sich vermehrt Gliosen und Fibrosen gebildet haben.

In den beiden Patientengruppen unserer Studie war demnach das Ausmaß der Diffusionsbewegungen innerhalb der inneren ROIs abhängig von dem Anteil der Nekrosen im Verhältnis zu den zellreichen Bestandteilen. In der Literatur wurden zudem im Bereich der KM-aufnehmenden Areale beider Pathologien viele weitere, zum Teil nur mikroskopisch erfassbare Faktoren beschrieben, die ebenfalls die Diffusion in unterschiedlicher Weise beeinflussen können (55,72).

Die inneren ROIs umfassten jeweils die gesamte KM-aufnehmende Läsion. Sofern sich eine Pseudoprogression bzw. eine Radionekrose in unmittelbarer Nachbarschaft zu einem bereits bestehenden Tumoreal entwickelt hatte, wurden beide Pathologien in die innere ROI eingeschlossen. So können im Bereich der KM-aufnehmenden Areale therapieinduzierter als auch tumorassoziierter Veränderungen neoplastische Zellen und Therapieschäden gleichzeitig vorliegen. Wir nahmen an, dass in beiden Patientengruppen das Verhältnis der nekrotischen zu den zellreichen Arealen der Läsionen in etwa gleich ist. Daher sollten im Vergleich zwischen den Stichproben keine ausgeprägten Unterschiede bezüglich der Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle innerhalb der inneren ROIs vorliegen.

Die äußeren ROIs wurden als schmaler Saum um die KM-aufnehmenden Areale gezeichnet. Das Tumorgewebe eines progressiven GBM ist nicht nur innerhalb der KM-aufnehmenden Bereiche lokalisiert, sondern dehnt sich über diese hinaus aus. Bei einer Tumorprogression bzw. einem Rezidiv sollte daher die Diffusion aufgrund des hohen Zellreichtums der Neoplasie in den äußeren ROIs herabgesetzt sein.

Bei einer Pseudoprogression bzw. einer Radionekrose erwarteten wir, dass sich die therapieinduzierten Schäden lediglich auf eine KM- Aufnahme beschränken, sprich sich in einer Blut-Hirn-Schrankenstörung äußern. Die Diffusion hingegen sollte auf Grund des fehlenden Zellreichtums unverändert oder im Vergleich zu tumorassozierten Veränderungen weniger eingeschränkt sein.

Daraus folgt, dass die Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle im Bereich der äußeren ROIs bei einer tumorassozierten Veränderung im Vergleich zu den therapieinduzierten Läsionen stärker eingeschränkt sein sollten.

Unter dem Einschluss aller Untersuchungen erbrachte die Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Index-ADCs im Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen ($p = 0,031$). Der mittlere Rang war in der Gruppe mit den tumorassoziierten Veränderungen höher. Das bedeutet, dass diese Veränderungen im Vergleich zu den therapieinduzierten Läsionen mit durchschnittlich höheren Index-ADCs assoziiert waren.

Entsprechend unserer Arbeitshypothese schlossen wir darauf zurück, dass diese signifikanten Differenzen zwischen den beiden Patientengruppen auf unterschiedlichen Diffusionsverhältnissen im Bereich der umgebenden, nicht KM-aufnehmenden Areale basieren. Die Index-ADCs berechneten sich als Quotient ($ADC-MW_{\text{innere ROI}}/ADC-MW_{\text{äußere ROI}}$). Hohe bzw. niedrige Index-ADCs waren durch niedrige bzw. hohe ADC-Werte im Bereich der äußeren ROIs bedingt. Demnach wiesen in unserer Studie die tumorassoziierten Veränderungen durchschnittlich niedrigere ADC-Werte und folglich eine stärker eingeschränkte Diffusion in dem Bereich der äußeren ROIs auf. Dies ist bedingt durch die stärkere Proliferation des neoplastischen Gewebes in die umgebenden, nicht KM-aufnehmenden Areale. Die therapieinduzierten Veränderungen waren vergleichsweise mit höheren ADC-Werten und mit stärker ausgeprägten Diffusionsbewegungen assoziiert. Dies stimmte mit unserer Annahme überein, dass im Bereich der äußeren ROIs die neoplastische Zellproliferation, gemessen mittels DWI, einer KM-Aufnahme als Ausdruck einer Blut-Hirn-Schrankenstörung zeitlich vorangeht. Entsprechend der geringeren Zelldichte der therapieinduzierten Veränderungen im Vergleich zu der der tumorassoziierten Veränderungen war die Diffusion weniger eingeschränkt.

Da der Index sowohl über den Zähler als auch über den Nenner verändert werden kann, sei in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass wir davon ausgingen, dass sich die inneren ROIs im Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen bezüglich der ADC-Werten nicht unterscheiden. Diese Hypothese konnte mit Hilfe unserer Studie weder bestätigt noch widerlegt werden und bedarf der weiteren Untersuchung. Es besteht die Möglichkeit, dass die beiden Stichproben im Bereich der inneren ROIs unterschiedlich ausgeprägte Diffusionsbewegungen aufwiesen. Insbesondere stärker ausgeprägte Nekrosezonen oder Operationshöhlen der Tumorprogressionsgruppe können die Index-ADCs beeinflussen und unter

Umständen die signifikanten Differenzen bedingt haben. Ein Ausschluss der postoperativen Aufnahmen zeigte zwar einen Effekt, jedoch änderte sich das Signifikanzniveau nur gering (siehe auch Tabelle 9).

Vorausgegangene Studien, die die Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle im Vergleich zwischen den therapieinduzierten und tumorassoziierten Veränderungen untersucht haben, schlossen jeweils nur die KM-aufnehmenden Areale progressiver Läsionen in die Analyse ein. Es resultierten unterschiedliche Ergebnisse bezüglich ob und inwiefern eine ätiologische Zuordnung progressiver Läsionen mit Hilfe der DWI möglich ist. Weiterhin lieferten diese Studien kontroverse Antworten auf die Frage, ob neoplastisch bedingte Läsionen oder Pseudopressionen bzw. Radionekrosen mit höheren ADC-Werten einhergehen (31,54,55,71-74). In diesen Studien wurde angenommen, dass tumorassoziierte Läsionen im Vergleich zu den therapieinduzierten Veränderungen aufgrund des Zellreichtums des GBM mit niedrigeren ADC-Werten assoziiert sind. Diese Zusammenhänge konnten jedoch nur in einigen Studien bestätigt werden (31,54,55,71,73). Vor allem der Einschluss von nekrotischen Arealen und Mikronekrosen bei den tumorassoziierten Läsionen oder von Gliosen und Fibrosen bei den therapieinduzierten Veränderungen bedingten entgegengesetzte Ergebnisse (55,74). Schließlich konnten in einer Studie keine signifikanten Differenzen nachgewiesen werden (72). Die zum Teil widersprüchlichen Resultate beruhen am ehesten auf den unterschiedlichen Verfahren, die bei dem Einzeichnen der ROIs zur Anwendung kamen. Auch variierende Zeiträume zwischen dem initialen Tumor und dem Auftreten einer progressiven Läsion bzw. den Bildakquisitionen können ebenfalls die Ergebnisse stark beeinflussen (74).

Diese Studien legen die Komplexität beider Pathologien nahe. Die Diffusion ist nicht nur abhängig von dem Zellreichtum und von den nekrotischen Arealen des GBM oder der Pseudopressionen bzw. der Radionekrosen, sondern von einer Vielzahl weiterer Faktoren und zeitlich abhängigen Vorgängen (71). Es ist sehr schwierig bis unmöglich, alle begleitenden Einflüsse auszuschließen. Daher konnten wir in unserer Studie die tatsächlich vorliegenden Diffusionsverhältnisse im Bereich der inneren ROIs nicht absolut sicher abschätzen. Aufgrund der Methoden, die zum Einzeichnen der inneren ROIs zur Anwendung kamen, liegt es

dennoch nahe, dass die Diffusionsverhältnisse in diesen Bereichen im Vergleich zwischen den Gruppen etwa gleich waren. Dies war eine Voraussetzung dafür, dass wir die signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen auf eine unterschiedlich stark ausgeprägte Diffusion im Bereich der äußeren ROIs zurückführen konnten.

Bei der Datenauswertung entsprechend den Verlaufsuntersuchungen zeigten sich bei den dritten ($p = 0,018$) und den vierten Untersuchungen ($p = 0,041$) statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Index-ADCs im Vergleich zwischen den beiden Analysegruppen. Der mittlere Rang der Index-ADCs lag jeweils in der Patientengruppe mit den tumorassoziierten Veränderungen höher. Nach dem Ausschluss unmittelbar postoperativ angefertigter Aufnahmen resultierte bei der Vergleichsanalyse der Index-ADCs zwischen den beiden Patientengruppen ein knapp nicht signifikantes Ergebnis ($p = 0,059$). Insgesamt wurden dabei 11 MR-tomographische Aufnahmen der neoplastisch bedingten Läsionen ausgeschlossen. Diese Analysegruppe wurde somit von 19 auf 8 Aufnahmen reduziert. Die vierten Verlaufsuntersuchungen wiesen hingegen auch nach dem Ausschluss der postoperativen Aufnahmen einen signifikanten Unterschied auf. In diesem Fall wurden lediglich 2 Aufnahmen der tumorassoziierten Veränderungen ausgeschlossen. Um einen Einfluss einer chirurgischen Intervention auf die Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle zu erfassen, wurden die Index-ADCs postoperativer Bildaufnahmen mit denen von Untersuchungen ohne eine unmittelbar vorausgegangene chirurgische Intervention verglichen. Diese Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Stichproben.

Ein Einfluss einer Reoperation auf die Höhe der Index-ADCs und das Ausmaß der Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle konnte in unserer Studie demnach nicht bestätigt werden. Die abnehmende Signifikanz in Bezug auf die dritten Verlaufsuntersuchungen nach dem Ausschluss der postoperativen Aufnahmen war am ehesten durch die starke Größenreduktion der in die Analyse eingeschlossenen Aufnahmen bedingt.

Die statistisch signifikanten Differenzen in Bezug auf die Index-ADCs im Vergleich zwischen den Gruppen beruhten vermutlich wiederum auf einer unterschiedlich stark ausgeprägten Diffusion im Bereich der äußeren ROIs. Wie bereits in der

vorausgegangen Analyse zeigten auch hier die tumorassoziierten Läsionen durchschnittlich höhere Index-ADCs. Am ehesten lässt sich dies abermals durch das Vorliegen neoplastischer Zellen und eine folglich eingeschränkte Diffusion in den äußeren ROIs der tumorassoziierten Läsionen erklären.

Die ersten, die zweiten und die fünften Verlaufsuntersuchungen wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der ADC-Werte im Vergleich zwischen den Patientengruppen auf. Zu diesem Zeitpunkt ist mit Hilfe der DWI keine ätiologische Zuordnung der Läsionen möglich. Ferner konnte zu diesen Zeitpunkten keine Vorhersage darüber getroffen werden, ob sich die beobachteten Läsionen im weiteren Verlauf zu einer therapieinduzierten oder einer tumorassoziierten Veränderung entwickeln werden. Die Analyse der dritten und der vierten Verlaufsuntersuchungen erbrachten hingegen signifikante Unterschiede der ADC-Werte. Demnach lassen sich die Läsionen zu diesen Zeitpunkten mit Hilfe der DWI differenzieren.

Zu den Stärken dieser Studie zählt der insgesamt große Stichprobenumfang.

Diese Studie wies einige Einschränkungen und Problematiken auf. Bei den meisten Probanden wurden keine Reoperationen und keine bioptischen Untersuchungen zur Diagnosesicherung durchgeführt. Die Zuordnung der Veränderungen zu einer therapieinduzierten oder einer tumorassoziierten Genese erfolgte anhand der visuellen Auswertung MR-tomographischer Aufnahmen. Die Bildaufnahmen wurden über einen längeren Zeitraum angefertigt und retrospektiv evaluiert. Eine weitestgehend sichere Diagnosestellung sollte somit möglich gewesen sein. In diesem Zusammenhang sei zu erwähnen, dass auch mit Hilfe einer Biopsie nicht immer eine exakte Diagnose gestellt werden kann. In manchen Fällen liegen neoplastische Gewebe und therapieinduzierte Veränderungen gemeinsam vor (31,55). Eine Diagnosestellung anhand der Verlaufsbeobachtung MR-tomographischer Aufnahmen kann daher auch von Vorteil sein (73).

Die Zeiträume zwischen dem Erscheinen des initialen Tumors und dem Auftreten progressiver Läsionen sowie die zeitlichen Abstände zwischen den weiteren Folgeuntersuchungen variierten stark. Daher war die Analyse zu definierten Zeiträumen nicht sinnvoll durchzuführen. Einige Probanden wiesen innerhalb eines Zeitraumes mehrere Untersuchungen auf. Bei diesen müsste eine

Einschränkung auf eine Bildaufnahme erfolgen. Andere wiederum wiesen sehr hohe Abstände zwischen den Untersuchungen auf, so dass für diese Probanden nicht zu jedem definierten Zeitraum eine MR-tomographische Aufnahme vorlag. Da die einzelnen Verlaufsuntersuchungen zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten nach dem Auftreten der progressiven Läsionen angefertigt wurden, stellte die Analyse entsprechend den Verlaufsuntersuchungen streng genommen keine Auswertung der ADC-Werte über die Zeit dar.

Eine weitere Problematik bestand darin, dass die Bildakquisitionen nicht zu einheitlichen Studienprotokollen erfolgten. Es kamen unterschiedliche Geräte und Einstellungen zur Anwendung. Durch die Verwendung des Index-ADC konnten Auswirkungen auf die Qualität der Analysen weitestgehend verhindert werden. Der Index-ADC stellte jedoch die ADC-Werte der beiden ROIs in Relation zueinander. Daher konnten wir nicht mit absoluter Sicherheit belegen, dass die signifikanten Unterschiede der Index-ADCs im Vergleich zwischen den Gruppen auf einer unterschiedlich stark ausgeprägten Diffusion im Bereich der äußeren ROIs beruhen. Zwischen den Stichproben abweichende Diffusionsverhältnisse innerhalb der KM-aufnehmenden Areale konnten nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Diese könnten wiederum den Index-ADC beeinflusst und schließlich auch die signifikanten Differenzen bedingt haben.

Das Einzeichnen der ROIs war in mehrerer Hinsicht problematisch. Zum einen ist die tatsächliche Tumorausdehnung innerhalb der nicht KM-aufnehmenden Areale in der MR-tomographischen Bildgebung nicht sichtbar. Wir versuchten in etwa gleich breite Areale als äußere ROIs zu markieren. Ferner wurden die MR-tomographischen Aufnahmen der einzelnen Probanden über einen zeitlichen Verlauf in die Studie eingeschlossen. Wir verwendeten stets eine Ausgangsuntersuchung und mindestens eine Folgeuntersuchung vor bzw. nach dem Auftreten einer progressiven Läsion. Einige Probanden wiesen in den Ausgangs- oder Folgeuntersuchungen kein KM-Enhancement auf. Ursächlich dafür war, dass sich die Läsionen in der Ausgangsuntersuchung noch nicht darstellten oder sich im Rahmen einer vollständigen Regression pseudoprogressiver Läsionen in der Folgeuntersuchung zurückgebildet hatten. In diesen Fällen wurden die inneren ROIs entsprechend der Größe, Form und an derselben Position der Läsionen vorausgegangener bzw. folgender

Untersuchungen gezeichnet. Es ist jedoch möglich, dass in diesem Areal keine therapieinduzierten bzw. tumorassoziierten Veränderungen vorlagen. Ein weiteres Problem bestand bei den Aufnahmen, die nach einer vollständigen Tumoresektion angefertigt wurden. Da kein Tumorgewebe vorhanden war, umfassten die inneren ROIs die Resektionshöhle. Die genannten Problematiken in Bezug auf das Erstellen der ROIs haben jeweils Auswirkungen auf die ADC-Werte und deren Vergleichbarkeit innerhalb der Gruppen.

Zusammenfassend ging aus dieser Studie hervor, dass eine Differenzierung einer Pseudoprogression bzw. einer Radionekrose von einer Tumorprogression bzw. einem Rezidiv mit Hilfe der DWI möglich ist.

Die tumorassoziierten Läsionen waren in unserer Studie mit statistisch signifikant höheren Index-ADCs assoziiert. Diese Differenzen waren am ehesten durch unterschiedlich stark ausgeprägte Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle in den unmittelbar an die KM-aufnehmenden Areale angrenzenden Bereiche progressiver Läsionen bedingt. Den Ergebnissen unserer Studie zufolge wiesen die Tumorprogressionen bzw. die Rezidive in diesen Bereichen eine vergleichsweise stärker eingeschränkte Diffusion auf. Das GBM erstreckt sich über die KM-aufnehmenden Areale hinaus und setzt dort die Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle herab.

Wir konnten jedoch nicht sicher ausschließen, dass die Differenzen bezüglich der Index-ADCs auch durch unterschiedliche Diffusionsverhältnisse im Bereich der KM-aufnehmenden Läsionen bedingt waren.

Die Ermittlung eines ADC-Schwellenwertes sowie der Sensitivität und der Spezifität stellten keine Ziele dieser Studie dar. Folgestudien sind dazu notwendig, wobei man sich diesbezüglich auf die Analyse der dritten und der vierten Verlaufsuntersuchungen konzentrieren kann.

Um die DWI im klinischen Alltag zur ätiologischen Zuordnung progressiver Läsionen zu etablieren, sind weitere Studien notwendig. Insgesamt scheint die Analyse der umgebenden, nicht KM-aufnehmenden Areale jedoch ein vielversprechender Ansatz zu sein. Ein Studiendesign, das die unabhängige Beurteilung der KM-aufnehmenden und der umgebenden Regionen zulässt, wäre

vorteilhaft. Diesbezüglich wäre es sinnvoll, die ADC-Werte beider Bereiche nicht untereinander, sondern zur kontralateralen Hemisphäre in Relation zu setzen. Ein einheitliches Verfahren zur Erstellung der ROIs sowie möglichst konstante Zeiträume zwischen dem Auftreten des initialen Tumors und der progressiven Läsionen sowie zwischen den Folgeuntersuchungen würden die Vergleichbarkeit zwischen den klinischen Studien verbessern (74).

6 *Literaturverzeichnis*

- (1) Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol* 2013 Nov;15(Suppl 2):1-56.
- (2) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005 Mar;352(10):987-996.
- (3) Schlegel U. Hirntumoren. In: Berlit P, editor. *Klinische Neurologie*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011: 687-721.
- (4) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009 May;10(5):459-466.
- (5) Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Sillevius Smitt PA, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoirradiation with temozolomide. *Cancer* 2008 Jul;113(2):405-410.
- (6) Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 2008 May;26(13):2192-2197.
- (7) Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008 May;9(5):453-461.

- (8) Tran DK, Jensen RL. Treatment-related brain tumor imaging changes: So-called "pseudoprogression" vs. tumor progression: review and future research opportunities. *Surg Neurol Int* 2013 Apr;4(Suppl 3):129-135.
- (9) Hygino da Cruz LC Jr, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011 Dec;32(11):1978-1985.
- (10) de Wit MC, de Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevius Smitt PA, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 2004 Aug;63(3):535-537.
- (11) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007 Aug;114(2):97-109.
- (12) Wiestler OD, Reifenberger G. Pathologische Anatomie und WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems. In: Schlegel U, Weller M, Westphal M, editors. *Neuroonkologie*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2003: 5-54.
- (13) Kleihues P. Klassifikation, Grading und genetisches Profil der Gliome: Astrozytome und Oligodendrogliome. *Onkologie* 2007;5/2007:5-9.
- (14) Glatzel M, Neumann M, Prinz M, Wiestler OD, Aguzzi A, Tolnay M, et al. Tumoren. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H, editors. *Pathologie*. 5th ed. München: Elsevier, Urban und Fischer; 2012: 252-263.
- (15) Paulus WH, M. Tumoren. In: Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W, Paulus W, Schröder JM, editors. *Pathologie: Neuropathologie*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012: 481-549.
- (16) Groden C, Koch C, Zeumer H. Maligne Gliome: Bildgebung und Differentialdiagnose. *Onkologie* 1998 Jul;4(7):589-594.

- (17) Schlegel U, Westphal M, Winking M, Broich K. Klinische Symptomatik und allgemeine Therapie. In: Schlegel U, Weller M, Westphal M, editors. Neuroonkologie. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2003: 84-113.
- (18) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S2k-Leitlinie 030/099: Gliome. 2014; Available at: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-099.html>. Accessed 08/19, 2014.
- (19) Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften. Diagnostik und Therapie supratentorieller Gliome des Erwachsenenalters. Onkologe 1999 Sep;5(9):831-837.
- (20) Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2011 Dec;15(41):145
- (21) Weller M, Tonn JC, Ernemann U, Wiestler OD, Bamberg M. Diagnostik und Therapie des Glioblastoms: Standards und neue Entwicklungen. Onkologe 2006 Jun;12(6):500-507.
- (22) Berlit P, Grams A. Glioblastom. In: Berlit P, Grams A, editors. Bildgebende Diagnostik in der Neurologie und Neurochirurgie: Interdisziplinäre methodenorientierte Fallvorstellung. 1st ed. Stuttgart: Thieme; 2010: 159-161.
- (23) Uhlenbrock D. Hirntumoren. In: Uhlenbrock D, Forsting M, editors. MRT und MRA des Kopfes: Indikationsstellung - Wahl der Untersuchungsparameter - Befundinterpretation. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2007: 52-135.
- (24) Ashtekar JL, Naul LG. Intracranial hemorrhage evaluation with MRI. 2014; Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/344973-overview#showall>. Accessed 02/24, 2014.
- (25) Arvold ND, Reardon DA. Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient. Clin Interv Aging 2014 Feb;9:357-367.

- (26) Weller M. Gliome. In: Diener HC, Weimar C, editors. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2012: 921-940.
- (27) Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004 May;22(9):1583-1588.
- (28) Agarwala SS, Kirkwood JM. Temozolomide, a novel alkylating agent with activity in the central nervous system, may improve the treatment of advanced metastatic melanoma. *Oncologist* 2000 Apr;5(2):144-151.
- (29) Kappelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJ, Groeneveld GJ, van den Bent MJ, van Groenigen CJ, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Neurology* 2001 Jan;56(1):118-120.
- (30) Weller M, Schlegel U. Substanzgruppen und Resistenz. In: Schlegel U, Weller M, Westphal M, editors. *Neuroonkologie*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2003: 158-162.
- (31) Chu HH, Choi SH, Ryoo I, Kim SC, Yeom JA, Shin H, et al. Differentiation of true progression from pseudoprogression in glioblastoma treated with radiation therapy and concomitant temozolomide: comparison study of standard and high-b-value diffusion-weighted imaging. *Radiology* 2013 Dec;269(3):831-840.
- (32) Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012 Jul;13(7):707-715.
- (33) Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, et al. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain* 2007 Oct;130(10):2596-2606.

- (34) Brandsma D, van den Bent MJ. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol* 2009 Dec;22(6):633-638.
- (35) Payer F. Pseudoprogression or pseudoresponse: a challenge for the diagnostic imaging in Glioblastoma multiforme. *Wien Med Wochenschr* 2011 Jan;161(1-2):13-19.
- (36) Stuplich M, Hadizadeh DR, Kuchelmeister K, Scorzin J, Filss C, Langen KJ, et al. Late and prolonged pseudoprogression in glioblastoma after treatment with lomustine and temozolomide. *J Clin Oncol* 2012 Jul;30(21):180-183.
- (37) Van Mieghem E, Wozniak A, Geussens Y, Menten J, De Vleeschouwer S, Van Calenbergh F, et al. Defining pseudoprogression in glioblastoma multiforme. *Eur J Neurol* 2013 Oct;20(10):1335-1341.
- (38) Chaskis C, Neyns B, Michotte A, De Ridder M, Everaert H. Pseudoprogression after radiotherapy with concurrent temozolomide for high-grade glioma: clinical observations and working recommendations. *Surg Neurol* 2009 Oct;72(4):423-428.
- (39) Clarke JL, Abrey LE, Karimi S, Lassman AB. Pseudoprogression (PsPr) after concurrent radiotherapy (RT) and temozolomide (TMZ) for newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM) [abstract 2025]. *J Clin Oncol* 2008 May;26(Suppl 15):2025.
- (40) Singh AD, Easaw JC. Does neurologic deterioration help to differentiate between pseudoprogression and true disease progression in newly diagnosed glioblastoma multiforme? *Curr Oncol* 2012 Aug;19(4):295-298.
- (41) Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990 Jul;8(7):1277-1280.
- (42) Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response

assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010 Apr;28(11):1963-1972.

(43) Linhares P, Carvalho B, Figueiredo R, Reis RM, Vaz R. Early pseudoprogression following chemoradiotherapy in glioblastoma patients: the value of RANO evaluation. *J Oncol* 2013 Aug; 690585.

(44) van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY, Macdonald DR, Chang SM. End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonald's criteria. *J Clin Oncol* 2009 Jun;27(18):2905-2908.

(45) Barbier EL, Lamalle L, Decorps M. Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001 Apr;13(4):496-520.

(46) Quick HH. Aktuelle MR-Methoden in der Neuroradiologie: Grundlagen und Anwendung. 2011; Available at: <https://www.yumpu.com/de/document/view/8695075/aktuelle-mr-methoden-in-der-neuro-radiologie-grundlagen-und-/3>. Accessed 10/20, 2014.

(47) Tsien C, Galban CJ, Chenevert TL, Johnson TD, Hamstra DA, Sundgren PC, et al. Parametric response map as an imaging biomarker to distinguish progression from pseudoprogression in high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010 May;28(13):2293-2299.

(48) Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, Shigematsu Y, Ikushima I, Kira T, et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000 May;21(5):901-909.

(49) Gahramanov S, Muldoon LL, Varallyay CG, Li X, Kraemer DF, Fu R, et al. Pseudoprogression of glioblastoma after chemo- and radiation therapy: diagnosis by using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging with ferumoxytol versus gadoteridol and correlation with survival. *Radiology* 2013 Mar;266(3):842-852.

- (50) Nasser M, Gahramanov S, Netto JP, Fu R, Muldoon LL, Varallyay C, et al. Evaluation of pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme using dynamic magnetic resonance imaging with ferumoxytol calls RANO criteria into question. *Neuro Oncol* 2014 Aug;16(8):1146-1154.
- (51) Suh CH, Kim HS, Choi YJ, Kim N, Kim SJ. Prediction of pseudoprogression in patients with glioblastomas using the initial and final area under the curves ratio derived from dynamic contrast-enhanced T1-weighted perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013 Dec;34(12):2278-2286.
- (52) Jakob PM, Lövblad KO, Weber J, Laubach HJ, Remonda L, Gönner F, et al. Diffusionsgewichtete Bildgebung beim akuten Hirnschlag. *Nervenarzt* 1998 Aug;69(8):683-693.
- (53) Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Jun;188(6):1622-1635.
- (54) Song YS, Choi SH, Park CK, Yi KS, Lee WJ, Yun TJ, et al. True progression versus pseudoprogression in the treatment of glioblastomas: a comparison study of normalized cerebral blood volume and apparent diffusion coefficient by histogram analysis. *Korean J Radiol* 2013 Jul-Aug;14(4):662-672.
- (55) Al Sayyari A, Buckley R, McHenery C, Pannek K, Coulthard A, Rose S. Distinguishing recurrent primary brain tumor from radiation injury: a preliminary study using a susceptibility-weighted MR imaging-guided apparent diffusion coefficient analysis strategy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010 Jun;31(6):1049-1054.
- (56) Chinot OL, Macdonald DR, Abrey LE, Zahlmann G, Kerloeguen Y, Cloughesy TF. Response assessment criteria for glioblastoma: practical adaptation and implementation in clinical trials of antiangiogenic therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013 May;13(5):347
- (57) Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 2002 Nov-Dec;15(7-8):435-455.

- (58) Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000 Nov;217(2):331-345.
- (59) Trümmel KH. Bildkontraste. In: Uhlenbrock D, Forsting M, editors. *MRT und MRA des Kopfes: Indikationsstellung - Wahl der Untersuchungsparameter - Befundinterpretation*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2007: 7-11.
- (60) Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. *Anat Rec* 1999 Jun;257(3):102-109.
- (61) Furuya M, Nishiyama M, Kasuya Y, Kimura S, Ishikura H. Pathophysiology of tumor neovascularization. *Vasc Health Risk Manag* 2005 Dec;1(4):277-290.
- (62) Madjaric M, Neseck-Madjaric V, Leitner H, Köle W, Gell G, Leodolter W. Paperless hospital: reality, dream or a nightmare? *Stud Health Technol Inform* 2000;77:1028-1032.
- (63) National Electrical Manufacturers Association (NEMA). About DICOM. 2013; Available at: <http://medical.nema.org/Dicom/about-DICOM.html>. Accessed 11/23, 2014.
- (64) McCausland Center for Brain Imaging. dcm2nii DICOM to NIfTI conversion. 2011; Available at: <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/dcm2nii.html>. Accessed 11/23, 2014.
- (65) Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004 Sep;23(Suppl 1):208-219.
- (66) Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage* 2009 Mar;45(Suppl 1):173-186.
- (67) Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage* 2012 Aug;62(2):782-790.

- (68) Analysis Group Functional MRI of the Brain (FMRIB). FNIRT - FMRIB's non-linear image registration tool. FNIRT v1.0&beta - User Guide. 2010; Available at: <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsl-4.1.9/fnirt/index.html>. Accessed 11/25, 2014.
- (69) McCausland Center for Brain Imaging. MRICron Introduction. 2009; Available at: <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/main.html>. Accessed 11/27, 2014.
- (70) McCausland Center for Brain Imaging. MRICron tutorial for drawing regions of interest and statistics. 2010; Available at: <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/stats.html>. Accessed 11/27, 2014.
- (71) McCausland Center for Brain Imaging. Peristimulus plots. 2010; Available at: <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/peri/index.html>. Accessed 11/27, 2014.
- (72) Asao C, Korogi Y, Kitajima M, Hirai T, Baba Y, Makino K, et al. Diffusion-weighted imaging of radiation-induced brain injury for differentiation from tumor recurrence. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 Jun-Jul;26(6):1455-1460.
- (73) Bobek-Billewicz B, Stasik-Pres G, Majchrzak H, Zarudzki L. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using perfusion, diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *Folia Neuropathol* 2010;48(2):81-92.
- (74) Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, Hug EB. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 Feb;25(2):201-209.
- (75) Sundgren PC, Fan X, Weybright P, Welsh RC, Carlos RC, Petrou M, et al. Differentiation of recurrent brain tumor versus radiation injury using diffusion tensor imaging in patients with new contrast-enhancing lesions. *Magn Reson Imaging* 2006 Nov;24(9):1131-1142.