

Aus der Klinik für Neuroradiologie  
der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

### **Analyse der perifokalen Infiltrationszone des Glioblastoma multiforme (GBM) im Vergleich zum Umgebungsödem von Metastasen mittels T2-Mapping**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Martin Johannes Engelhardt (geb. Lamb)  
aus Kaiserslautern

Datum der Promotion: 13.12.2019

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	5
Tabellenverzeichnis .....	6
Abstract.....	7
1 Einleitung .....	10
1.1 Glioblastoma multiforme (GBM).....	10
1.1.1 Klinisches Beispiel .....	10
1.1.2 Malignität nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) .....	10
1.1.3 Epidemiologie .....	11
1.1.4 Histologie .....	11
1.1.5 Lokalisation und Infiltrationsverhalten.....	12
1.1.6 Therapie.....	12
1.2 Metastasen.....	13
1.2.1 Epidemiologie .....	13
1.2.2 Lokalisation und Infiltrationsverhalten.....	14
1.2.3 Therapie.....	14
1.3 Bildgebung beim GBM .....	15
1.3.1 Diagnostik mittels MRT .....	16
1.3.2 Verlaufsbeurteilung mittels MRT .....	17
1.3.3 Limitationen konventionell gewichteter Aufnahmen.....	19
1.3.4 Radiologische Abgrenzung des GBM zur Hirnmetastase.....	20
1.4 Problemstellung und Zielsetzung .....	21
1.4.1 Problemstellung .....	21
1.4.2 Zielsetzung .....	22
2 Methodik.....	24
2.1 Patientenkollektiv .....	24
2.1.1 Studienzeitraum und Ethikvotum .....	24
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	24
2.2 T2-Mapping .....	25
2.3 Datenakquise .....	26
2.4 Bildverarbeitung und Analyse .....	28
2.4.1 Intraobserver-Variabilität und Genauigkeit der T2-Messungen .....	28

2.4.2	Größenausdehnung der T2-Hyperintensitäten des GBM im Vergleich zur Metastase .....	29
2.4.3	Korrelation des GBM-Quotienten und der T2-Werte innerhalb der Infiltrationszone.....	30
2.4.4	Vergleich der Mittelwerte der gesamten perifokalen T2-Signalveränderungen von GBM und Metastasen .....	31
2.4.5	Pixelweise Analyse des vasogenen Ödems und der Infiltrationszone.....	32
2.4.6	Automatisierte Nahfeldanalyse der Infiltrationszone.....	33
2.5	Statistische Analyse .....	34
3	Ergebnisse .....	36
3.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	36
3.2	Intraobserver-Variabilität und Beurteilung der Messgenauigkeit.....	37
3.3	Vergleich der Größenausdehnung von Infiltrationszone und Ödem (Quotient) ..	39
3.4	Korrelation Quotient GBM vs. T2-Werte innerhalb der Infiltrationszone .....	42
3.5	T2-Mittelwerte von Infiltrationszone und Ödem.....	43
3.6	Pixelweise Analyse von Infiltrationszone und Ödem.....	45
3.7	T2-Werte der Nahfeld-ROIs im Vergleich zum vasogenen Ödem der Metastasen .....	47
4	Diskussion.....	50
4.1	Genauigkeit der T2-Messungen.....	50
4.2	Größenausdehnung der T2-Hyperintensitäten (Quotient) GBM vs. Metastasen	51
4.3	Korrelation des Quotienten und der T2-Werte bei GBM-Patienten.....	52
4.4	Vergleich der mittleren T2-Werte der Infiltrationszone beim GBM und dem vasogenen Ödem der Metastasen.....	52
4.5	Vergleich der T2-Pixelwerte der Infiltrationszone beim GBM und dem vasogenen Ödem der Metastasen .....	53
4.6	Vergleich der T2-Werte des vasogenen Ödems der Metastasen vs. der Nahfeld-ROIs der Infiltrationszone .....	54
4.7	Limitationen.....	55
4.8	Schlussfolgerung.....	57
	Literaturverzeichnis.....	59
	Eidesstattliche Versicherung .....	67
	Curriculum Vitae .....	68
	Danksagung.....	69

## Abkürzungsverzeichnis

GBM	Glioblastoma multiforme
MRT	Magnetresonanztomographie
KM	Kontrastmittel
T	Tesla
Gy	Gray
WHO	Weltgesundheitsorganisation
GTR	Gross Total Resection
CT	Computertomographie
SPECT	Single-Photon-Emission-Computed-Tomography
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
FLAIR	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery
TR	Repetitionszeit
TE	Echozeit
TSE	Turbo-Spin-Echo
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
T2-fs	fettgesättigte T2-Sequenz
DTI	Diffusion-Tensor-Imaging
MPRAGE	Magnetization-Prepared-Rapid-Gradient-Echo
ROI	Region of interest
AUC	Area Under the Curve
ROC	Receiver Operating Characteristic
VEGF	Vascular-Endothelial-Growth-Factor
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Scale

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: T1-Aufnahme mit KM vs. konventionelle T2-Sequenz.....	17
Abbildung 2: T2-Progress bei bereits therapiertem GBM ( <i>Radbruch et al. 2012</i> ) <sup>47</sup> .....	19
Abbildung 3: GBM vs. Metastase mittels konventioneller MRT ( <i>Zhou et al. 2016</i> ) <sup>58</sup> .....	21
Abbildung 4: T2-map und konventionell T2-gewichtete Aufnahme .....	26
Abbildung 5: Verfahren zur Bewertung der Genauigkeit der quantitativen T2-Messungen .....	29
Abbildung 6: Manuelle Markierung einer KM-anreichernden Hirnmetastase mit ausgedehnter perifokaler T2-Hyperintensität .....	30
Abbildung 7: Vorgehensweise zum Auslesen der T2-Mittelwerte im Bereich der perifokalen T2-Hyperintensitäten bei einem Patienten mit GBM.....	32
Abbildung 8: Automatisierte Erstellung der Nahfeld-ROIs bei einem GBM-Patienten...	34
Abbildung 9: Intraobserver-Variabilität der T2-Werte der Infiltrationszonen beim GBM	37
Abbildung 10: Intraobserver-Variabilität der T2-Werte der vasogenen Ödeme der Metastasen .....	38
Abbildung 11: Punkt-Diagramm T2 [ms] Parenchym gegen Anzahl der Patienten .....	39
Abbildung 12: Verteilung der Quotienten beim GBM und den Metastasen .....	41
Abbildung 13: ROC-Analyse zur Beurteilung der Diskriminierung zwischen GBM und Metastasen mithilfe des Quotienten .....	42
Abbildung 14: Korrelationsanalyse in der GBM-Gruppe.....	43
Abbildung 15: Verteilung der T2-Mittelwerte [ms] der perifokalen Hyperintensitäten bei Patienten mit GBM und Metastasen.....	44
Abbildung 16: ROC-Analyse zur Beurteilung der Diskriminierung zwischen der gesamten Infiltrationszone des GBM und dem Ödem der Metastasen mithilfe der T2-Mittelwerte .....	45
Abbildung 17: Pixelweise Analyse der perifokalen T2 Hyperintensitäten [ms] bei Patienten mit GBM und Metastasen.....	46
Abbildung 18: Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung (Histogramm) der T2- Pixelwerte [ms] in der Infiltrationszone des GBM und im Ödem der Metastasen .....	47
Abbildung 19: Verteilung der mittleren T2-Werte [ms] - Nahfeld-ROIs (5 mm, 10 mm) der GBM-Infiltrationszone vs. Ödem der Metastasen .....	48

Abbildung 20: ROC-Analysen zur Beurteilung der Diskriminierung zwischen den Nahfeld-Infiltrationszonen des GBM und dem Ödem der Metastasen mithilfe der T2-Mittelwerte ..... 49

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Charakteristika der Patienten mit GBM und Metastasen ..... 36

Tabelle 2: Primarien der zerebralen Metastasen ..... 36

Tabelle 3: Maximaler Durchmesser der KM-Anreicherung und der perifokalen T2-Hyperintensitäten [mm] beim GBM und bei den Metastasen ..... 40

## Abstract

### Analyse der perifokalen Infiltrationszone des Glioblastoma multiforme (GBM) im Vergleich zum Umgebungsödem von Metastasen mittels T2-Mapping

*Martin Johannes Engelhardt*

**Hintergrund:** Das Glioblastoma multiforme (GBM) ist ein hochmaligner, diffus infiltrativ wachsender Hirntumor. Peritumorale T2-Hyperintensitäten des GBM bestehen aus infiltrierenden Tumorzellen und Begleitödem. Die Unterscheidung dieser Teilvolumina durch konventionelle bildgebende Verfahren ist schwierig.

**Zielsetzung:** Das Ziel dieser Arbeit war die Analyse des Differenzierungspotentials des T2-Mappings zwischen Tumorzellen und Begleitödem in der perifokalen Infiltrationszone von GBM. Als Vergleichsgruppe diente das vasogene Ödem bei Hirnmetastasen.

**Methodik:** Insgesamt 32 Patienten mit einem GBM und 30 Patienten mit Hirnmetastasen (Mindestalter 18 Jahre) wurden in die Studie eingeschlossen. Die Differenzierung der perifokalen T2-Hyperintensitäten des GBM und der Metastasen erfolgte über einen Vergleich der Größenausdehnung in Bezug zum kontrastmittel-(KM)-anreichernden Tumor und der T2-Mittelwerte bzw. Pixelwerte. Abschließend wurden die T2-Werte der GBM-Nahfelder (5 mm, 10 mm) unmittelbar um das KM-anreichernde GBM mit dem perifokalen Ödem der Metastasen verglichen.

**Ergebnisse:** Patienten mit Metastasen zeigten verglichen mit GBM-Patienten eine im Verhältnis zum KM-anreichernden Tumor signifikant größere Ausdehnung der perifokalen T2-Hyperintensität ( $p < 0,001$ ). Ein Vergleich der mittleren T2-Werte der gesamten perifokalen T2-Signalveränderungen in den Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,0554$ ). In der pixelweisen Analyse (Metastasen  $262 \pm 66$  ms vs. GBM  $247 \pm 68$  ms;  $p < 0,001$ ) und in der Nahfeldanalyse (Metastasen

256 ± 60 ms vs. GBM-5-mm: 213 ± 49 ms;  $p=0,0037$  und vs. GBM-10-mm: 211 ± 49 ms;  $p=0,0025$ ) zeigten GBM-Patienten signifikant niedrigere Werte.

**Schlussfolgerung:** Eine pixelweise Analyse der T2-Werte kann zwischen der Infiltrationszone eines GBM und einem vasogenen Ödem einer Metastase unterscheiden. Nahfeld-Analysen lassen eine erhöhte Tumorzell-Akkumulation unmittelbar um das KM-anreichernde GBM vermuten. Diese Informationen könnten für die therapeutische Planung und für die Verlaufsbeurteilung beim GBM von Nutzen sein.

## **Analysis of the perifocal infiltration zone of glioblastoma multiforme (GBM) compared to the surrounding edema of metastases using T2-mapping**

**Background:** Glioblastoma multiforme (GBM) is a highly malignant diffuse infiltrative brain tumor. Peritumoral T2-hyperintensities of GBM consist of infiltrating tumor cells and edema. The distinction of these subvolumes by conventional imaging techniques proves to be difficult.

**Objectives:** The aim of this work was the evaluation of the differentiation potential of T2-mapping between tumor cells and edema in the perifocal infiltration zone of GBM. The vasogenic edema of brain metastases served as a comparison group.

**Methods:** 32 patients with GBM and 30 patients with brain metastasis were included (minimum age 18 years). The differentiation of the perifocal T2-hyperintensities of GBM and metastases was carried by the comparison of the size expansion in relation to the contrast-enhancing tumor and of the T2-mean- and -pixel-values. Finally, the T2-values of the GBM near-fields (5 mm, 10 mm) immediately surrounding the contrast-enhancing GBM were compared with the perifocal edema of the metastases.

**Results:** In relation to the contrast-enhancing tumor part, patients with metastases showed a significantly greater extent of the perifocal T2-hyperintensity compared to GBM patients ( $p < 0.001$ ). No significant differences were found comparing the mean T2-values of the total perifocal T2-signal changes in the comparison groups ( $p = 0.0554$ ). The pixel-by-pixel analysis of T2-hyperintensities (metastases  $262 \pm 66$  ms vs. GBM  $247 \pm 68$  ms;  $p < 0.001$ ) and the near-field analysis (metastases  $256 \pm 60$  ms vs. GBM-5-mm:  $213 \pm 49$  ms;  $p = 0.0037$  and vs. GBM-10-mm:  $211 \pm 49$  ms;  $p = 0.0025$ ) revealed significantly lower T2-values in the GBM-group.

**Conclusion:** Using pixel-by-pixel analysis of T2-values, a distinction can be made between the infiltration zone of a GBM and the vasogenic edema of a metastasis. The near-field analysis suggests increased tumor cell accumulation directly to contrast-enhancing GBM. This information can be useful both for therapeutic planning and for the follow-up assessment of GBM.

# 1 Einleitung

## 1.1 Glioblastoma multiforme (GBM)

### 1.1.1 Klinisches Beispiel

Ein 61-jähriger Unternehmensberater beschreibt einen seit Wochen bestehenden Symptomkomplex aus Kopfschmerzen, Schwierigkeiten bei Routineaufgaben und einem schlurfenden Gang. Eine Magnetresonanztomographie-(MRT)-Aufnahme des Gehirns zeigt eine große, ringförmig anreichernde Läsion. Der pathologische Bericht nach einer aggressiven Resektion ergibt ein GBM. Das postoperative MRT zeigt ein kleines Areal mit verbleibender Kontrastmittel-(KM)-Anreicherung im Bereich der Resektionshöhle. Im Anschluss erfolgt eine Strahlentherapie im Bereich der verbleibenden KM-Anreicherung. Nach der Radiotherapie erhält der Patient eine Chemotherapie oral mit Temozolomid. Nach 12 Monaten zeigt sich ein asymptomatisches Rezidiv des GBM. Trotz erneuter chirurgischer und chemotherapeutischer Intervention verstirbt der Patient nach 18 Monaten ab Diagnosestellung.

Das Beispiel beschreibt einen typischen Verlauf eines diffus infiltrativen GBM und die damit einhergehenden Schwierigkeiten der Behandlung dieser therapieresistenten Tumoren.<sup>1</sup>

### 1.1.2 Malignität nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Bei dem GBM handelt es sich um ein diffus infiltrativ wachsendes Astrozytom, das der Gruppe der Gliome zugeordnet wird.<sup>2</sup> In der WHO-Klassifikation zählt es zu den hochmalignen Hirntumoren der Klasse IV.<sup>3</sup> Grundsätzlich erfolgt die Einteilung der WHO nach histologischen Merkmalen.<sup>2</sup> Dazu zählen Zelldichte, Zelldifferenzierung, Kernpolymorphie, mitotische Aktivität, Invasivität, mikrovaskuläre Proliferation und Nekrosen.<sup>3,4</sup> Dabei entspricht der WHO-Grad I einem hoch differenzierten Tumor mit langsamem Wachstum und in der Regel guter Prognose. Dagegen handelt es sich bei einem WHO-Grad IV Tumor um einen hochmalignen, wenig differenzierten Tumor mit

hoher Wachstumsrate und ungünstiger Prognose.<sup>3</sup> In den meisten Fällen ist das genaue Wachstumsmuster der Tumoren schwer einzuschätzen.<sup>5,6</sup> Im Gegensatz zu den meisten anderen primären Hirntumoren sind diffus infiltrative Gliome durch ein extensives infiltratives Wachstum in das umgebende Hirngewebe charakterisiert.<sup>6</sup> Während Astrozytome Grad I noch als heilbar gelten, ist bei höhergradigen Astrozytomen ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich. Mit einer mittleren Überlebenszeit von 13–15 Monaten ab Diagnosestellung haben GBM-Patienten eine schlechte Prognose aufgrund von hohen Rezidivraten.<sup>2,7,8</sup>

### **1.1.3 Epidemiologie**

Das hochmaligne GBM ist der häufigste primäre Hirntumor bei Erwachsenen.<sup>2</sup> Bei der Hälfte der Patienten mit einem Gliom wird bereits zum Zeitpunkt der Diagnose ein GBM nachgewiesen.<sup>2,9</sup> Die Inzidenz liegt in Europa jährlich bei ca. 3 pro 100.000 Menschen.<sup>10</sup> Das Manifestationsalter ist in der Regel die sechste und siebte Lebensdekade.<sup>9,10</sup> Männer sind häufiger betroffen als Frauen; bei Kindern kommt das GBM deutlich seltener vor als bei Erwachsenen.<sup>11</sup> Epidemiologische Studien zeigen eine geringere GBM-Inzidenz in Entwicklungsländern. Die Häufigkeit des GBM ist in der weißen im Vergleich zur schwarzen Bevölkerung mindestens doppelt so hoch.<sup>12</sup> Eine Exposition mit ionisierender Strahlung ist bisher der einzige gesicherte Risikofaktor.<sup>13,14</sup> Beim GBM werden zwei Subgruppen unterschieden. In 95 % der Fälle handelt es sich um ein neu entstandenes, primäres GBM. In ca. 5 % der Fälle liegt ein sekundäres GBM vor, das aus einem WHO-Grad II oder III Tumor hervorgeht.<sup>15</sup> Histologisch lassen sich diese beiden Formen nicht sicher voneinander differenzieren.<sup>4,16</sup> Patienten mit einem sekundären GBM sind durchschnittlich ca. 10–15 Jahre jünger als Patienten mit einem primären GBM.<sup>4</sup>

### **1.1.4 Histologie**

Das mikroskopische Erscheinungsbild des GBM ist vielgestaltig und variabel. Als Charakteristikum gilt eine hohe Zelldichte; zudem ist eine ausgeprägte zelluläre und nukleäre Polymorphie zu beobachten. Es können verschiedene Zelltypen vorherrschen, hierzu zählen fibrilläre, spindelzellige, gemistozytäre, kleinzellige oder riesenzellige

Elemente. GBM weisen häufig atypische Mitosen auf; allgemein liegt eine erhöhte mitotische Aktivität vor.<sup>4</sup>

Makroskopisch erkennt man beim GBM neben vitalem Tumorgewebe Einblutungen, narbige Reaktionen, zystische Veränderungen und Nekrosen. Die häufig girlandenförmigen Neovaskularisationen zeigen typischerweise eine erhöhte Thrombosierungsneigung.<sup>4,13</sup> Der Tumor präsentiert sich meist mit einer uneinheitlichen Schnittfläche. Anders als in der mikroskopischen Begutachtung zeigt sich das Tumorgewebe im makroskopischen Bild scharf gegenüber dem umgebenden Hirnparenchym abgrenzbar.<sup>4</sup>

### **1.1.5 Lokalisation und Infiltrationsverhalten**

Ausgehend von der weißen Substanz tritt das GBM im Erwachsenenalter am häufigsten im Großhirn auf,<sup>4</sup> mit einer bevorzugten Lage in den Frontal- und Temporallappen; insbesondere eine kombinierte fronto-temporale Lokalisation ist typisch.<sup>15</sup>

Das GBM ist durch ein ausgeprägtes infiltratives Wachstum charakterisiert.<sup>6</sup> Schon 1940 beschrieben Scherer et al. verschiedene Wachstumsstrukturen der Tumorzellen und fanden ein diffuses, subpiales, perivaskuläre und perineuronales Gliomzellwachstum bevorzugt entlang der myelinisierten Fasern.<sup>17</sup> Ein gemeinsames Merkmal diffus infiltrativer Gliome ist die schnelle Ausbreitung in benachbarte Hirnstrukturen, beispielsweise durch das Corpus callosum in die kontralaterale Hemisphäre (Schmetterlingsgliom), in die Capsula interna und in die Fornix.<sup>4</sup> Eine Neuformation von Tumormasse an sekundären Lokalisationen ist daher möglich und üblich.<sup>15</sup> In manchen Fällen kommt es auch zu einem infiltrativen Wachstum in die Liquorräume.<sup>18</sup>

### **1.1.6 Therapie**

Der erste therapeutische Ansatz ist in der Regel die chirurgische Resektion. Sie dient der Tumorverkleinerung, der Gewebegewinnung für die Diagnose<sup>14</sup> und hat darüber hinaus auch einen prognostischen Wert.<sup>14</sup> Eine maximale Tumorresektion ist anzustreben, vorausgesetzt die neurologische Funktion wird dadurch nicht beeinträchtigt.<sup>14</sup> Ist eine mikrochirurgische Resektion nicht sicher durchführbar, z.B.

aufgrund der Lokalisation des Tumors oder eines schlechten Allgemeinzustands des Patienten, sollte dennoch eine Biopsie als sichere Grundlage für weitere therapeutische Entscheidungen durchgeführt werden.<sup>14</sup> Eine vollständige Tumorentfernung ist aufgrund der erheblichen Migrationsfähigkeit von Gliomzellen unmöglich. Die Radikalität der Operation ist aus rein funktioneller Sicht begrenzt und eine Resektion im Gesunden nicht umsetzbar.<sup>13</sup>

Eine an eine optimale chirurgische Resektion oder Biopsie anschließende Strahlentherapie verbessert im Vergleich zur alleinigen operativen Behandlungsstrategie die Prognose der GBM-Patienten um einige Monate.<sup>19–21</sup> Daher ist eine postoperative Strahlentherapie bei GBM-Patienten die Regel.<sup>14</sup> Grundsätzlich wird eine konventionelle Dosis von 60 Gy in täglichen Fraktionen von 2 Gy verordnet.<sup>19</sup> Ergänzend zur Operation und Radiotherapie hat sich eine Chemotherapie mit Temozolomid etabliert. Laut einer 2005 publizierten, europäisch-amerikanischen Studie mit 573 Patienten überleben die Teilnehmer unter der Kombination Radiatio und Chemotherapie deutlich länger als unter alleiniger Radiotherapie (15 versus 12 Monate). Auf der Basis der Ergebnisse der European-Organisation-for-research-and-treatment-of-Cancer-(EORTC)-Studien wurde Temozolomid in die GBM-Primärtherapie aufgenommen.<sup>22,23</sup> Weniger wirksam ist Temozolomid in der Therapie von Tumorrezidiven. Hier hat der Vascular-Endothelial-Growth-Factor-(VEGF)-Antikörper Bevacizumab, der die Angiogenese des GBM blockiert, eine größere Bedeutung.<sup>24</sup>

## **1.2 Metastasen**

### **1.2.1 Epidemiologie**

Patienten mit malignen Tumoren zeigen in 20–40 % der Fälle eine zerebrale Metastasierung.<sup>25</sup> Zusätzlich ist diese bei 5–10 % der Erkrankten die primäre Tumormanifestation.<sup>26,27</sup> Damit stellen Metastasen die häufigsten intrazerebralen Tumoren dar.<sup>25</sup> Die Primärtumore sind in absteigender Häufigkeit Bronchialkarzinome, Melanome, Mammakarzinome, Nierenzellkarzinome sowie andere Tumorentitäten.<sup>27</sup>

Die Prognose hängt bei einer Hirnmetastasierung von unterschiedlichen Faktoren ab. Neben Alter, Karnofsky Performance Scale (KPS), Anzahl der Hirnmetastasen sowie Status der extrazerebralen Metastasierung beeinflusst vor allem die Histologie die

Prognose der Patienten.<sup>28</sup> Patienten mit Metastasen eines Mammakarzinoms oder eines klarzelligen Nierenkarzinoms zeigen häufig Überlebenszeiten  $\geq 24$  Monate, wohingegen Hirnmetastasen auf dem Boden eines malignen Melanoms eine besonders ungünstige Prognose aufweisen.<sup>28,29</sup> In Abhängigkeit von den Prognosefaktoren variiert die Überlebensdauer zwischen drei und 25 Monaten.<sup>30</sup> Mehr als die Hälfte der Patienten verstirbt dabei nicht an den Folgen der Hirnmetastasierung, sondern an den Folgen der systemischen Tumorprogression.<sup>31,32</sup>

### **1.2.2 Lokalisation und Infiltrationsverhalten**

87 % der Metastasen liegen supratentoriell.<sup>33</sup> Bevorzugt tritt eine Metastasierung im Großhirn (80 %) auf; jedoch ist auch eine Lokalisation im Kleinhirn (15 %) oder Hirnstamm (5%) möglich.<sup>25</sup> Hirnmetastasen werden mehrheitlich im kortikomedullären Übergang von grauer zur weißen Substanz gefunden. Aufgrund der überwiegend hämatogenen Metastasierung siedeln sich Hirnmetastasen meist an Verengungen und spitzen Winkelverzweigung der Gefäße an.<sup>34</sup>

Aktuelle neurochirurgische und neuropathologische Richtlinien gehen von der Annahme aus, dass zerebrale Metastasen durch eine gliale Pseudokapsel begrenzte Ränder aufweisen und somit im Gegensatz zu malignen Gliomen lokal nicht infiltrativ sind.<sup>35,36</sup>

### **1.2.3 Therapie**

Die Resektion von Hirnmetastasen gehört zu den Standardeingriffen in der Neurochirurgie. Bei einem guten Allgemeinzustand des Patienten sollte eine einzelne Hirnmetastase vollständig reseziert werden. Die chirurgische Indikationsstellung richtet sich nach der Größe, der Anzahl und der Lage der Metastasen innerhalb des Gehirns.<sup>28</sup> In Einzelfällen können auch zwei oder drei gut erreichbare Metastasen operiert werden.<sup>28</sup> Metastasen in tiefliegenden Hirnregionen wie Thalamus, Hirnstamm oder Stammganglien werden in der Regel nicht operiert. In solchen Fällen kommt alternativ die stereotaktische Radiochirurgie zur Anwendung.<sup>28</sup>

Die adjuvante Ganzhirnbestrahlung reduziert intrakranielle Rezidive und neurologische Todesfälle, verbessert jedoch nicht das Gesamtüberleben.<sup>37</sup> Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wird daher, besonders bei Patienten mit einem prognostizierten

Langzeitüberleben  $\geq 24$  Monaten, auf die adjuvante Ganzhirnbestrahlung verzichtet. Damit bleibt sie eine wichtige Therapieoption im Falle des Rezidivs. Eine Alternative zur postoperativen Ganzhirnbestrahlung ist die stereotaktische Bestrahlung der Resektionshöhle binnen drei Wochen nach der Operation.<sup>28</sup>

Die medikamentöse Tumorthherapie ist in der Regel abhängig von der Histologie des Primärtumors. Hierfür stehen ZNS-gängige Chemotherapeutika zur Verfügung. Bei einer funktionell aufgehobenen Blut-Hirn-Schranke sind jedoch auch andere Chemotherapeutika wirksam.<sup>27</sup>

### **1.3 Bildgebung beim GBM**

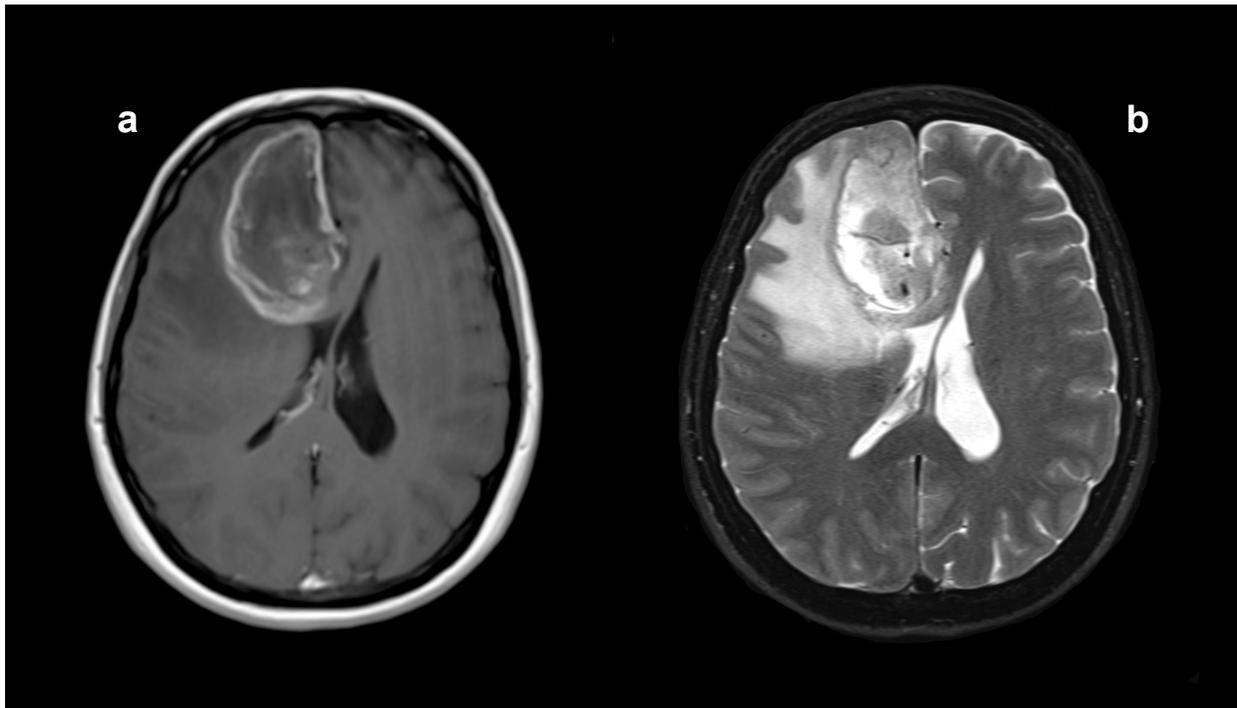
Da sich ein GBM innerhalb weniger Wochen entwickeln kann, spielt die Prävention und Früherkennung durch Screening-Untersuchungen bei diesem Tumor keine Rolle.<sup>13</sup>

Einzig bei hereditären Syndromen mit Neigung zur Entwicklung von Gliomen (z.B. Neurofibromatose Typ I und II, Li-Fraumeni-Syndrom, Turcot-Syndrom) werden bildgebende Verfahren zum Screening eingesetzt.<sup>13,38</sup>

Bei klinischem Verdacht auf einen Hirntumor ist es die Aufgabe der neuroradiologischen Bildgebung unter Berücksichtigung möglicher Differentialdiagnosen eine Diagnose zu stellen,<sup>13</sup> auf die eine Therapieplanung aufbaut. Als bildgebende Verfahren stehen die Computertomographie (CT) und die MRT zur Verfügung.<sup>4,14</sup> Die Bedeutung weiterer bildgebender Verfahren (z.B. Protonenspektroskopie, Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET), funktionelle MRT) in der klinischen Routinediagnostik, Therapie und Verlaufsbeurteilung hochgradiger Gliome wird derzeit noch diskutiert. Bei entsprechender Tumorlokalisierung werden zunehmend moderne MRT-Untersuchungsmethoden zur differentialdiagnostischen Abgrenzung, Operations- und Biopsieplanung, sowie intraoperativ eingesetzt.<sup>38-44</sup> Die CT ist hauptsächlich im Akutfall und speziell zum Nachweis von Verkalkungen bei der Differentialdiagnose von Oligodendrogliomen relevant.<sup>13</sup> Ansonsten ist die MRT der CT bei der Diagnosestellung, Therapieplanung und Verlaufsbeurteilung eindeutig überlegen, da sie eine größere Sensitivität, einen höheren Weichteilkontrast, eine bessere Ausdehnungsbeurteilung und die Möglichkeit der Darstellung in drei Raumebenen bietet.<sup>13</sup>

### 1.3.1 Diagnostik mittels MRT

Die MRT beruht auf dem Phänomen der Kernresonanz. Sie ermöglicht die dreidimensionale Darstellung einer Raumforderung ohne den Einsatz ionisierender Strahlung. Durch die spezifische Auswahl von Parametern können unterschiedlich gewichtete Sequenzen der Aufnahme erzeugt werden, die eine Gewebezuordnung erlauben.<sup>45</sup> Flüssigkeiten erscheinen in T2-gewichteten Aufnahmen hell (hyperintens) und in T1-gewichteten Sequenzen dunkel (hypointens). Eine zusätzliche Verstärkung des Kontrasts kann mittels Applikation Gadolinium-haltiger Substanzen erzielt werden. Dadurch werden Signalunterschiede, bedingt durch eine divergierende Durchblutung verschiedener Gewebe, sowie Störungen im Bereich der Blut-Hirn-Schranke deutlicher, was insbesondere bei hochmalignen Gliomen von großer Relevanz ist.<sup>4,15</sup> Daher sollte die GBM-Diagnostik mittels MRT eine native T1- und T2-gewichtete Sequenz in mindestens einer Ebene, sowie KM-verstärkte T1-Aufnahmen in axialer, sagittaler und koronarer Ebene umfassen.<sup>13</sup> Als radiologische Anzeichen für Malignität gelten eine KM-Anreicherung in der T1-gewichteten Aufnahme und eine peritumorale Signalerhöhung in der T2-Aufnahme. Die T1-Wichtung stellt die Beziehung des Tumors zur normalen Hirnanatomie dar und grenzt nach KM-Gabe den eigentlichen Tumor gegen perifokale Begleitreaktionen besser ab (Abbildung 1a).<sup>13</sup> In der T2-gewichteten Sequenz wird der Tumor in seiner größten Ausdehnung visualisiert. Ein perifokales Begleitödem und infiltrierende Tumorzellen werden hyperintens dargestellt (Abbildung 1b).<sup>6,46</sup>



**Abbildung 1: T1-Aufnahme mit KM vs. konventionelle T2-Sequenz**

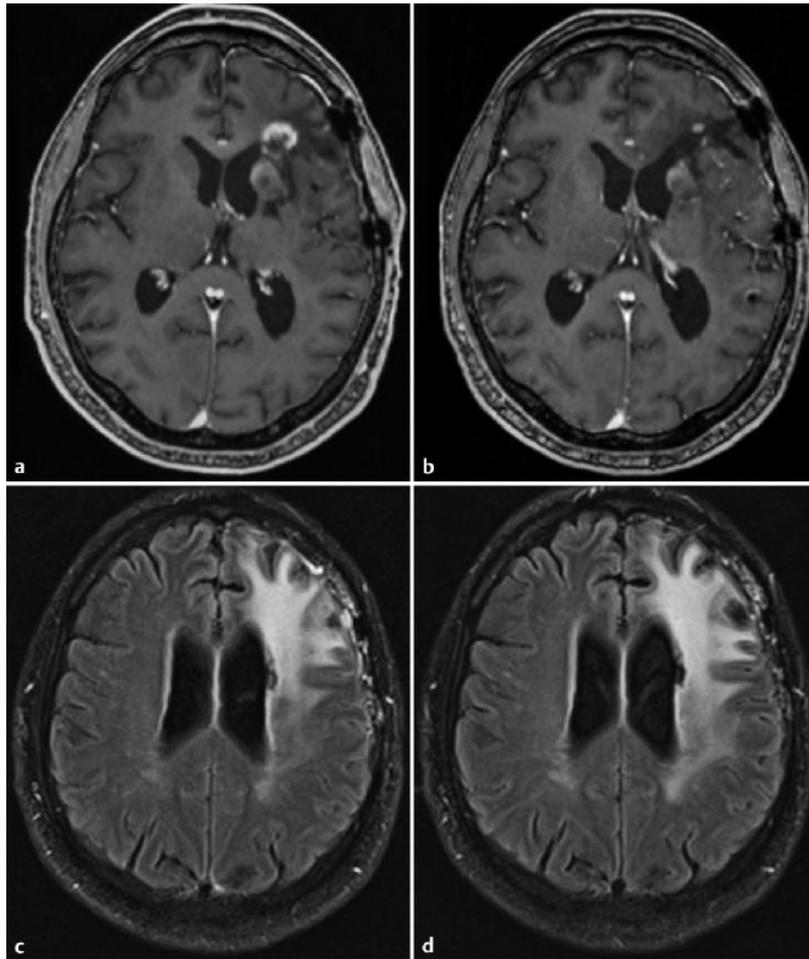
*KM-Anreicherung in der T1-gewichteten Aufnahme (a) und peritumorale Signalerhöhung in der T2-Aufnahme (b) als radiologische Zeichen der Malignität bei einem Patienten mit GBM. Die KM-Anreicherung repräsentiert eine gestörte Blut-Hirn-Schranke. Peritumorale Hyperintensitäten in der T2-Wichtung stellen sowohl den infiltrierenden Tumor als auch das Begleitödem dar.<sup>46</sup>*

### **1.3.2 Verlaufsbeurteilung mittels MRT**

Im Rahmen der GBM-Behandlung ist die Beurteilung des Ansprechens der Tumoren auf eine therapeutische Intervention essentiell.<sup>47</sup> Neben der klinischen Untersuchung ist der radiologische Befund maßgeblich für die Beurteilung des Therapieerfolgs.<sup>48</sup> Auch bei der Therapie- und Verlaufsbeurteilung ist die MRT die bevorzugte bildgebende Modalität. Die Basis bildeten viele Jahre lang die Macdonald-Kriterien,<sup>48</sup> die ausschließlich die KM-verstärkte T1-Aufnahme zur Beurteilung des radiologischen Therapieansprechens verwenden.<sup>47</sup> Dabei wird, in Abhängigkeit von der Veränderung des Durchmessers der KM-Anreicherung, zwischen einem kompletten bzw. partiellen Therapieansprechen sowie zwischen einem stabilen bzw. fortschreitenden Krankheitsbild unterschieden.<sup>48</sup> Die Macdonald-Kriterien und deren klassische Beurteilung anhand der KM-Anreicherung im T1-gewichteten Bild werden jedoch den

zunehmend komplexeren neuroonkologischen Therapien nicht gerecht.<sup>47</sup> Initial kann sich Tumorwachstum auch überwiegend infiltrativ und ohne begleitende Störung der Blut-Hirn-Schranke und KM-Anreicherung darstellen. Beispielsweise kam es in einer Untergruppe von Patienten unter anti-angiogener Therapie anfänglich zu einem starken Rückgang der KM-Aufnahme auf T1-Aufnahmen und unmittelbar danach zu einer deutlichen Ausweitung der T2-Hyperintensitäten (Abbildung 2).<sup>47</sup> Unter dieser Therapie wird der sogenannte T2-Progress häufiger beobachtet und auf das infiltrative Wachstum dieser Tumoren zurückgeführt.<sup>49,50</sup> Diese initial überwiegend infiltrative, als perifokale T2-Hyperintensität sichtbare Form des Tumorprogresses wurde durch die Macdonald-Kriterien nicht ausreichend erfasst.<sup>47</sup>

Die Macdonald-Kriterien wurden in weiten Teilen von den Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Kriterien übernommen. Die Kenntnis der Macdonald-Kriterien ist daher auch weiterhin hilfreich.<sup>47</sup> Von der RANO-Arbeitsgruppe wurden neue Kriterien erarbeitet, die veränderte Nachweise in der Bildgebung bedingt durch neue Therapieregime berücksichtigen.<sup>48</sup> Bei eindeutiger Größenzunahme einer T2-Hyperintensität wird ein Tumorprogress angenommen, unabhängig von einer rückläufigen oder stabilen KM-Anreicherung im T1-gewichteten Bild.<sup>47</sup> Für die Beurteilung des Therapieansprechens müssen nach den RANO-Kriterien neben der KM-verstärkten T1-gewichteten Sequenz die T2-gewichtete oder Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery (FLAIR) Sequenz mit einbezogen werden.<sup>47,48</sup>



**Abbildung 2: T2-Progress bei bereits therapiertem GBM (Radbruch et al. 2012)<sup>47</sup>**

*Rezidiv mit neu aufgetretener KM-Aufnahme (a). Verschwinden der KM-Aufnahme in der Verlaufskontrolle nach Gabe eines Angiogenesehemmers (b). Im Gegensatz dazu auf den T2-gewichteten Sequenzen (einige Schichten weiter kranial), im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung (c), eine deutliche Zunahme des T2-hyperintensens Areals (T2-Progress) in der Follow-up-Untersuchung (d). Von den Macdonald-Kriterien nicht berücksichtigt, entspricht dieser Verlauf nach RANO einem fortschreitenden Krankheitsbild.<sup>47,48</sup>*

### **1.3.3 Limitationen konventionell gewichteter Aufnahmen**

Die konventionelle MRT basiert auf der Erfassung von Kontrastbildern.<sup>51</sup> Der Gewebekontast wird erzeugt, indem die Empfindlichkeit des erfassten Signals an Unterschiede in den Geweberelaxationszeiten angepasst wird. Veränderungen der Signalempfindlichkeit werden üblicherweise durch die Wahl der Impulsfolge und die

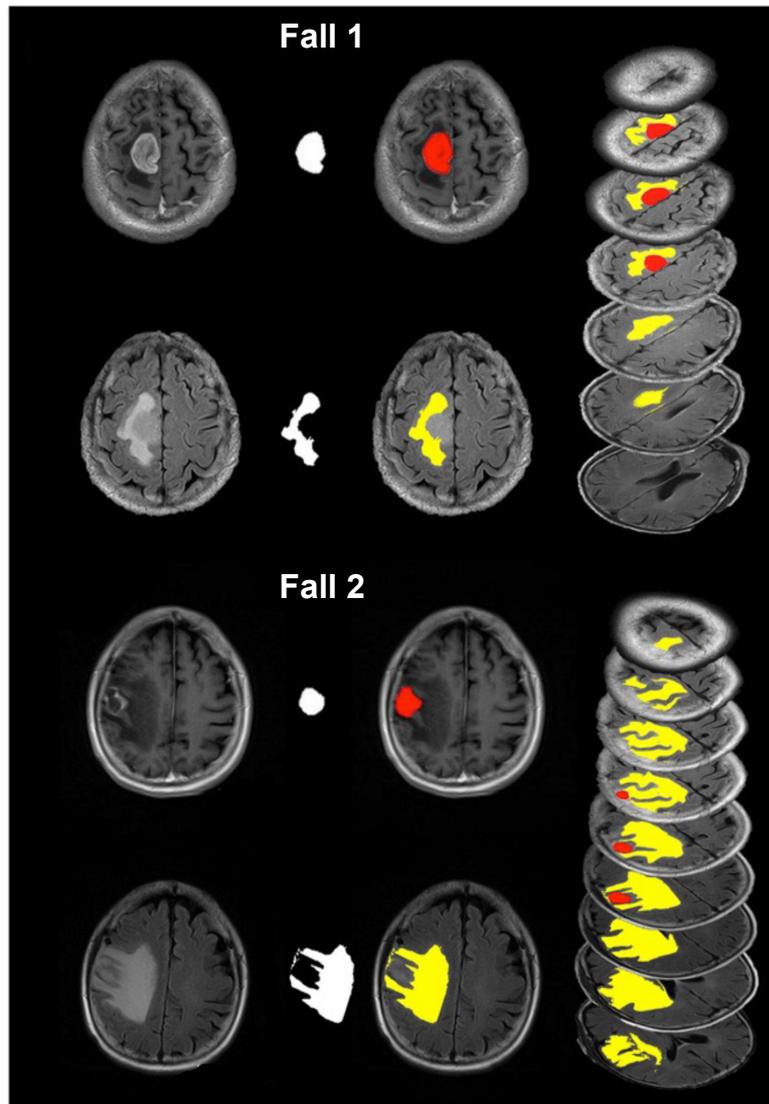
Einstellung von Erfassungsparametern (z.B. Kippwinkel, Echozeit, Repetitionszeit, Inversionszeit) erreicht. Während das resultierende Signal bevorzugt nach T1, T2 oder Protonendichte differentiell gewichtet werden kann, hängt der Signalkontrast von einer nicht-linearen Mischung aus Protonendichte, T2 und T2\*, sowie von äußeren Faktoren ab. Dies erschwert die physikalische Interpretation des Signalkontrasts oder von Intensitätsänderungen. Zudem werden direkte Vergleiche von Intensitätswerten über Subjekte, Zeitpunkte oder Bildzentren ausgeschlossen.<sup>45,51</sup> Eine perifokale Hyperintensität um ein GBM wird daher im konventionell T2-gewichteten Bild als eine Mischung aus nicht KM-anreicherndem Tumor und Begleitödem interpretiert. Eine sichere Differenzierung dieser Teilvolumina ist nicht möglich.<sup>46,52,53</sup>

#### **1.3.4 Radiologische Abgrenzung des GBM zur Hirnmetastase**

Die Differenzierung von metastatischen und primären Hirntumoren wie dem GBM ist wichtig, da das klinische Management und die Behandlung dieser Entitäten sich grundlegend unterscheidet.<sup>46,54</sup>

Als radiologisches Charakteristikum weisen Hirnmetastasen ebenfalls eine Störung der Blut-Hirn-Schranke auf, die sich im KM-verstärkten T1-gewichteten Bild als hyperintense Region präsentiert. Metastatische Hirntumoren sind zudem von peritumoralen Ödemen umgeben, die im T2-gewichteten MRT-Bild als perifokale Hyperintensitäten imponieren.<sup>46</sup> Der Aufbau der Kapillaren der Hirnmetastasierung hängt allerdings von der Lokalisation des Primärtumors ab. Sie weisen daher keine Ähnlichkeit mit den normalen Hirnkapillaren auf und besitzen keine Komponenten der Blut-Hirn-Schranke. Die daraus resultierende Kapillarfenestration führt häufig zu einem ausgedehnten vasogenen Ödem.<sup>55-57</sup> Hirnmetastasen präsentieren im Vergleich zum GBM häufig kleinere Tumorkläsionen mit einer ausgedehnteren peritumoralen T2-Signalerhöhung (Abbildung 3).<sup>58</sup>

Bei hochgradigen Gliomen sind peritumoral infiltrierende neoplastische Zellen entlang der perivaskulären Räume verantwortlich für die Ödeme.<sup>54,59</sup> Rein bildmorphologisch kann man eine diffus infiltrativ durchwanderte T2-Hyperintensität eines GBM von der vorwiegend vasogenen T2-Hyperintensität einer Metastase nicht unterscheiden.<sup>46</sup> Im Falle einer solitären Läsion bleibt häufig nur die Biopsie zur histologischen Bestätigung.<sup>46</sup>



**Abbildung 3: GBM vs. Metastase mittels konventioneller MRT (Zhou et al. 2016)<sup>58</sup>**

*Darstellung einer KM-anreichernden Läsion (rot) und einer perifokalen Hyperintensität (gelb) mittels T1-Wichtung und T2-FLAIR-Sequenz bei einem GBM (Fall 1) und einer Hirnmetastase (Fall 2). Einzig die Lokalisation und die Größenausdehnung der perifokalen T2-Signalveränderung tragen in diesem Falle zur Differentialdiagnose bei.*

## 1.4 Problemstellung und Zielsetzung

### 1.4.1 Problemstellung

Anders als bei anderen Raumforderungen des Gehirns (z.B. Metastasierung) ist die perifokale T2-Hyperintensität bei der Diagnosestellung eines GBM immer von infiltrativen Tumorzellen durchwandert.<sup>6</sup> Rein bildmorphologisch kann jedoch ein

infiltrativer Tumor von anderen Ursachen einer perifokalen T2-Signalerhöhung, speziell einem Begleitödem, nicht unterschieden werden.<sup>53,58</sup> Mit einer mittleren Überlebenszeit von 13–15 Monaten ab Diagnosestellung haben GBM-Patienten eine schlechte Prognose aufgrund hoher Rezidivraten.<sup>2,7,8</sup> Eine bessere Differenzierung zwischen Begleitödem und nicht KM-anreichernder Tumordinfiltration wäre für die Optimierung der Diagnostik und damit der Therapieplanung hochmaligner Gliome wie dem GBM hilfreich.<sup>53,60</sup>

Die erneuerten RANO-Kriterien für hochgradige Gliome nutzen bei der Verlaufsbeurteilung des GBM nicht mehr ausschließlich eine gesteigerte KM-Anreicherung in der T1-gewichteten Aufnahme, sondern beziehen eine Größenzunahme der perifokalen T2-Hyperintensität als Zeichen eines Tumorprogresses mit ein (T2-progress).<sup>48</sup> Die RANO-Kriterien ermöglichen aber ebenfalls keinen sicheren Ausschluss anderer Ursachen eines T2-Progresses, wie beispielsweise ein Strahlentherapie-assoziiertes Begleitödem.<sup>47</sup> Bisher fehlt eine Methode zur sicheren Differenzierung zwischen infiltrativem Tumor und unspezifischem Ödem.<sup>47</sup>

#### **1.4.2 Zielsetzung**

Möglicherweise wäre für die Diagnostik, neben der in den RANO-Kriterien berücksichtigten Größenzunahme einer T2-Hyperintensität, auch eine Quantifizierung der T2-Werte innerhalb der perifokalen T2-Signalerhöhung sinnvoll. Die fehlende Quantifizierung wird von der RANO-Arbeitsgruppe mit den Limitationen des aktuellen Standes der Technik begründet.<sup>47,48</sup> Verdickungen des Corpus callosum oder eine Kompression der Ventrikel deuten auf einen infiltrierenden Tumor hin und sollten daher als T2-Progress bzw. nicht KM-anreichernder Tumor gewertet werden.<sup>47,48</sup> In der Klinik sind diese Vorgaben nicht in allen Fällen anwendbar; häufig bleibt offen, ob es sich um ein unspezifisches Ödem oder einen infiltrierenden Tumor handelt.<sup>47</sup>

Ziel dieser Studie ist es, den Nutzen einer Quantifizierung von T2-Werten innerhalb der perifokalen Infiltrationszone um das GBM für die Differenzierung zwischen nicht KM-anreicherndem Tumor und Begleitödem zu beurteilen. Hierfür wurden mittels T2-Mapping direkte Messungen der T2-Zeiten innerhalb unterschiedlicher Areale der

Infiltrationszone des GBM vorgenommen und mit den quantitativen T2-Werten des vorwiegend vasogenen Ödems von Metastasen verglichen. Bezugnehmend auf die Beurteilung eines T2-Progresses nach RANO wurde ein potentieller Zusammenhang zwischen Unterschieden bei der Größenausdehnung der perifokalen Signalveränderungen von GBM und Metastasen und den errechneten T2-Werten analysiert.

Im weiteren Verlauf dieser Dissertation repräsentiert der Begriff Infiltrationszone die perifokale T2-Hyperintensität um das GBM und damit eine Mischung aus nicht anreichernden Tumoranteilen und Begleitödem. Der Begriff vasogenes Ödem wird für die gesamte T2-Signalveränderung um Metastasen genutzt.

In die retrospektive Datenanalyse wurden 32 Patienten mit GBM und 30 Patienten mit einer zerebralen Metastasierung eingeschlossen.

#### **Zusammenfassend ergaben sich folgende Fragestellungen:**

1. Gibt es Unterschiede in der Größenausdehnung der T2-Hyperintensitäten zwischen der Infiltrationszone des GBM und dem vasogenen Ödem von Metastasen?
2. Korreliert die Größenausdehnung der Infiltrationszone um das GBM mit den errechneten quantitativen T2-Relaxationszeiten dieses Areals?
3. Unterscheiden sich die mittleren T2-Werte der gesamten Infiltrationszone von denen des gesamten vasogenen Ödems?
4. Ergeben sich durch das pixelweise Auslesen der T2-Zeiten Hinweise auf eine unterschiedliche Zusammensetzung der Infiltrationszone des GBM und des vasogenen Ödems der Metastasen?
5. Können durch eine direkte Messung von T2-Zeiten in unmittelbarer Nähe zu einem KM-anreichernden GBM Differenzen zu den T2-Werten im vasogenen Ödem der Metastase festgestellt werden?

## **2 Methodik**

### **2.1 Patientenkollektiv**

#### **2.1.1 Studienzeitraum und Ethikvotum**

Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin erteilte der vorliegenden Studie ein positives Votum (EA 1/306/16). Die Patienten wurden im Vorfeld über die Untersuchung aufgeklärt und bestätigten durch ihre Unterschrift das Einverständnis zur Verwendung der Daten für wissenschaftliche Auswertungen. Es bedurfte keiner weiteren Vorstellung der Patienten. Die Studie entspricht den Vorgaben der Deklaration nach Helsinki. Die Patienten mit der neuen Diagnose einer zerebralen Metastase und eines GBM wurden im Zeitraum von April 2015 bis April 2016 mithilfe der radiologischen Patientendatenbank Centricity RIS-i 5.0 identifiziert und für diese Studie evaluiert. Die Befunde gemäß der WHO-Klassifikation wurden den neuropathologischen Berichten des Institutes für Neuropathologie Charité – Universitätsmedizin Berlin entnommen. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in Abhängigkeit von ihrer Diagnose in zwei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: Patienten mit GBM
- Gruppe 2: Patienten mit zerebraler Metastasierung

#### **2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Für die Studie wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

##### **Einschlusskriterien:**

- Diagnose GBM oder Metastase
- Alter  $\geq 18$  Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des GBM oder der Metastase

### **Ausschlusskriterien:**

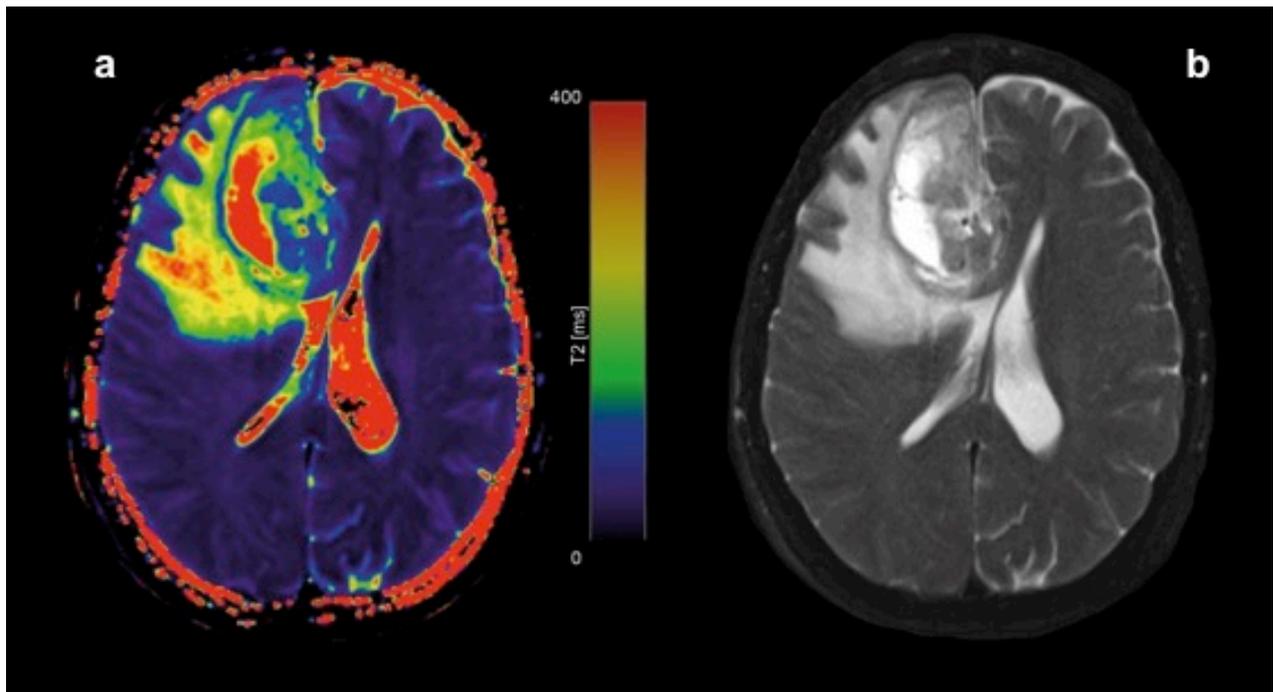
- fehlende für die vorliegende Studie notwendige MRT-Sequenzen
- vorangegangene therapeutische Interventionen
- Alter <18 Jahre

## **2.2 T2-Mapping**

Die als T2-Mapping bezeichnete Quantifizierung von T2-Relaxationszeiten stellt ein alternatives Verfahren zur konventionellen T2-gewichteten Aufnahme dar.<sup>45</sup>

Die Interpretation von Bildgebungsdaten wird vereinfacht, indem die unabhängigen Quellen Protonendichte und Spinrelaxationszeit (siehe Kapitel 1.3.3) direkt berechnet und voneinander getrennt werden.<sup>45</sup> Vorteile der direkten Messung von T2-Werten, im Vergleich zu einer gewichteten MRT-Aufnahme, sind eine objektivere, weniger vom Untersucher abhängige Auswertung, eine sensitivere Quantifizierung der T2-Zeiten und eine geringere Anfälligkeit gegenüber Artefakten.<sup>45,61</sup> Während im konventionell kontrastgewichteten MRT-Bild die Segmentierung und Charakterisierung von Geweben primär mittels Kontrastunterschieden im Bild durchgeführt werden, geschieht dies beim T2-Mapping vorwiegend mittels absoluter Pixelwerte.<sup>51</sup> Dies schafft eine bessere Verbindung zwischen beobachteten Signalunterschieden und mikroanatomischen Veränderungen.<sup>45</sup>

Das Messprinzip des T2-Mapping basiert auf der Aufnahme von mehreren Spinechos mit jeweils veränderten Echozeiten hintereinander. Diese werden als Echotrain oder Multiecho-Sequenzen bezeichnet.<sup>62</sup> Die Echobilder unterscheiden sich in ihren Intensitäten. Je stärker der T2-Abfall desto schwächer das Signal. Die Signalintensität eines beliebigen Punktes in diesem Echotrain folgt einem exponentiellen Abfall nach der Formel  $S(x, y) = M_o(x, y) \exp(-TE_{T2P} / T2(x, y))$ .<sup>62</sup> Dabei steht S für die Signalintensität, M für den Magnetisierungsvektor, sowie TE für die Echozeit. Aus der Dämpfung der angepassten Kurve berechnet sich der T2-Wert für jeden Punkt bzw. jedes Pixel.<sup>62</sup> Die Ergebnisse werden auf Pixel-Basis in einer Farbkarte (color-coded T2-Map) angezeigt, aus der die T2-Werte direkt bestimmt werden können (Abbildung 4).<sup>45</sup>



**Abbildung 4: T2-map und konventionell T2-gewichtete Aufnahme**

*Im Gegensatz zu einer konventionell T2-gewichteten Aufnahme (b) lässt die T2-Map (a) eine objektivere Auswertung zu. T2-Relaxationszeiten können quantifiziert und ausgelesen werden.<sup>45</sup>*

## 2.3 Datenakquise

Bei 51 Patienten erfolgte die MRT-Bildgebung an einem 1,5 Tesla (T) Gerät (Avanto Magnetom; Siemens, Erlangen, Deutschland), 11 Messungen wurden an einem 3 T Scanner vorgenommen (Magnetom Skyra; Siemens, Erlangen, Deutschland).

Die präoperative MRT-Bildgebung des gesamten Gehirns bei 1.5 T bestand aus folgenden Sequenzen:

- Axiale T1-gewichtete Sequenz (Repetitionszeit (TR) 550 ms, Echozeit (TE) 8,9 ms, Schichtdicke 5 mm, Akquisitionsmatrix  $256 \times 216$ , Kippwinkel  $90^\circ$ , Auflösung in der Schichtebene  $0,8984 \text{ mm} \times 0,8984 \text{ mm}$ )
- Fettgesättigte axiale T2-Sequenz (T2-fs) (TR 4000 ms, TE 92 ms, Schichtdicke 3 mm, Akquisitionsmatrix  $512 \times 208$ , Kippwinkel  $150^\circ$ , Auflösung in der Schichtebene  $0,4492 \text{ mm} \times 0,4492 \text{ mm}$ ).

- Axiale FLAIR-Sequenz (TR 8000 ms, TE 84 ms, Schichtdicke 4 mm, Akquisitionsmatrix 320 × 210; Kippwinkel 180°, Auflösung in der Schichtebene 0,7188 mm × 0,7188 mm).
- Diffusion-Tensor-Imaging-(DTI)-Sequenz (TR 9700 ms, TE 85 ms, Schichtdicke 2 mm, Auflösung in der Schichtebene 2,049 mm x 2,049 mm, Kippwinkel 90°, Akquisitionsmatrix 122 x 110).
- T2-Mapping-Sequenz (TR 3100 ms, TE 13,8–165,6 ms mit zwölf TEs: 13,8 ms, 27,6 ms, 41,4 ms, 55,2 ms, 69 ms, 82,2 ms, 96,6 ms, 110,4 ms, 124,2 ms, 138 ms, 151,8 ms, 165,6 ms, Schichtdicke 5mm, Akquisitionsmatrix 256 x 179, Kippwinkel 180°, Auflösung in der Schichtebene 0,7813 mm x 0,7813 mm).
- Magnetization-Prepared-Rapid-Gradient-Echo (MPRAGE) Sequenz nach KM-Applikation (10 ml Gardovist i.v.) axial, koronar, sagittal (TR 2200 ms, TE 2,67 ms, Schichtdicke 1 mm, Auflösung in der Schichtebene 0,9766 × 0,9766 mm, Akquisitionsmatrix 256 × 246).

#### Sequenzparameter bei 3 T:

- Axiale T2 gewichtete Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenz (TR 4800 ms, TE 100 ms, Schichtdicke 3mm, Akquisitionsmatrix 512 x 384, Kippwinkel 150°, Auflösung in der Schichtebene 0,492 mm x 0,492 mm)
- Axiale T1 gewichtete Sequenz (TR 250 ms, TE 3,43 ms, Schichtdicke 5mm, Akquisitionsmatrix 512 x 410, Kippwinkel 70°, Auflösung in der Schichtebene 0,468 mm x 0,468 mm)
- axiale FLAIR-Sequenz (TR 9000 ms, TE 85 ms, Schichtdicke 4 mm, Akquisitionsmatrix 256 x 218, Kippwinkel 150°, Auflösung in der Schichtebene 0,8984 mm x 0,8984 mm)
- DTI-Sequenz (TR 7500 ms, TE 95 ms, Schichtdicke 5mm, Auflösung in der Schichtebene 2,049 mm x 2,049 mm, Kippwinkel 90°, Akquisitionsmatrix 122 x 122)
- T2-Mapping-Sequenz (TR 3100 ms, TE 13,8–165,6 ms mit zwölf TEs: 13,8 ms, 27,6 ms, 41,4 ms, 55,2 ms, 69 ms, 82,2 ms, 96,6 ms, 110,4 ms, 124,2 ms, 138 ms, 151,8 ms, 165,6 ms, Schichtdicke 5mm, Akquisitionsmatrix 256 x 179, Kippwinkel 180°, Auflösung in der Schichtebene 0,7813 mm x 0,7813 mm).

- MPRAGE-Sequenz nach KM-Applikation (10 ml Gardovist i.v.) axial, koronar, sagittal (TR 2300 ms, TE 2,32 ms, Schichtdicke 1mm, Akquisitionsmatrix 256 x 256, Kippwinkel 8°, Auflösung in der Schichtebene 0,8999 mm x 0,8999 mm)

Die T2-Maps wurden online unter Verwendung einer voxelweisen, monoexponentiellen nicht-negativen Methode der kleinsten Quadrate (MapIt; Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer Voxelgröße von  $1,9 \times 1,0 \times 3 \text{ mm}^3$  rekonstruiert.

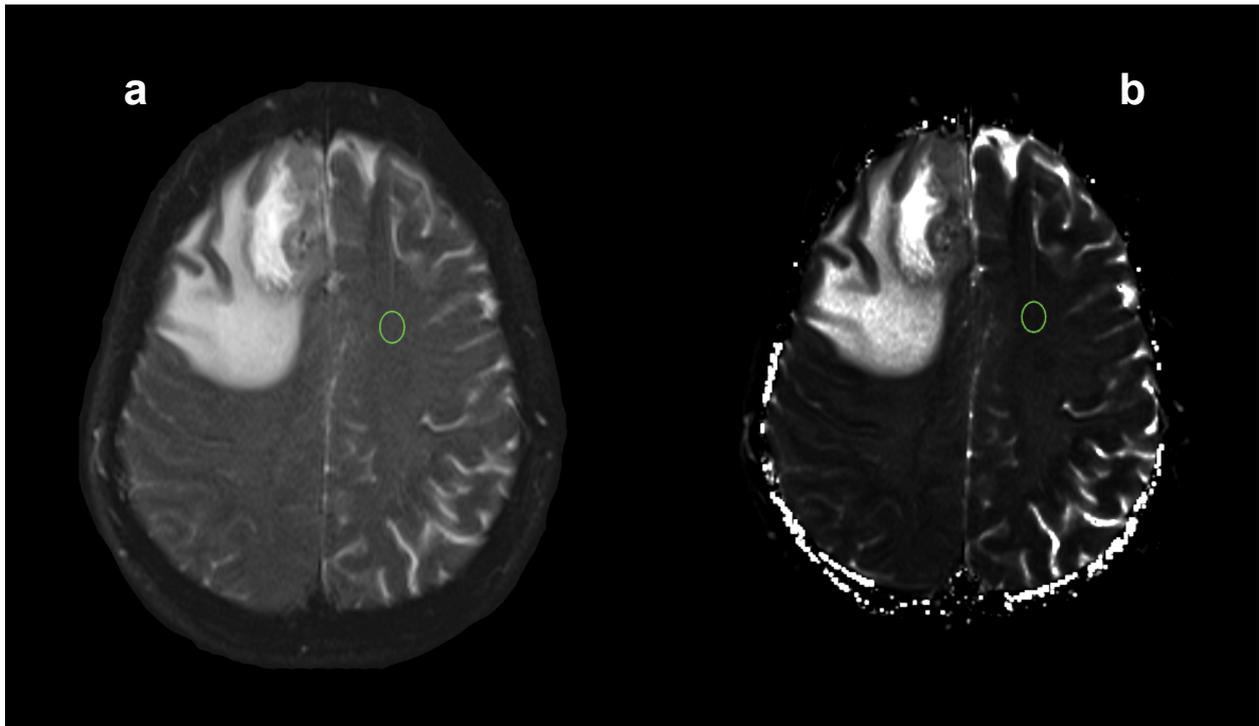
## **2.4 Bildverarbeitung und Analyse**

Zur Bildverarbeitung wurden Regions of interest (ROIs) der weißen Substanz, des KM-anreichernden Tumors, der perifokalen T2-Hyperintensität und der Nahfeldzonen um das anreichernde GBM markiert. Für die weiße Substanz, den KM-anreichernden Tumor und die perifokale T2-Hyperintensität erfolgte die Markierung manuell. Die Nahfeld-ROIs beim GBM wurden mittels automatischer Dilatation um 5 mm und um 10 mm erstellt. Das ausführliche Vorgehen ist in den Kapiteln 2.4.1 bis 2.4.6 dargestellt.

### **2.4.1 Intraobserver-Variabilität und Genauigkeit der T2-Messungen**

Um mögliche Fehlerquellen bei der Markierung der manuellen ROIs zu identifizieren wurden die Areale sowohl für das GBM als auch für die Metastasen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten gekennzeichnet. Die errechneten T2-Werte aus beiden Auswertungen wurden anschließend im Rahmen der Evaluation einer Intraobserver-Variabilität verglichen.

Um die Genauigkeit der T2-Messungen zu bewerten, wurde bei allen Patienten beider Gruppen in der zur Seite mit der KM-anreichernden Läsion kontralateralen, gesund erscheinenden Hirnhemisphäre eine ROI platziert. Die Markierung der ROI erfolgte zunächst anhand einer konventionell gewichteten T2-Aufnahme. Das T2-Bild inklusive der markierten ROI und die T2-Mapping-Sequenz wurden anschließend mit Hilfe des Programms OsiriX (OsiriX Lite v.8.0), einer Software zur Darstellung und Verarbeitung radiologischer Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) Bilddaten, fusioniert. Anschließend konnten die quantitative T2-Zeiten aus der T2-Map ausgelesen werden (Abbildung 5).

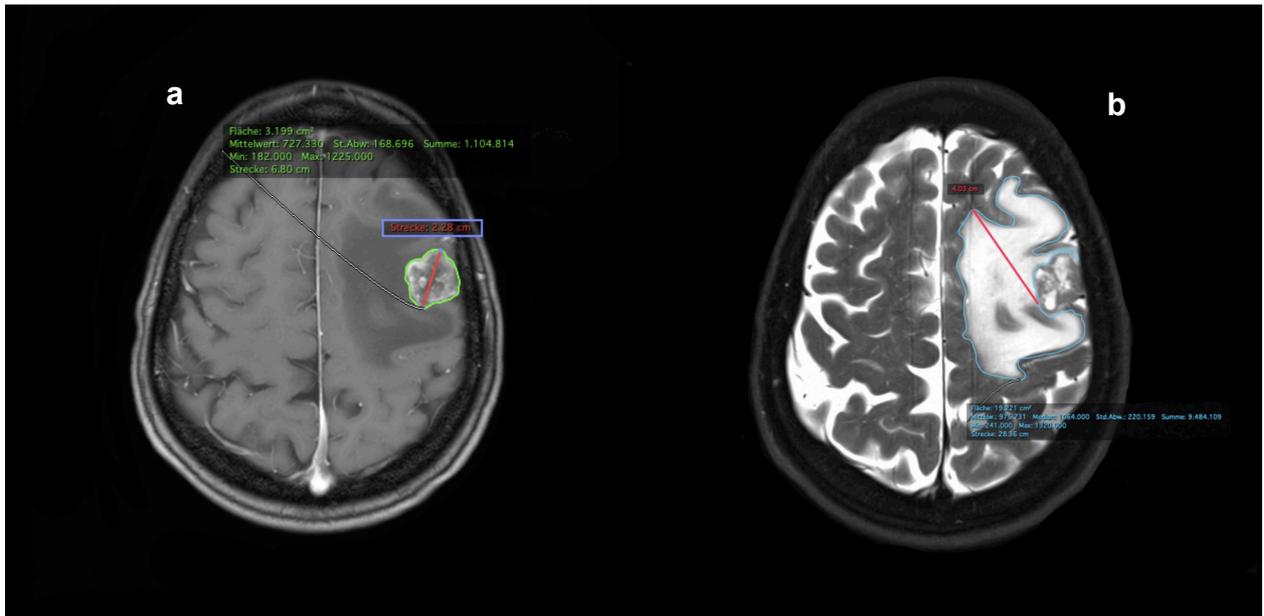


**Abbildung 5: Verfahren zur Bewertung der Genauigkeit der quantitativen T2-Messungen**

*Um die Genauigkeit der quantitativen T2-Messungen zu beurteilen, wurde mittels OsiriX im konventionell gewichteten T2-Bild (a) eine Substanz-ROI (Vol.:  $0,5 \text{ cm}^2$ ; grüne Markierung) im Bereich der kontralateral der Läsion befindlichen weißen Substanz platziert und auf die T2-Mapping Sequenz (b) fusioniert.*

#### **2.4.2 Größenausdehnung der T2-Hyperintensitäten des GBM im Vergleich zur Metastase**

Aus dem maximalen Durchmesser der T2-Hyperintensität [mm] und dem maximalen Durchmesser der KM-Anreicherung [mm] wurde mit Hilfe des Programms OsiriX ein Quotient gebildet. Die anreichernde Tumormasse wurde mittels der KM-verstärkten T1-Sequenz durch eine ROI abgegrenzt und vermessen (Abbildung 6a). Der maximale Durchmesser der T2-Hyperintensität wurde auf gleicher Ebene in der konventionell gewichteten T2-Aufnahme analysiert. Gemessen wurde der maximale Durchmesser [mm] ausgehend vom KM-anreichernden Tumor (Abbildung 6b). Die Patienten mit GBM und Hirnmetastasen wurden hinsichtlich ihrer Quotienten verglichen.



**Abbildung 6: Manuelle Markierung einer KM-anreichernden Hirnmetastase mit ausgedehnter perifokaler T2-Hyperintensität**

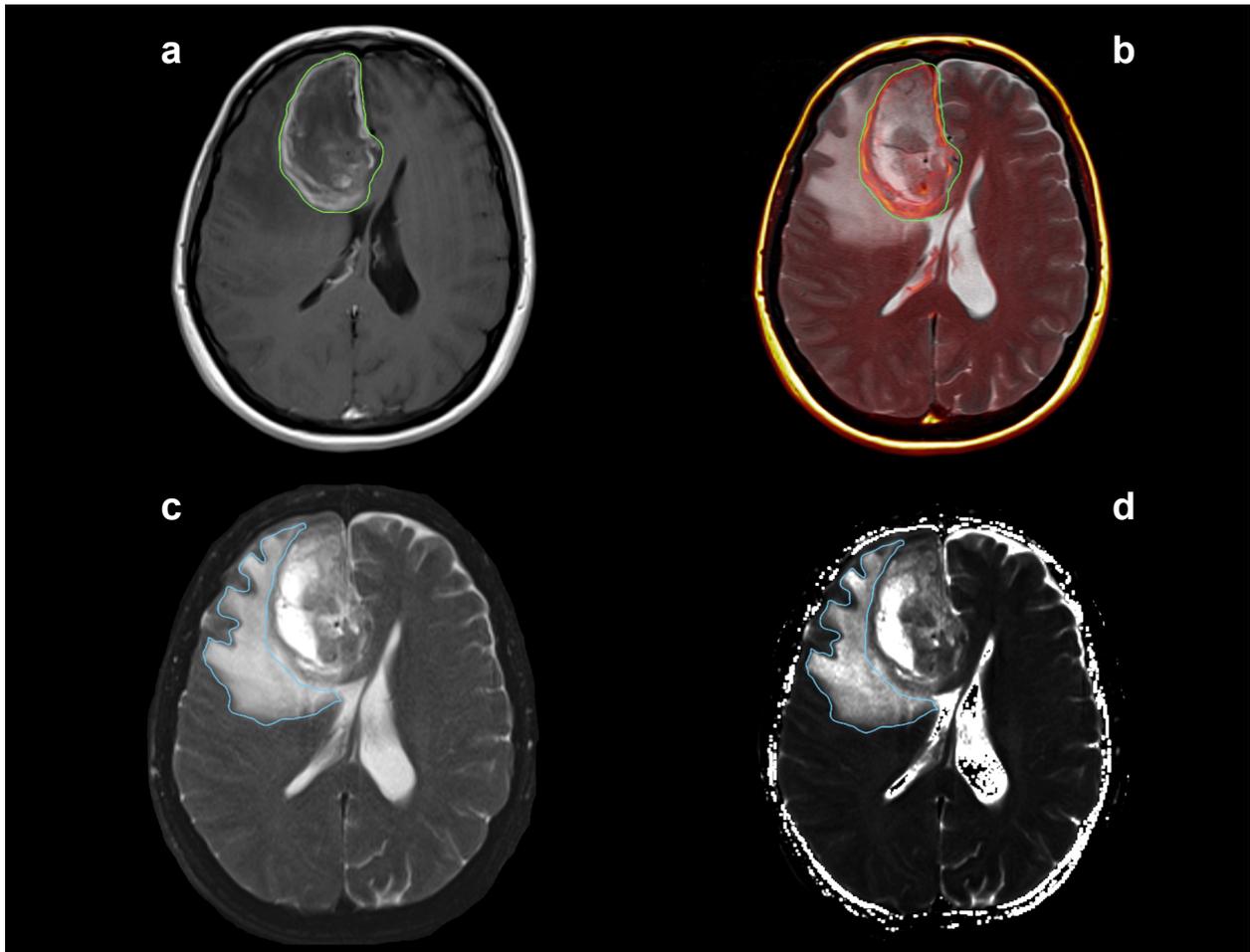
*Folgender Quotient wurde bei den Patienten mit GBM und Metastasen gebildet: maximale Durchmesser der T2-Hyperintensität [mm] (b) / maximaler Durchmesser der KM-Anreicherung [mm] (a)*

### 2.4.3 Korrelation des GBM-Quotienten und der T2-Werte innerhalb der Infiltrationszone

Bei allen Patienten mit der Diagnose GBM wurde analysiert, ob zwischen dem errechneten Quotienten aus der T2-Hyperintensität und dem KM-anreichernden Tumoranteil (siehe Kapitel 2.4.2) und den mittleren T2-Werten innerhalb der Infiltrationszone eine Korrelation besteht.

#### **2.4.4 Vergleich der Mittelwerte der gesamten perifokalen T2-Signalveränderungen von GBM und Metastasen**

Zum Auslesen der T2-Werte der gesamten perifokalen Hyperintensitäten bei den Patienten mit GBM und Metastasen wurde zunächst die konventionell gewichtete T2-Aufnahme, die KM-gestützte T1-Aufnahme und die quantitative T2-Mapping-Sequenz mit Hilfe der Software Amira for Life Science (Amira v.5.3 31-Dec-2010) koregistriert. Die weiteren Schritte erfolgten mit OsiriX. Die KM-anreichernden Tumoranteile wurden mit Hilfe der T1-Aufnahme in Form einer Anreicherungs-ROI markiert (Abbildung 7a). Die T1-Aufnahme und die Anreicherungs-ROI wurden im Anschluss auf die koregistrierte T2-Sequenz fusioniert. Dadurch war eine präzise Abgrenzung des anreichernden Tumoranteils von der perifokalen Begleitreaktion möglich (Abbildung 7b). Unter Ausschluss solider Tumoranteile wurde im T2-Bild die perifokale Hyperintensität in Form einer Hyperintensitäts-ROI abgegrenzt (Abbildung 7c). Schließlich erfolgte die Fusion der Hyperintensitäts-ROI auf die koregistrierte T2-Map. Innerhalb der perifokalen Hyperintensitäten um GBM und Metastasen konnten so quantitative T2-Werte ausgelesen und miteinander verglichen werden (Abbildung 7d).



**Abbildung 7: Vorgehensweise zum Auslesen der T2-Mittelwerte im Bereich der perifokalen T2-Hyperintensitäten bei einem Patienten mit GBM**

*Markierung der Anreicherungs-ROI (a), Fusionierung auf die T2-Sequenz mit Abgrenzung des anreichernden Tumorteils von der perifokalen Begleitreaktion (b), Hyperintensitäts-ROI (c) und Fusionierung der Hyperintensitäts-ROI auf die T2-Map (d) unter Nutzung von OsiriX und Koregistrierung mittels Amira.*

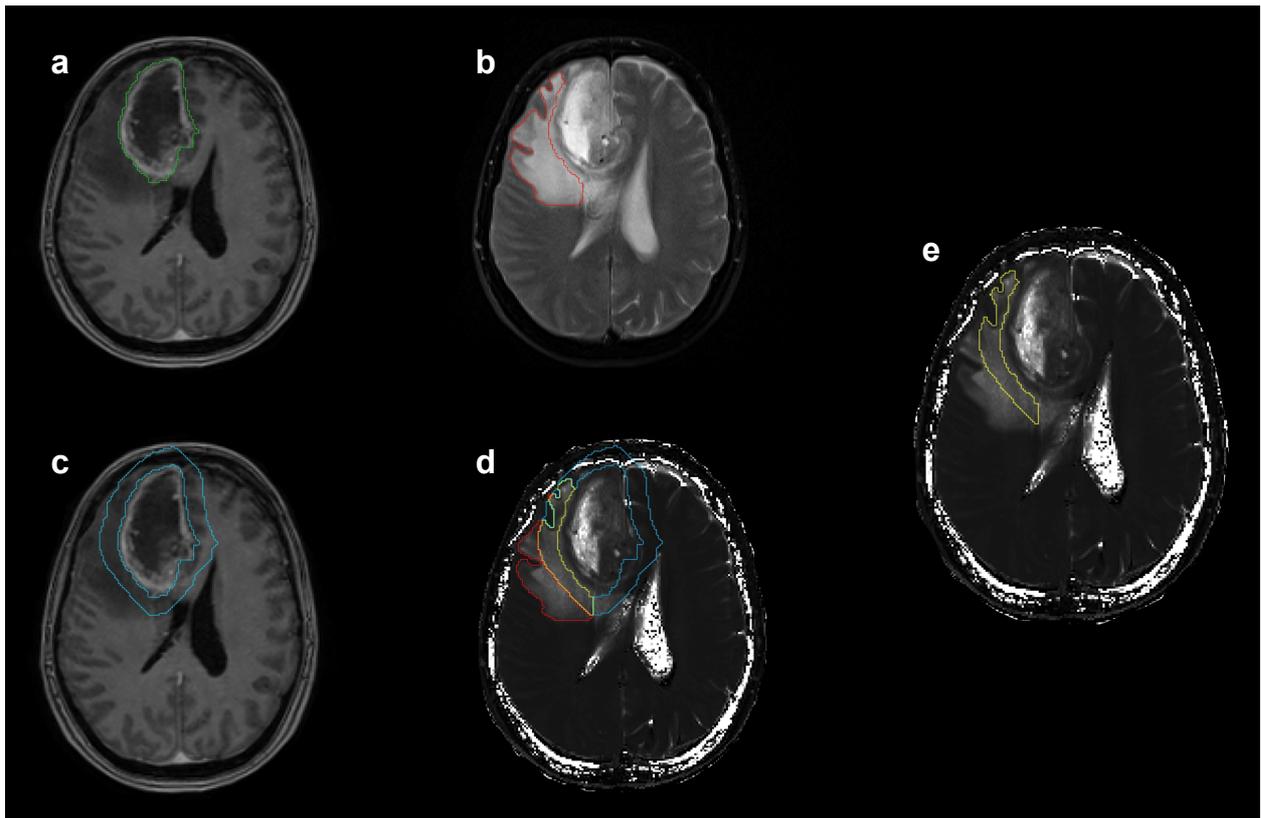
#### **2.4.5 Pixelweise Analyse des vasogenen Ödems und der Infiltrationszone**

Für das Auslesen der T2-Pixelwerte der Infiltrationszone und des Ödems wurde das Programm OsiriX verwendet. Ausgangspunkt war die bereits beschriebene Koregistrierung mittels der Software Amira (siehe Kapitel 2.4.4). Über ein ROI-Export-Plugin der Software OsiriX konnten die bereits in die T2-Mapping-Sequenz fusionierten Hyperintensitäts-ROIs als Extensible Markup Language (XML) Dateien exportiert und in einer separaten Excel-Tabelle dokumentiert werden. Diese Tabelle ermöglichte eine

Analyse der T2-Pixelwerte innerhalb der perifokalen T2-Signalveränderungen bei Patienten mit GBM und Metastasen.

#### **2.4.6 Automatisierte Nahfeldanalyse der Infiltrationszone**

Im Abstand von 5 mm und 10 mm wurden zwei konzentrische Nahfeldzonen um das KM-anreichernde GBM erstellt. Um in diesen Bereichen die T2-Werte auszulesen, erfolgte eine erneute Koregistrierung relevanter MRT-Sequenzen mittels der Software Amira. Verwendet wurden T1-MPRAGE-Sequenzen, konventionelle T2-Aufnahmen und die T2-Map. Auch die weiteren Auswertungen erfolgten mit Amira. Die Anreicherungs-ROI wurde in der T1-MPRAGE-Sequenz markiert (Abbildung 8a) und auf die konventionell T2-gewichtete Aufnahme fusioniert. Im T2-Bild wurde eine Hyperintensitäts-ROI platziert (Abbildung 8b). Die Anreicherungs-ROI in der T1-Aufnahme wurde einer automatischen Dilatation zunächst um 5 mm, danach um 10 mm unterzogen. Ausgehend vom KM-anreichernden GBM entstanden so zwei konzentrische Nahfeld-ROIs (Abbildung 8c beispielhaft 10 mm ROI). Die Nahfeld-ROI und Hyperintensitäts-ROI wurden mit der koregistrierten T2-Mapping-Sequenz fusioniert (Abbildung 8d). Innerhalb der Überschneidungsfläche von Hyperintensitäts-ROI und Nahfeld-ROI konnten abschließend die quantitativen Werte aus der T2-Map ausgelesen werden (Abbildung 8e). Die ermittelten T2-Relaxationszeiten in den Bereichen unmittelbar um das KM-anreichernde GBM wurden mit den T2-Werten des vasogenen Ödems der Metastasen verglichen.



**Abbildung 8: Automatisierte Erstellung der Nahfeld-ROIs bei einem GBM-Patienten**

*Mittels Amira wurde die Anreicherungs-ROI (a) einer automatischen Dilatation um 5 und 10 mm unterzogen (c, Beispiel hier 10 mm). Die Nahfeld-ROI und die Hyperintensitäts-ROI (b) wurden anschließend auf die T2-Map fusioniert (d). Im Bereich der Überschneidungsfläche (e) beider ROIs wurden die quantitativen T2-Werte ausgelesen.*

## 2.5 Statistische Analyse

Die Daten wurden unter Verwendung der Software IBM SPSS Statistics Version 25.0 (8. August 2017) analysiert. Der Student's t-Test wurde für den Vergleich der Quotienten von GBM und Metastasen, der T2-Mittelwerte innerhalb der weißen Substanz, sowie der T2-Mittelwerte der Infiltrationszonen des GBM, der Ödeme der Metastasen und der Nahfelder der Infiltrationszonen verwendet. Beim Vergleich der Quotienten und der T2 Messungen im Parenchym wurde eine statistische Signifikanz bei einem p-Wert  $<0,05$  angenommen. Für den Vergleich der Mittelwerte der gesamten T2 Hyperintensitäten um GBM und Metastasen, sowie für die Nahfeldanalysen kam unter Berücksichtigung multiplen Testens die Bonferroni-Korrektur zur Anwendung.

Statistische Signifikanz wurde hier bei einem  $p$ -Wert  $<0,0167$  angenommen. Die Verteilung der Quotienten, der T2-Mittelwerte, sowie der T2-Pixelwerte in den jeweiligen Gruppen wurde mit Median und Perzentilen in Boxplots dargestellt. Die Box wird durch oberes und unteres Quartil begrenzt, der Median ist als durchgehender Strich innerhalb der Box dargestellt. Durch die Whisker werden die außerhalb der Box liegenden Werte veranschaulicht. Punkte und Sterne oberhalb bzw. unterhalb der Whisker stellen Ausreißer dar.

Mit Hilfe der Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse wurden verschiedene Vorhersagewerte auf ihr Diskriminierungspotential unter Berücksichtigung der Parameter Sensitivität und Spezifität analysiert. Zum einen wurde untersucht ob sich die Berechnung eines Quotienten eignet um zwischen GBM und Metastasen zu unterscheiden. Zum anderen wurde die Diskriminierungsfähigkeit des T2-Mittelwerts zwischen Arealen der Infiltrationszone beim GBM und dem vasogenen Ödem einer Metastase untersucht. Ausgewertet wurde jeweils die Area Under the Curve (AUC). Dabei wurden die Werte folgendermaßen interpretiert:  $AUC=0,5$  keine Unterscheidung;  $0,7 \leq AUC < 0,8$  akzeptable Unterscheidung,  $0,8 \leq AUC < 0,9$  ausgezeichnete Unterscheidung,  $AUC \geq 0,9$  herausragende Unterscheidung.<sup>63,64</sup> Eine statistisch signifikante Abweichung der AUC von 0,5 wurde bei einem  $p$ -Wert  $<0,05$ , im Falle der Nahfeldanalysen bei einem  $p$ -Wert  $<0,0167$  (Bonferroni-Korrektur) angenommen. Die Auswahl des optimalen Cutoffs basierte dabei auf dem Youden-Index (maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität). Das 95%-(KI)-Konfidenzintervall für die AUC wurde durch Bootstrapping berechnet.

Die T2-Pixelwerte der Infiltrationszonen des GBM und der Ödeme der Metastasen wurden unter Verwendung des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung untersucht und mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

Durch den Pearson-Korrelationskoeffizienten wurde die Stärke einer möglichen Korrelation zwischen der Größenausdehnung der peritumoralen T2-Hyperintensität beim GBM und dem errechneten mittleren T2-Wert innerhalb der Infiltrationszone bestimmt. Mittels linearer Regression erfolgte die Beurteilung der Intraobserver-Variabilität. Dabei wurden die Werte folgendermaßen interpretiert:  $r=0$  kein linearer Zusammenhang,  $0,0 \leq r < 0,2$  kein bis geringer linearer Zusammenhang,  $0,2 \leq r < 0,5$  schwacher bis mäßiger linearer Zusammenhang,  $0,5 \leq r < 0,8$  deutlicher linearer Zusammenhang,  $0,8 \leq r < 1,0$  hoher bis perfekter linearer Zusammenhang.<sup>65</sup> Bei einem  $p$ -Wert  $<0,05$  wurde eine signifikant von 0 abweichende Korrelation angenommen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum zwischen April 2015 und April 2016 erfüllten insgesamt 62 Patienten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen. 32 Patienten erhielten die Diagnose eines GBM; 30 Patienten konnten der Gruppe mit zerebraler Metastasierung zugeordnet werden. Männer waren in diesem Patientenkollektiv im Verhältnis 2,6:1 häufiger von einem GBM betroffen als Frauen. Bei den Patienten mit zerebralen Metastasen dominierten die Frauen leicht (Verhältnis 1,3:1). Tabelle 1 gibt eine kurze Übersicht über die Charakteristika der beiden Gruppen.

**Tabelle 1: Charakteristika der Patienten mit GBM und Metastasen**

Parameter	GBM	Metastasen
Anzahl der Patienten	32	30
Geschlecht (männlich/weiblich)*	23 (72%)/9 (28%)	13 (43%)/17 (47%)
Alter (Jahre)**	62 [51/67]	56 [49/63]

*\*absolute Zahlen (prozentualer) Anteil, \*\*Median mit Interquartilbereich*

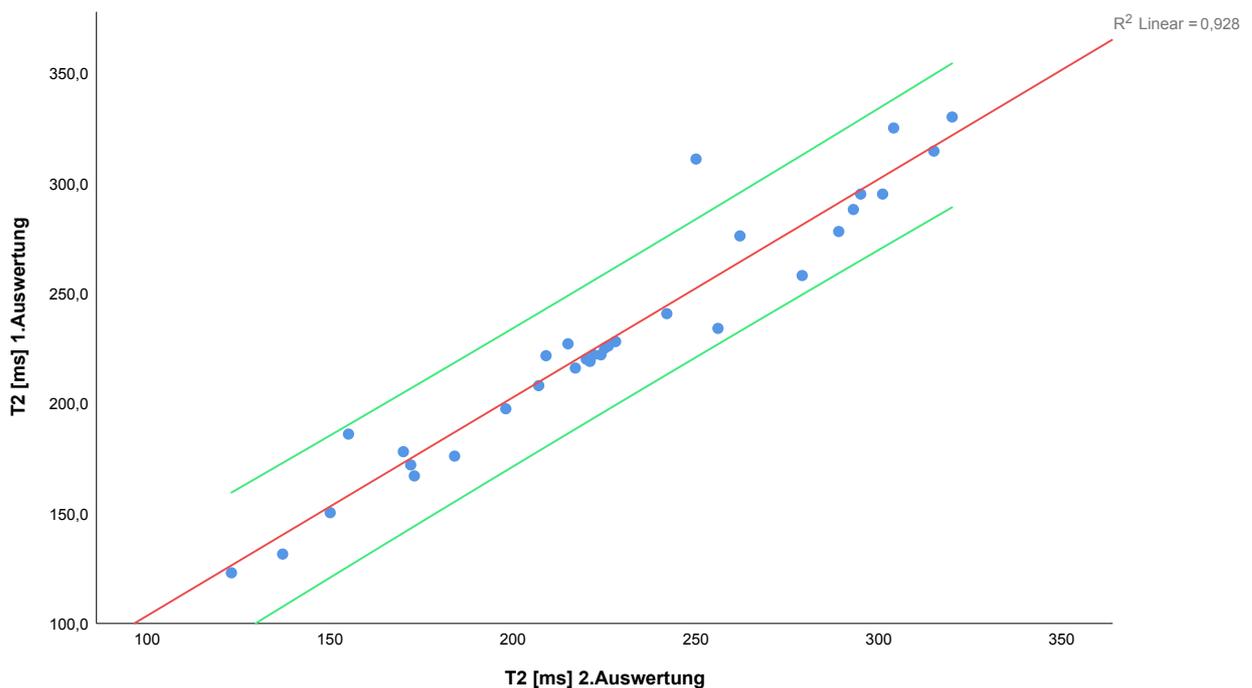
Das Bronchialkarzinom war mit einem Anteil von 40% der häufigste Primärtumor bei den Patienten mit zerebralen Metastasen. Tabelle 2 veranschaulicht die Primarien der Patienten mit der Diagnose einer Hirnmetastase.

**Tabelle 2: Primarien der zerebralen Metastasen**

Entität	Anzahl der Patienten (n=30)	Anteil (Prozent)
Bronchialkarzinom	12	40,0
Mammakarzinom	4	13,3
Kolorektales Karzinom	3	10,0
Malignes Melanom	2	6,7
Endometriumkarzinom	2	6,7
Sonstiges/Primärfokus unbekannt	7	23,3

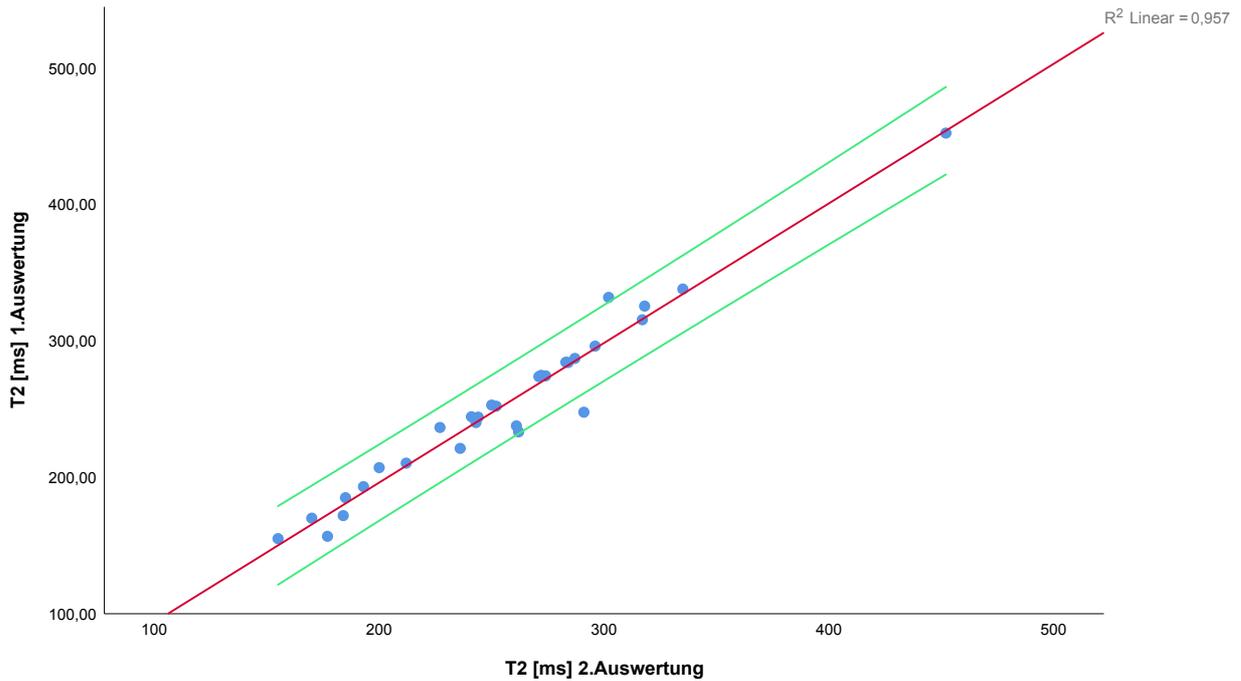
### 3.2 Intraobserver-Variabilität und Beurteilung der Messgenauigkeit

Die Evaluation der Intraobserver-Variabilität ergab einen hohen linearen Zusammenhang zwischen der ersten und zweiten Auswertung der T2-Relaxationszeiten innerhalb der Infiltrationszonen beim GBM ( $r^2=0,928$ ,  $p<0,001$ , siehe Abbildung 9) und den Ödemen der Metastasen ( $r^2=0,957$ ,  $p<0,001$ , siehe Abbildung 10).



**Abbildung 9: Intraobserver-Variabilität der T2-Werte der Infiltrationszonen beim GBM**

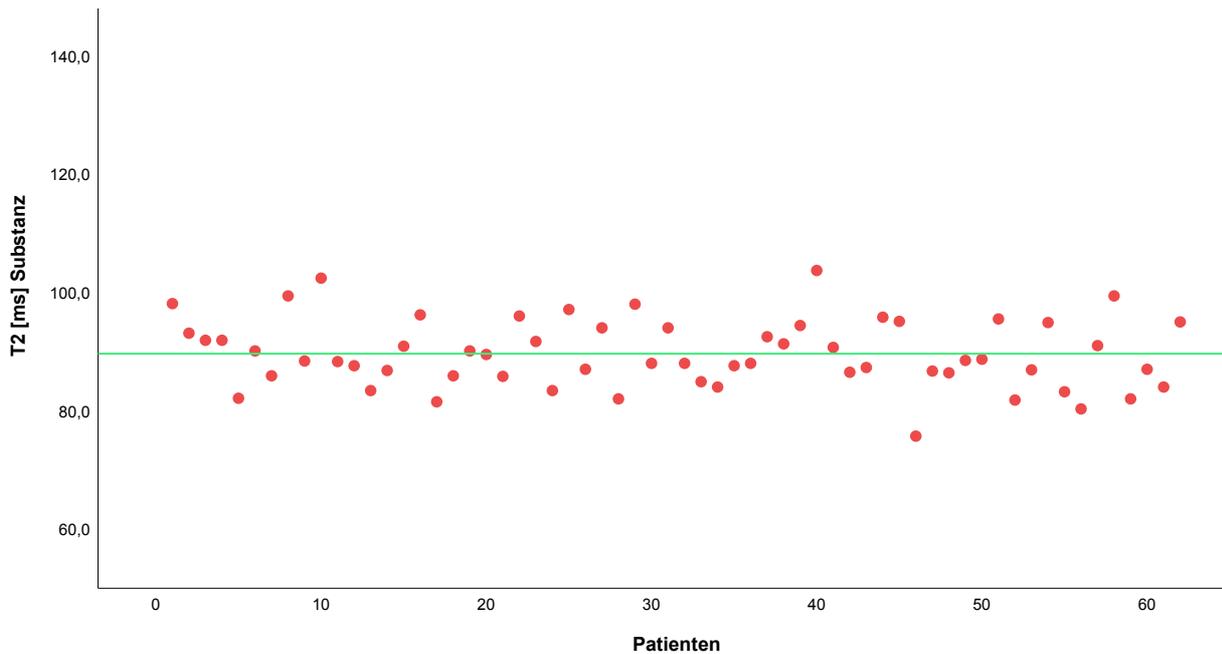
Aufgetragen sind die T2-Werte [ms] aus der 1.Auswertung (y-Achse) gegen die T2-Werte [ms] aus der 2. Auswertung (x-Achse).  $n=32$  Patienten,  $r^2=0,928$ ,  $p<0,001$ , 95 %-KI 0,863–1,063. Die rote Linie veranschaulicht die durch das Modell (T2 [ms] 1.Auswertung) vorhergesagten Werte. Die blauen Punkte stellen die gemessene Größe (T2 [ms] 2.Auswertung) dar. Die grünen Linien veranschaulichen die Ober- und Untergrenzen des 95%-KI.



**Abbildung 10: Intraobserver-Variabilität der T2-Werte der vasogenen Ödeme der Metastasen**

*Aufgetragen sind die T2-Werte [ms] aus der 1.Auswertung (y-Achse) gegen die T2-Werte [ms] aus der 2.Auswertung (x-Achse).  $n=30$  Patienten,  $r^2=0,957$ ,  $p<0,001$ , 95%-KI 0,899–1,058. Die rote Linie veranschaulicht die durch das Modell (T2 [ms] 1.Auswertung) vorhergesagten Werte. Die blauen Punkte stellen die gemessene Größe (T2 [ms] 2.Auswertung) dar. Die grünen Linien veranschaulichen die Ober- und Untergrenzen des 95%-KI.*

In Abbildung 11 wird die Genauigkeit der T2-Messungen dargestellt. Die Abbildung zeigt die T2-Mittelwerte aller ROIs, die in der kontralateralen, radiologisch gesund erscheinenden Hirnhemisphäre platziert wurden. Die Spannweite der gemessenen T2-Werte reichte von 75–100 ms mit einem kalkulierten T2-Mittelwert von  $89,5 \pm 5,7$  ms. T2 Messungen bei 1.5 T (Mittelwert:  $89,5 \text{ ms} \pm 5,6 \text{ ms}$ ) und 3 T (Mittelwert:  $90,4 \text{ ms} \pm 6,6 \text{ ms}$ ) zeigten keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,650$ ).



**Abbildung 11: Punkt-Diagramm T2 [ms] Parenchym gegen Anzahl der Patienten**  
*n=62 Patienten (rote Punkte), T2-Mittelwert (grüne Linie)=89,5 ± 5,7 ms [75–100 ms].  
 Spannbreite T2 [ms] weiße Substanz in der Literatur von 61–100 ms.<sup>66</sup>*

### 3.3 Vergleich der Größenausdehnung von Infiltrationszone und Ödem (Quotient)

Im Folgenden wird folgende Forschungsfrage analysiert:

„Gibt es Unterschiede in der Größenausdehnung der T2-Hyperintensitäten zwischen der Infiltrationszone des GBM und dem vasogenen Ödem von Metastasen?“

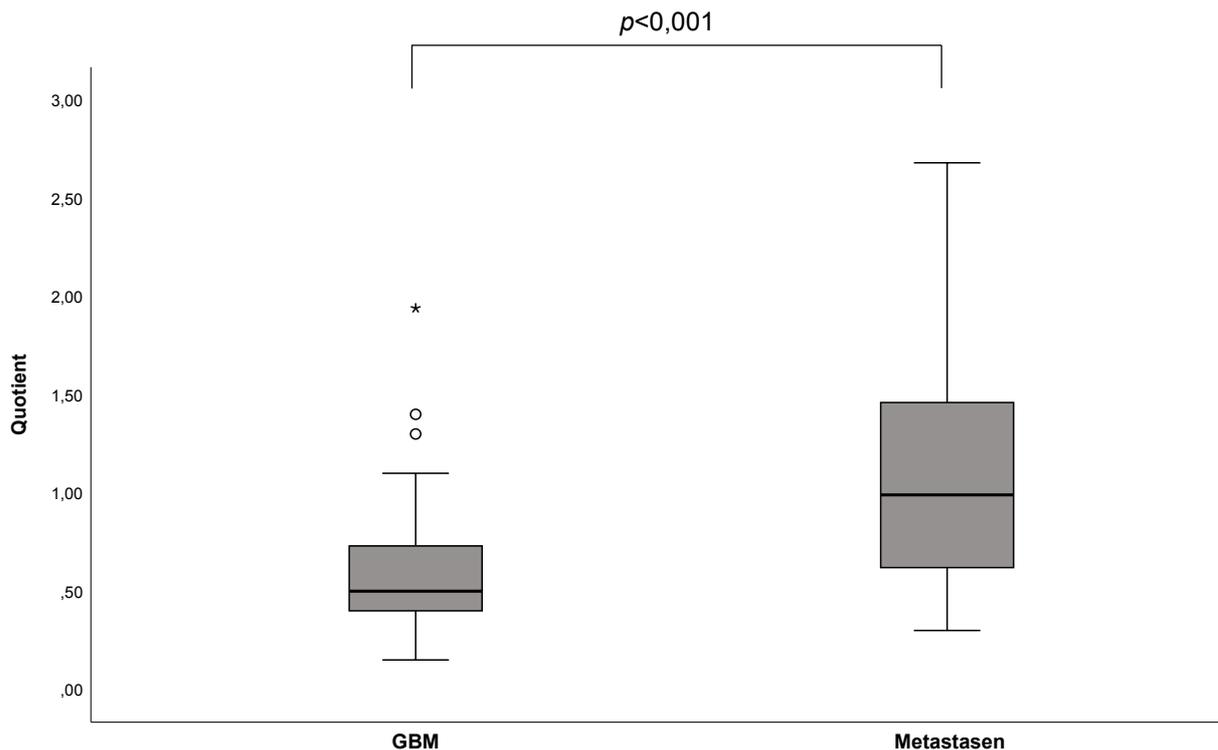
Tabelle 3 veranschaulicht den maximalen Durchmesser der KM-Anreicherung, gemessen in der KM-gestützten T1-Sequenz, und den maximalen Durchmesser der perifokalen Hyperintensität, gemessen in der konventionellen T2-Aufnahme, für Patienten mit GBM und Metastasen.

**Tabelle 3: Maximaler Durchmesser der KM-Anreicherung und der perifokalen T2-Hyperintensitäten [mm] beim GBM und bei den Metastasen**

*Mittelwerte ± Standardabweichung [Minimum–Maximum]*

Variablen	Glioblastome (n=32)	Metastasen (n=30)
<b>Maximaler Durchmesser der KM-Anreicherung [mm]</b>	39,58 ± 12,81 [15,7–61,9]	23,1 ± 8,64 [10,3– 43,2]
<b>Maximaler Durchmesser der perifokalen T2-Hyperintensität [mm]</b>	22,47 ± 11,23 [6,6–51,7]	24,67 ± 13,16 [6,8–58]

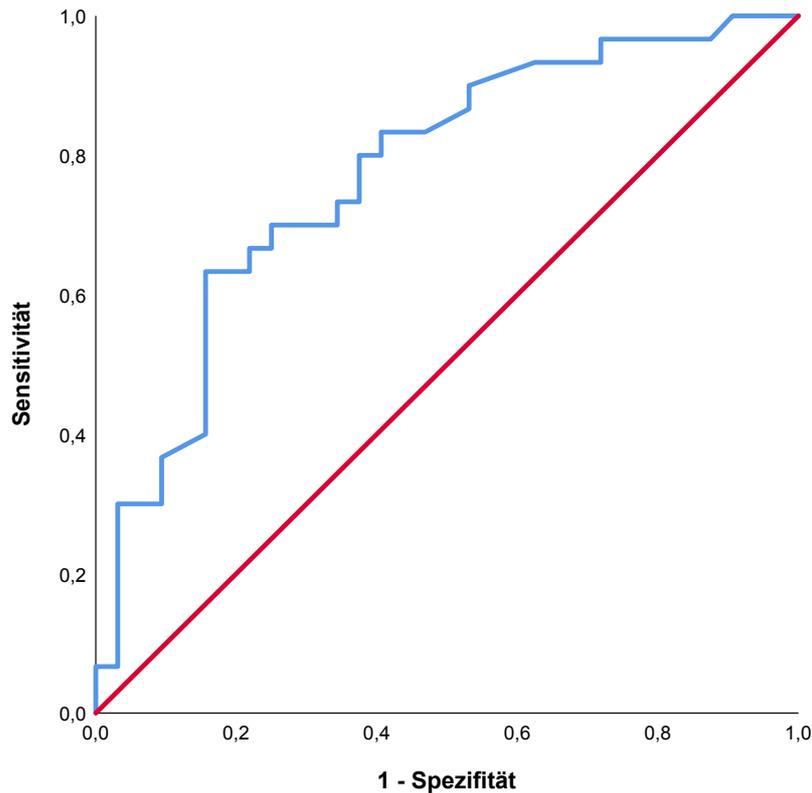
Der aus beiden Durchmessern gebildete Quotient zeigt, dass die Ausdehnung der perifokalen T2-Hyperintensitäten bezogen auf den Durchmesser der KM-Anreicherung bei Patienten mit der Diagnose einer Metastase ( $1,088 \pm 0,574$ ) im Vergleich zu Patienten mit einem GBM ( $0,624 \pm 0,384$ ) signifikant größer war ( $p < 0,001$ ). Abbildung 12 veranschaulicht die Verteilung der Quotienten in den beiden Gruppen. Dabei wird noch einmal der Größenunterschied der beiden Quotienten deutlich. Zudem war die Streuung der Werte in der GBM-Gruppe erheblich größer.



**Abbildung 12: Verteilung der Quotienten beim GBM und den Metastasen**

*Max. Größenausdehnung der T2 Hyperintensität / max. Größenausdehnung der KM-Anreicherung der Infiltrationszone beim GBM (n=32) und dem Ödem bei Metastasen (n=30). Box-Whisker-Blot-Darstellung: Patienten mit GBM: Median 0,47; Interquartilbereich 0,4–0,71, Patienten mit Metastasen: Median 1,0; Interquartilbereich 0,63–1,38 (Mittelwerte: GBM: 0,624 ± 0,384; Metastasen: 1,088 ± 0,574;  $p < 0,001$ )*

Weiter wurde mithilfe der ROC-Analyse überprüft, ob sich der Quotient aus dem maximalen Durchmesser der T2-Hyperintensität und dem maximalen Durchmesser der KM-Anreicherung eignet, um zwischen GBM und Metastasen zu unterscheiden. Mit einer AUC von 0,773 war die Diskriminierungsfähigkeit als akzeptable einzustufen (siehe Abbildung 13). Die AUC zeigte eine signifikante Abweichung von der Nullhypothese (Fläche=0,5;  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 13: ROC-Analyse zur Beurteilung der Diskriminierung zwischen GBM und Metastasen mithilfe des Quotienten**

*Aufgetragen ist die Sensitivität (y-Achse) gegen 1–Spezifität (x-Achse). Die Diagonale gibt den Verlauf der Kurve bei einer fehlenden Diskriminierung wieder.*

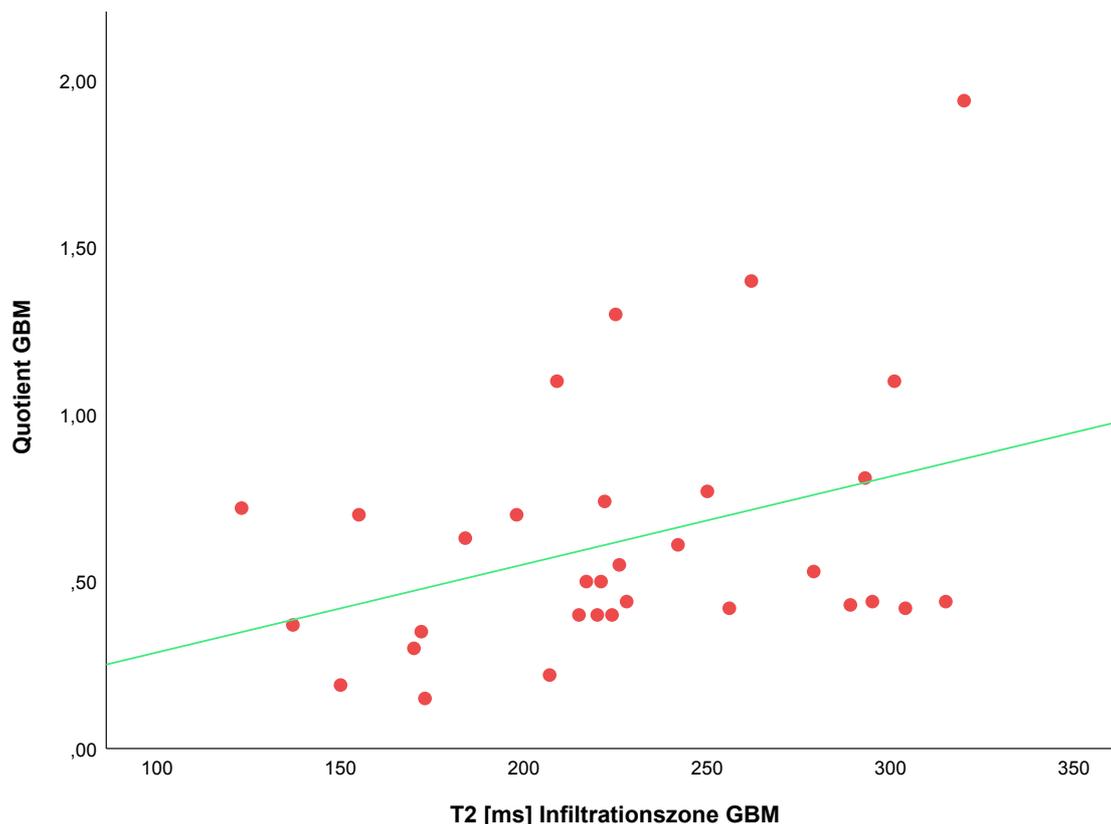
*GBM:  $n=32$ ; Metastasen:  $n=30$ ;  $AUC=0,773$ ;  $p<0,001$ ;  $95\%-KI=0,656-0,890$ .*

### **3.4 Korrelation Quotient GBM vs. T2-Werte innerhalb der Infiltrationszone**

Weiter wurde folgende Forschungsfrage analysiert:

„Korreliert die Größenausdehnung der Infiltrationszone um das GBM mit den errechneten quantitativen T2-Relaxationszeiten dieses Areals?“

Bei den GBM-Patienten bestand eine schwache lineare Beziehung zwischen den errechneten mittleren T2-Werten der perifokalen Signalveränderung und der Größenausdehnung der Infiltrationszone ( $r=0,368$ ,  $p=0,0384$ ; Abbildung 14).



**Abbildung 14: Korrelationsanalyse in der GBM-Gruppe.**

Quotient (max. Durchmesser T2-Hyperintensität / max. Durchmesser der KM-Anreicherung) versus T2-Werte [ms] der Infiltrationszone (n=32). Die grüne Linie veranschaulicht  $r=1$  bei perfekter Linearität. Die roten Punkte stellen die Beziehung zwischen den Variablen  $x$  und  $y$  dar. Mit einem errechneten Korrelationskoeffizienten von  $r=0,368$  ( $p=0,0384$ ) bestand eine schwache lineare Beziehung.

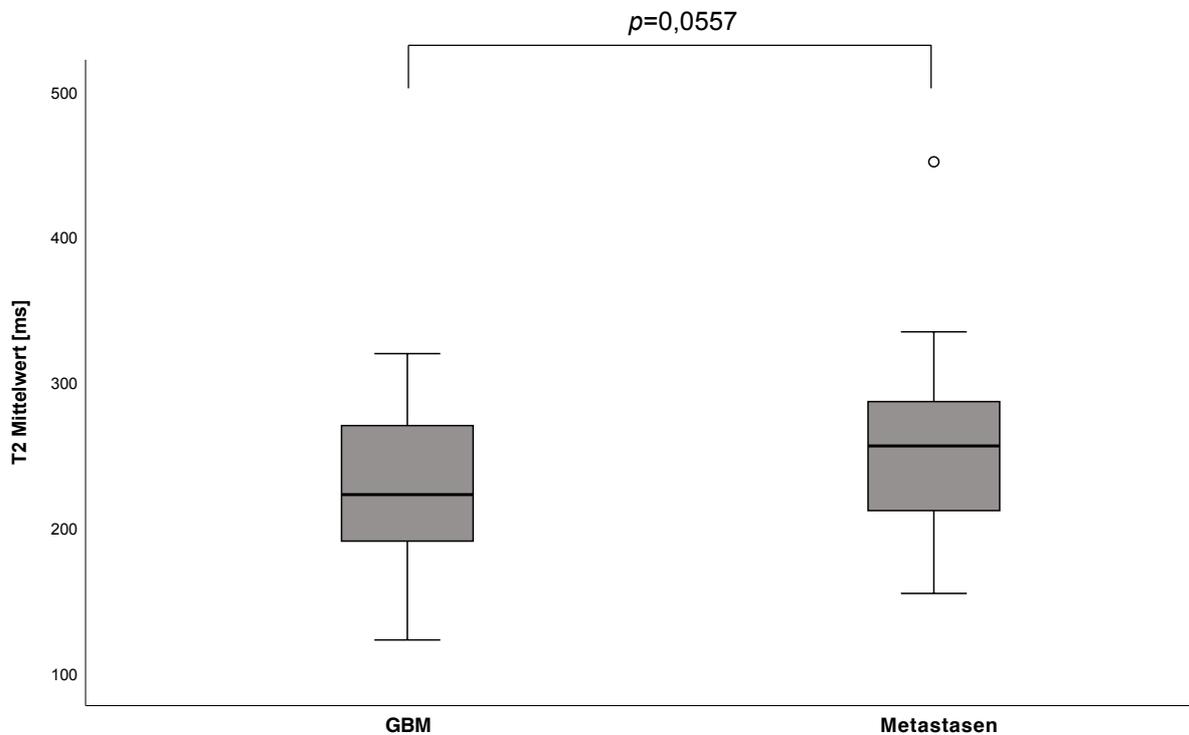
### 3.5 T2-Mittelwerte von Infiltrationszone und Ödem

In diesem Abschnitt soll folgende Forschungsfrage beantwortet werden:

„Unterscheiden sich die mittleren T2-Werte der gesamten Infiltrationszone von denen des gesamten vasogenen Ödems?“

Die Analyse der T2-Mittelwerte ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Ödem bei Patienten mit Metastasen und der Infiltrationszone der GBM-Patienten ( $p=0,0557$ ) (Abbildung 15). Der mittlere T2-Wert des perifokalen vasogenen Ödems der

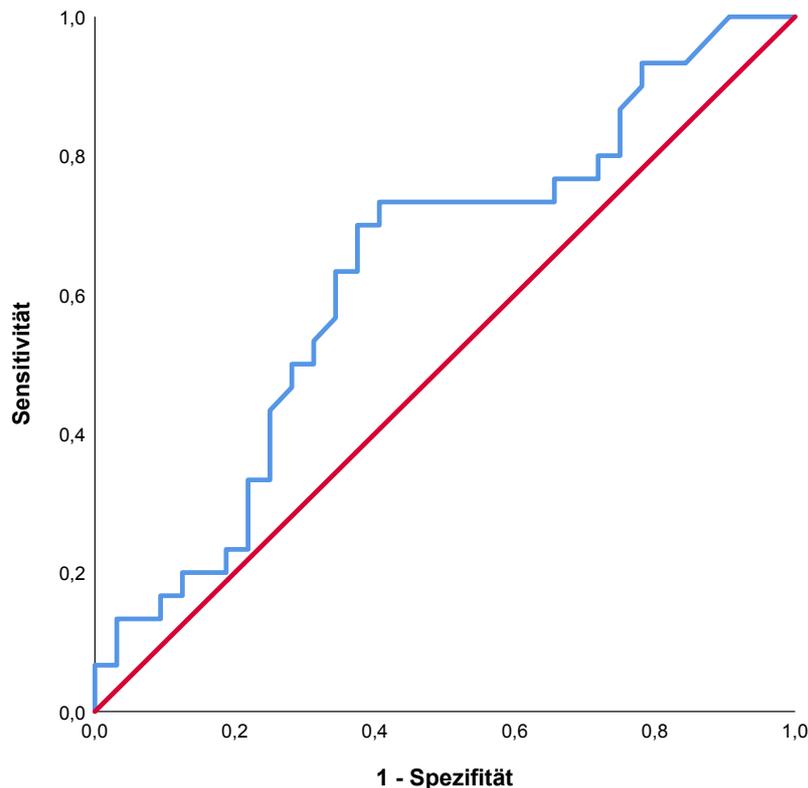
Metastasen betrug  $256 \pm 60$  ms [Spannbreite: 155–452 ms]; in der Infiltrationszone des GBM lag der mittlere Wert bei  $228 \pm 54$  ms [Spannbreite: 123–320 ms].



**Abbildung 15: Verteilung der T2-Mittelwerte [ms] der perifokalen Hyperintensitäten bei Patienten mit GBM und Metastasen**

*Box-Whisker-Blot-Darstellung: Patienten mit GBM (n=32): Median 223 ms; Interquartilbereich 194–266 ms, Patienten mit Metastasen (n=30): Median 257 ms; Interquartilbereich 216–286 ms (Mittelwert: GBM:  $228 \pm 54$  ms; Metastasen:  $256 \pm 60$  ms;  $p=0,0557$ )*

Die ROC-Analyse in Abbildung 16 belegt mit einer AUC von 0,631 die mangelhafte Fähigkeit der mittleren T2-Werte zwischen den perifokalen Hyperintensitäten bei Patienten mit GBM und Metastasen zu diskriminieren. Die AUC weicht nicht signifikant von 0,5 ab. ( $p=0,0771$ )



**Abbildung 16: ROC-Analyse zur Beurteilung der Diskriminierung zwischen der gesamten Infiltrationszone des GBM und dem Ödem der Metastasen mithilfe der T2-Mittelwerte**

*Aufgetragen ist die Sensitivität (y-Achse) gegen 1–Spezifität (x-Achse). Die Diagonale gibt den Verlauf der Kurve bei einer fehlenden Diskriminierung wieder.*

*GBM:  $n=32$ ; Metastasen:  $n=30$ ;  $AUC=0,631$ ;  $p=0,0771$ ;  $95\%-KI=0,490-0,771$ .*

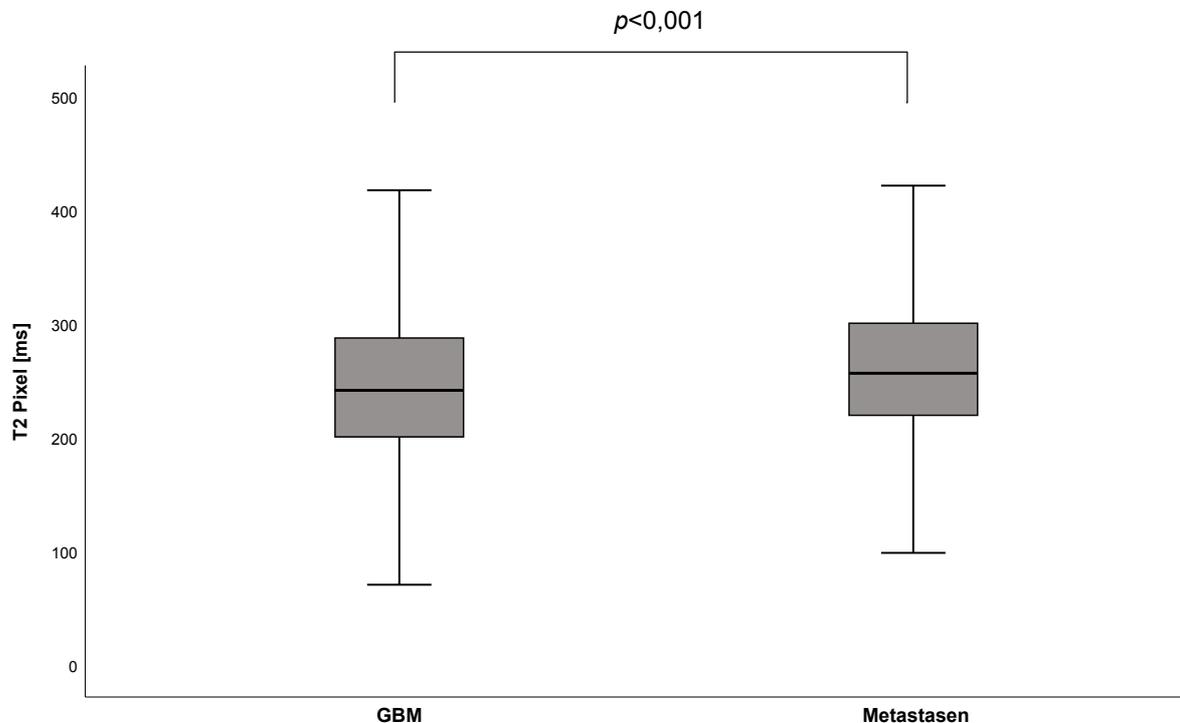
### 3.6 Pixelweise Analyse von Infiltrationszone und Ödem

In diesem Abschnitt soll folgende Forschungsfrage beantwortet werden:

„Ergeben sich durch das pixelweise Auslesen der T2-Zeiten Hinweise auf eine unterschiedliche Zusammensetzung der Infiltrationszone des GBM und des vasogenen Ödems der Metastasen?“

Die pixelweise Analyse der gesamten T2-Hyperintensitäten von GBM und Metastasen ergab signifikante Unterschiede ( $p<0,001$ ; Abbildung 17).

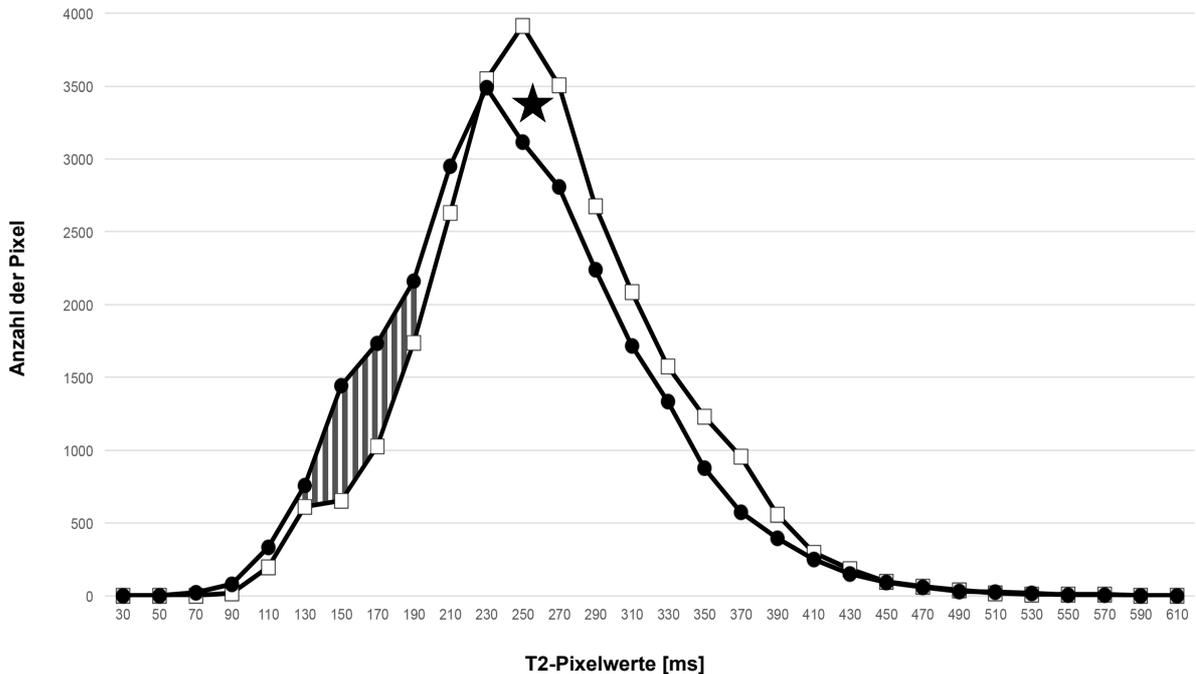
Die 26678 Pixel-T2-Werte der Infiltrationszone um GBM ergaben einen Mittelwert von  $247 \pm 68$  ms (Spannbreite: 70–582 ms); bei den 27652 T2-Pixelwerten innerhalb des Ödems der Metastasen betrug der Mittelwert  $262 \pm 66$  ms (Spannbreite 73–798 ms).



**Abbildung 17: Pixelweise Analyse der perifokalen T2 Hyperintensitäten [ms] bei Patienten mit GBM und Metastasen**

*Box-Whisker-Plot-Darstellung: Patienten mit GBM (n=32): Median 242 ms; Interquartilbereich 201–288 ms, Patienten mit Metastasen (n=30): Median 257 ms; Interquartilbereich 220–301 ms (Mittelwerte: GBM:  $247 \pm 68$  ms; Metastasen:  $262 \pm 66$  ms;  $p < 0,001$ ).*

Die Histogramm-Darstellung in Abbildung 18 veranschaulicht die Verteilung der errechneten T2-Pixel innerhalb der Infiltrationszone des GBM und des Ödems der Metastasen. Innerhalb der Infiltrationszone waren Pixel mit niedrigen T2-Werten (125–180 ms) häufiger. Im vasogenen Ödem kamen dagegen Pixel mit höheren T2-Werten öfter vor (230–300 ms).



**Abbildung 18: Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung (Histogramm) der T2-Pixelwerte [ms] in der Infiltrationszone des GBM und im Ödem der Metastasen**

*(Erstellung der Grafik in Zusammenarbeit mit PD Dr. Edzard Wiener unter Verwendung von XLSTAT Version 2011.3.01 (Addinsoft SARL, New York, New York)).*

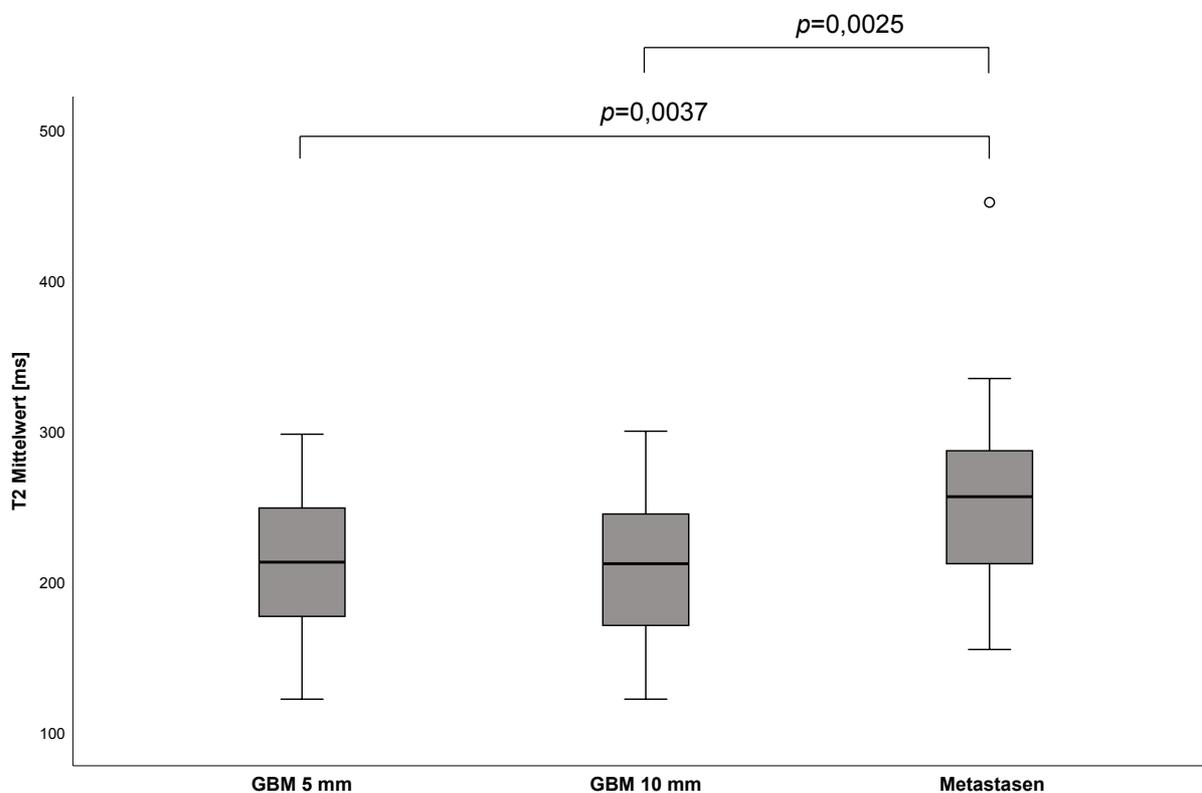
*Aufgetragen sind die Anzahl der Pixel (y-Achse) gegen die T2-Pixelwerte [ms] (x-Achse). Schraffierte Fläche: vermehrtes Auftreten von Pixeln mit niedrigen T2-Werten (125–180 ms) innerhalb der Infiltrationszone von GBM (schwarze Kreise); Stern: vermehrtes Auftreten von Pixeln mit höheren T2-Werten (230–300 ms) im vasogenen Ödem der Metastasen (helle Quadrate).*

### 3.7 T2-Werte der Nahfeld-ROIs im Vergleich zum vasogenen Ödem der Metastasen

In diesem Abschnitt soll folgende Forschungsfrage beantwortet werden:

„Können durch eine direkte Messung von T2-Zeiten in unmittelbarer Nähe zu einem KM-anreichernden GBM Differenzen zu den T2-Werten im vasogenen Ödem der Metastase festgestellt werden?“

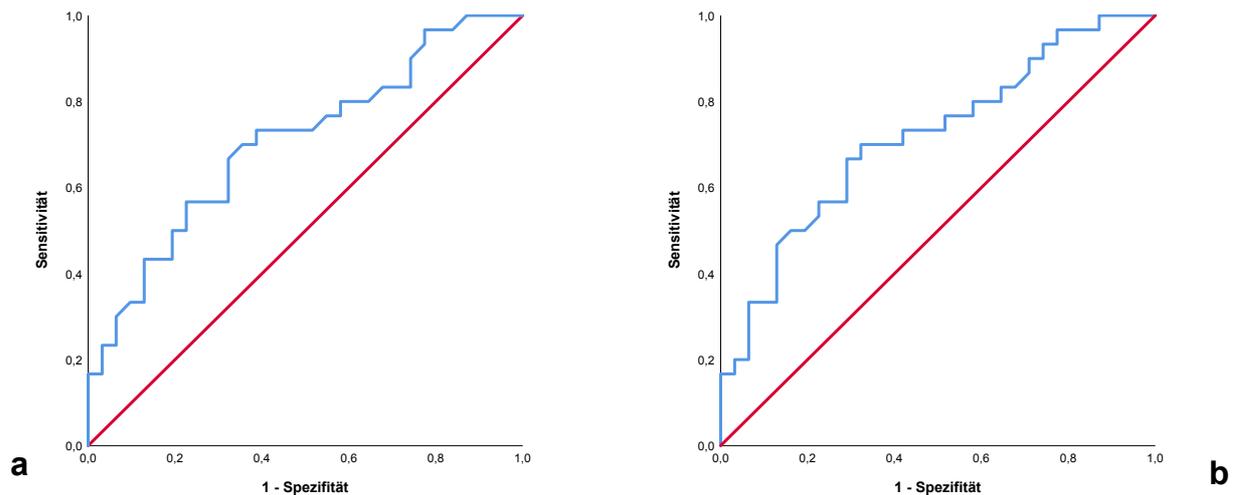
Dazu wurden die T2-Werte der Infiltrationszone im Abstand von 5 mm und 10 mm des KM-anreichernden GBM (Nahfeld-ROIs) mit den T2-Werten des vasogenen Ödems der Metastasen verglichen (Abbildung 19). Der T2-Mittelwert der vasogenen Ödeme betrug  $256 \pm 60$  ms (155–452 ms); dagegen wies die 10-mm-ROI der Infiltrationszone einen T2-Mittelwert von  $211 \pm 49$  ms (122–300 ms) auf. Dieser Unterschied war mit einem  $p=0,0025$  signifikant. Auch die T2-Mittelwerte in der 5-mm-ROI der Infiltrationszone ( $213 \pm 49$  ms; Spannweite 122–298 ms) lagen signifikant niedriger als beim vasogenen Ödem ( $p=0,0037$ ). Ein GBM-Fall konnte aufgrund ungünstiger Lokalisation und Infiltration ins Ventrikel-System für diese Analyse nicht berücksichtigt werden.



**Abbildung 19: Verteilung der mittleren T2-Werte [ms] - Nahfeld-ROIs (5 mm, 10 mm) der GBM-Infiltrationszone vs. Ödem der Metastasen**

*Box-Whisker-Plot-Darstellung: Patienten mit GBM 5 mm (n=31): Median 214 ms; Interquartilbereich 183–249 ms, Patienten mit GBM 10 mm (n=31): Median 216 ms; Interquartilbereich 177–245 ms, Patienten mit Metastasen (n=30): Median 257 ms; Interquartilbereich 216–286 ms (Mittelwerte: GBM 5 mm:  $213 \pm 49$  ms,  $p=0,0037$ ; GBM 10 mm:  $211 \pm 49$  ms,  $p=0,0025$ ; Metastasen:  $256 \pm 60$  ms).*

Die ROC-Kurven in Abbildung 20 belegen, dass bei Nutzung der Nahfeld-ROIs beim GBM eine Unterscheidung zum vasogenen Ödem bei Metastasen durch den mittleren T2-Wert möglich ist (10-mm-Nahfeld-ROI: AUC=0,716,  $p=0,0038$ ; 5-mm-Nahfeld-ROI: AUC=0,705,  $p=0,0059$ ).



**Abbildung 20: ROC-Analysen zur Beurteilung der Diskriminierung zwischen den Nahfeld-Infiltrationszonen des GBM und dem Ödem der Metastasen mithilfe der T2-Mittelwerte**

*Aufgetragen ist die Sensitivität (y-Achse) gegen 1-Spezifität (x-Achse). Die Diagonale gibt den Verlauf der Kurven bei einer fehlenden Diskriminierung wieder.*

*5-mm-ROI (a):  $n=31$ , AUC=0,705,  $p=0,0059$ , 95%-KI=0,575–0,836; 10-mm-ROI (b):  $n=31$ , AUC=0,716,  $p=0,0038$ , 95%-KI=0,587–0,844; Metastasen:  $n=30$ .*

## 4 Diskussion

Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Verwendbarkeit von quantitativen T2-Werten für eine Differenzierung zwischen nicht KM-anreichernder Tumorinfiltration und Begleitödem innerhalb der perifokalen Infiltrationszone des GBM. Zu diesem Zweck wurde die perifokale Infiltrationszone des GBM mit dem vasogenen Ödem bei Hirnmetastasen verglichen. Die zusammengefassten Ergebnisse der Arbeit werden nachfolgend diskutiert:

- Bezogen auf die Größe der KM-anreichernden Läsion weisen Hirnmetastasen ausgedehntere perifokale T2-Signalveränderungen auf als das GBM ( $p < 0,001$ ).
- Die Ausdehnung der perifokalen T2-Hyperintensität beim GBM steht in einem schwachen linearen Zusammenhang ( $r = 0,368$ ) mit den mittleren T2-Werten innerhalb der Infiltrationszone.
- Die T2-Mittelwerte sind im Ödem der Metastase und in der gesamten Infiltrationszone beim GBM nicht signifikant verschieden ( $p = 0,0557$ ).
- Die pixelweise Analyse der T2-Zeiten kann signifikante Unterschiede zwischen der Infiltrationszone und dem vasogenen Begleitödem aufdecken ( $p < 0,001$ ).
- Im Vergleich zum vasogenen Ödem der Metastase sind die T2-Werte innerhalb der Areale unmittelbar um das KM-anreichernde GBM signifikant erniedrigt (5 mm:  $p = 0,0037$ ; 10 mm:  $p = 0,0025$ )

### 4.1 Genauigkeit der T2-Messungen

Die errechneten T2-Werte innerhalb der gesunden weißen Substanz lagen zwischen 75 und 100 ms, mit einem mittleren T2-Wert von 89,5 ms. Dieses Ergebnis spiegelt die in der Literatur angegebene Spannbreite von 61–100 ms wider und demonstriert die Genauigkeit der vorliegenden T2-Messungen.<sup>66</sup>

## 4.2 Größenausdehnung der T2-Hyperintensitäten (Quotient) GBM vs. Metastasen

*Baris et al.* untersuchten in einer aktuellen Studie, ob das Verhältnis zwischen peritumoralem Ödemvolumen und KM-anreicherndem Tumolvolumen (Mass-Edema-Index) zur Differentialdiagnose von metastatischen und primären Gehirntumoren beitragen kann.<sup>54</sup> Auch *Hakyemez et al.* analysierten den Quotienten aus der Ausdehnung peritumoraler Signalveränderungen und dem Tumolvolumen bei Metastasen und hochgradigen Gliomen.<sup>59</sup> Laut den Ergebnissen beider Studien kann die Bestimmung des Mass-Edema-Index signifikant zur Differentialdiagnose der Hirnmetastasierung bei Verdacht auf einen primären Hirntumor beitragen. Damit könnte dieser Index in Zukunft ein hilfreiches Instrument zur differentialdiagnostischen Abgrenzung einer Metastase von einem primären Hirntumor wie dem GBM sein.<sup>54,59</sup>

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Aussage, dass perifokale T2-Signalveränderungen in Bezug zur Größe der KM-anreichernden Läsion bei Metastasen eine größere Ausdehnung aufweisen als beim GBM.<sup>58</sup> Laut ROC-Analyse kann der errechnete Quotient verwendet werden, um zwischen GBM und Hirnmetastase bzw. Infiltrationszone und Ödem zu unterscheiden, was die schwierige differentialdiagnostische Abgrenzung eines GBM von einer solitären Metastase erleichtern könnte.

Weiter lassen die Daten von *Radbruch et al.* vermuten, dass beim GBM in vielen Fällen dem T1-Progress eine Größenzunahme der T2-Hyperintensität vorangeht. Der T2-Progress (nach RANO) stellt möglicherweise einen intermediären Schritt von einem stabilen Zustand zu einem T1-Progress dar. Die Autoren schlussfolgern, dass perifokale T2-Signalveränderungen bei der Verlaufskontrolle höhergradiger Gliome regelmäßig Berücksichtigung finden sollten.<sup>50</sup> Die vorliegenden Befunde unterstützen diese Forderung. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass auch andere Umstände zu einer Zunahme der Ausdehnung der perifokalen T2-Signalveränderungen führen können und damit einen Tumorprogress imitieren. Jede Erhöhung des Wasser- und Blutvolumens im Gewebe, sowie ein Verlust der Gewebetextur des Gehirns, (z.B. durch eine Gliose) kann den T2-Hyperintensitätsbereich erweitern.<sup>60</sup> Eine Quantifizierung der T2-Zeiten könnte zusätzliche Informationen über die Zusammensetzung dieser Areale liefern.

### **4.3 Korrelation des Quotienten und der T2-Werte bei GBM-Patienten**

Wasser und damit auch Ödeme weisen naturgemäß längere T2-Zeiten auf als gesundes Hirnparenchym und Tumorgewebe.<sup>67,68</sup> Daher müssten innerhalb des Ödems von Metastasen höhere T2-Relaxationszeiten messbar sein als in der infiltrativ durchwanderten T2-Hyperintensität um ein GBM (s.u.). Zudem stellt sich die Frage ob beim GBM der errechnete Quotient Hinweise über die Zusammensetzung der Infiltrationszone liefern kann. GBM-Fälle mit einem vergleichsweise hohen Quotienten, ähnlich einer Metastasierung, könnten eine erhöhte Komponente an perifokalem Begleitödem aufweisen. Dies müsste sich dann in längeren T2-Zeiten widerspiegeln. Demgegenüber könnte ein niedriger Quotient für die Dominanz der infiltrativen Komponente sprechen, was zu kürzeren T2-Zeiten, ähnlich denen von Tumorgewebe, führen müsste. In der vorliegenden Analyse konnte zwar eine signifikant von 0 abweichende Korrelation aufgezeigt werden, allerdings verdeutlicht der errechnete Korrelationskoeffizient von 0,368 einen nur schwachen linearen Zusammenhang zwischen der Größenausdehnung und den T2-Relaxationszeiten der perifokalen Infiltrationszone. Folglich lässt die Größenausdehnung der perifokalen T2-Signalveränderungen in diesem Patientenkollektiv keine Rückschlüsse auf die Malignität innerhalb dieser Bereiche zu. Dieses Resultat passt zu den Befunden von *Crawford et al.*, die bei unbehandelten GBM-Patienten keine Verbindung zwischen der Größenausdehnung der perifokalen T2-Hyperintensitäten und dem Überleben fanden.<sup>69</sup>

### **4.4 Vergleich der mittleren T2-Werte der Infiltrationszone beim GBM und dem vasogenen Ödem der Metastasen**

Aktuell besteht ein wachsender Bedarf nach klinisch praktikablen Möglichkeiten zur Untersuchung von Patienten mit hochmalignen Gliomen. Ideal wäre eine nicht-invasive Methode, die die histologischen Merkmale des malignen Gewebes widerspiegelt. Laut verschiedener Studien liefert die Messung von quantitativen T2-Werten Informationen über die mit hochgradigen Gliomen einhergehenden Gewebeveränderungen.<sup>53,56,60,70,71</sup> Diese Informationen könnten helfen die Diagnostik und Behandlungsplanung zu individualisieren. Die meisten Studien beschäftigten sich mit der Frage, ob das quantitative T2-Mapping dem konventionellen MRT beim Erkennen des

Tumorfortschritts in der Nachbeobachtung des behandelten GBM überlegen ist.<sup>53,60,72-74</sup> Laut *Ellingson et al.* können gemittelte T2-Relaxationszeiten (im Bereich der gesamten T2-Signalerhöhung um GBM) hilfreich für die Einschätzung der Prognose von Patienten mit rezidivierendem GBM unter Bevacizumab-Therapie sein. Die Autoren konnten zeigen, dass quantitative T2-Messungen sowohl für das progressionsfreie Überleben, als auch für das Gesamtüberleben der Patienten prädiktiv waren.<sup>72</sup>

In der vorliegenden Studie wurde die Tumordinfiltrationszone mit dem vorwiegend vasogenen Ödem bei Hirnmetastasen verglichen, um das Ausmaß und Verhalten einer Infiltration um das GBM beurteilen zu können. Bei dem Vergleich der T2-Mittelwerte aus der Infiltrationszone des GBM und dem Ödem der Metastase konnten keine signifikanten Unterschiede detektiert werden. Auch *Hattingen et al.*, die versuchten die drei Subvolumina KM-anreichernder Tumor, nicht KM-anreichernder Tumor und Begleitödem zu unterscheiden, fanden in den visuell nach konventionellen T2-Bildern differenzierten Teilvolumina keine signifikanten Unterschiede im mittleren T2-Wert.<sup>60</sup> Ein Grund für die fehlende Differenzierung könnten Inhomogenitäten im Bereich der GBM-Infiltrationszone sein. Die perifokale Infiltrationszone kann aus einer Mischung aus Gliose, Nekrose, Begleitödem und festem Tumorgewebe bestehen, deren T2-Relaxationszeit der eines Ödems einer Metastase entspricht. Bei der Nutzung der T2-Mittelwerte wurden möglicherweise lokal bestehende Unterschiede zwischen der Infiltrationszone und dem vasogenen Ödem überdeckt. Die ROC-Analyse bestätigte, dass bei einem Einschluss der gesamten T2-Hyperintensitäten der mittlere T2-Wert nicht zur Differentialdiagnose zwischen Infiltrationszone des GBM und des vasogenen Ödems von Metastasen geeignet ist.

#### **4.5 Vergleich der T2-Pixelwerte der Infiltrationszone beim GBM und dem vasogenen Ödem der Metastasen**

Das pixelweise Auslesen der T2-Werte ermöglichte eine genauere Analyse und ergab einen signifikanten Unterschied bei den perifokalen T2-Signalveränderungen zwischen GBM und Metastasen. Dabei präsentierten sich die Box-Whisker-Plots sehr ähnlich, das auf die hohe Anzahl der T2-Pixelwerte zurückzuführen ist (26678 Pixel T2-Werte der Infiltrationszone vs. 27652 T2-Pixelwerte des vasogenen Ödems). Mittels Histogramm-Analysen konnten Verläufe von Häufigkeitsverteilungen dargestellt

werden, die präzisere Informationen über die mikroskopische Zusammensetzung der perifokalen Signalveränderungen lieferten.

*Ellingson et al.* definierten für T2-Relaxationszeiten Schwellenwerte für nicht KM-anreichernde Gliomzell-Infiltrationen zwischen 125 und 250 ms. Danach sprechen Werte unter 125 ms für gesunde weiße Substanz und Werte über 250 ms für ein perifokales Begleitödem.<sup>53</sup> Die vorliegenden T2-Mittelwerte des gesunden Hirnparenchyms ( $89,5 \pm 5,7$  ms) und des vasogenen Ödems von Metastasen ( $256 \pm 60$  ms) bestätigen die Einteilung von *Ellingson et al.* Insbesondere die erhöhte Anzahl errechneter T2-Pixel im Bereich von 125–180 ms innerhalb der Infiltrationszone des GBM fallen genau in den von *Ellingson et al.* definierten Bereich für nicht KM-anreichernde Tumorinfiltrationen.<sup>53</sup>

Die pixelweise Analyse der gesamten T2-Signalveränderungen um ein GBM bzw. um Metastasen lässt anders als die Analyse der T2-Mittelwerte eine Unterscheidung zwischen Infiltrationszone und vasogenem Ödem zu. Damit könnte das pixelweise Auslesen von T2-Werten, zusätzlich zu den RANO-Kriterien (Berücksichtigung einer Größenzunahme), diagnostische und therapeutische Entscheidungen erleichtern. Während eines T2-Progresses ließe sich mit dieser Methode möglicherweise besser zwischen nicht KM-anreicherndem Tumor und unspezifischem Begleitödem unterscheiden. Vermutlich stellen die signifikant erniedrigten Pixelwerte innerhalb der Infiltrationszone des GBM vereinzelte Tumorzellakkumulationen dar. Es stellt sich daher die Frage nach der Lokalisation dieser Zellen.

#### **4.6 Vergleich der T2-Werte des vasogenen Ödems der Metastasen vs. der Nahfeld-ROIs der Infiltrationszone**

Es gibt Hinweise auf eine vermehrte Tumorzellakkumulation im unmittelbaren Nahfeld um das GBM. *Yamahara et al.* verglichen in einer Studie sieben Autopsiegehirne von GBM-Patienten mit MRT-Bildern innerhalb des Zeitraums von einem Monat vor dem Tod. Die Tumorzellen waren innerhalb der perifokalen T2-Hyperintensität und darüber hinaus lokalisiert. Die Autoren unterteilten das Areal nach der Dichte der Tumorzellinfiltration in drei Zonen (A–C), wobei die A-Zone die höchste Dichte an Tumorzellen besaß (100-60%). Die A-Zone befand sich innerhalb der ersten 10 mm vom KM-anreichernden Tumor entfernt.<sup>75</sup> Auch andere Studien fanden ein deutliches

und teils sogar erhöhtes Tumorzellaufkommen innerhalb der perifokalen T2-Signalerhöhung um das GBM.<sup>76,77</sup> *Oh et al.* dokumentierten im Vergleich zum Ödem von Metastasen signifikant erniedrigte T2-Mittelwerte unmittelbar um KM-anreichernde Gliome.<sup>56</sup> Die Ergebnisse der 5- und 10-mm-Nahfeld-Analyse stimmten mit den Ergebnissen von *Oh et al.* überein. Laut ROC-Analyse der T2-Mittelwerte war es möglich zwischen der 5- bzw. 10-mm-Nahfeld-Infiltrationszone beim GBM und dem Ödem bei Metastasen zu diskriminieren. Auch *Oh et al.* schlussfolgerten, dass das T2-Mapping dazu beitragen könnte, ein rein vasogenes Ödem von infiltrativem Tumor zu unterscheiden.<sup>56</sup> *Blystad et al.* fanden ebenfalls, dass das quantitative T2-Mapping Gewebeveränderungen im peritumoralen Bereich aufzeigt, die auf herkömmlichen MRT-Bildern nicht sichtbar sind. In der Infiltrationszone unmittelbar (10 mm) um den KM-anreichernden Teil des GBM traten niedrigere T2-Werte und ein heterogenes Muster der Relaxationszeiten auf.<sup>70</sup> Diese Inhomogenität und die erniedrigten T2-Zeiten könnten auf eine erhöhte Akkumulation infiltrierender Gliomzellen zurückzuführen sein.<sup>70</sup>

#### 4.7 Limitationen

Zu den potentiell limitierenden Faktoren der vorliegenden Analyse zählt die Auswahl von Metastasen als Vergleichsgruppe. Zwar sind zerebrale Metastasen laut aktueller neurochirurgischer und neuropathologischer Richtlinien durch eine gliale Pseudokapsel begrenzt,<sup>36</sup> dennoch existieren Daten, die die Existenz infiltrierender Tumorzellen vermuten lassen. Primär betroffen ist der Bereich  $\leq 1$  mm um die KM-anreichernde Läsion.<sup>78,79</sup> Auch bei Hirnmetastasen treten Lokalrezidive auf, die auf eine Infiltration des umliegenden, gesunden Hirngewebes hindeuten. Bei einer kompletten Resektion einer Einzelmetastase mit einem Sicherheitsabstand beträgt die Lokalrezidivrate aber nur 10–14 % und das Langzeitüberleben oftmals  $\geq 24$  Monate.<sup>28</sup> Es sei nochmals darauf hinzuweisen, dass mehr als die Hälfte der Patienten nicht an den Folgen der Hirnmetastasierung, sondern an den Folgen der systemischen Tumorprogression verstirbt.<sup>31,32</sup> Diese Daten deuten darauf hin, dass Hirnmetastasen mittels herkömmlicher Operationstechnik größtenteils entfernt werden und ein diffus infiltratives Wachstum nicht die Regel ist, was für die Existenz eines vorwiegend vasogenen Ödems spricht. Auch in einer prospektiven Biopsiestudie mit zwölf Patienten wurde

keine Infiltration außerhalb der Resektionsgrenzen nach einer Gross Total Resection (GTR) beobachtet.<sup>35</sup> Dagegen bleiben beim GBM nach einer Operation immer mikroskopische Tumorreste zurück, die als schnell nachwachsende Lokalrezidive die Lebenserwartung der Patienten limitieren.<sup>80</sup>

Eine weitere potentielle Limitation der vorliegenden Studie ist das manuelle Einzeichnen der ROIs, wodurch untersucherabhängige Abweichungen entstehen können. Ausgenommen von dieser Limitation ist die 5 -und 10 mm Analyse um GBM, da hier ein automatisiertes Vorgehen mittels der Software Amira zur Anwendung kam (siehe Abschnitt 2.4.6). Die Evaluation der Intraobserver-Variabilität ergab eine starke Übereinstimmung der T2-Auswertungen zu zwei Zeitpunkten. Dieser Befund spricht gegen eine Abhängigkeit des Untersuchungsverfahrens (manuelle Markierung der ROIs) von der momentanen Einschätzung des Untersuchers. Trotz präziser Vorgehensweise mittels Koregistrierung und Fusion relevanter Sequenzen, sollte in Folgestudien auch die Interobserver-Variabilität des vorgestellten Verfahrens berücksichtigt werden.

Neben der Messung von 51 Patienten an einem 1.5 T Gerät, wurden 11 Auswertungen (5 GBM-Fälle und 6 Metastasen-Fälle) an einem Gerät mit einer Magnetfeldstärke von 3 T vorgenommen. Dies könnte ebenfalls eine potentielle Einschränkung darstellen. Es konnte allerdings aufgezeigt werden, dass im Gegensatz zu den T1-Relaxationszeiten die transversale Relaxationszeit T2 weitgehend unabhängig von der Hauptmagnetfeldstärke ist. Die in unterschiedlichen Geweben durchgeführten quantitativen Messungen zeigten keine signifikanten Differenzen der T2 Relaxationszeiten bei 1.5 T und 3 T.<sup>81-83</sup> Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit vorliegenden Analysen innerhalb der radiologisch gesund erscheinenden weißen Substanz.

Als weitere Einschränkung dieser Arbeit kann das Fehlen eines histopathologischen Korrelats zu den direkten T2-Relaxometriemessungen diskutiert werden. Die Infiltrationszone um das GBM kann, wie bereits erwähnt, durch eine hohe Inhomogenität gekennzeichnet sein. Anhand der vorliegenden Daten kann daher nicht abschließend geklärt werden, ob die signifikant erniedrigten Pixel innerhalb der Infiltrationszone und die kürzeren mittleren T2-Relaxationszeiten in den Nahfeldzonen tatsächliche nicht-KM-anreichernde Tumordinfiltrate darstellen.

## 4.8 Schlussfolgerung

Die Quantifizierung peritumoraler Hyperintensitäten durch T2-Mapping hat sich in der vorliegenden Arbeit als vielversprechender Ansatz zur Differenzierung zwischen Infiltrationszone und vasogenem Ödem erwiesen. Besonders die pixelweise Analyse von T2-Werten könnte sich als Methode zur Unterscheidung peritumoraler Gewebeveränderungen beim GBM und bei Metastasen, sowie zur Differenzierung zwischen nicht KM-anreichernden Infiltraten und Ödemen innerhalb der Infiltrationszone von GBM eignen. Die Nahfeld-Untersuchungen der T2-Werte mittels Amira stellen einen ersten Ansatz zur automatisierten ROI-Analyse von T2 Signalveränderungen um GBM dar und könnten in Folgestudien auf weitere Zonen ausdehnt, sowie auf Ebene der Pixel fortgeführt werden. Innerhalb der Infiltrationszone von GBM könnten Gewebeveränderungen, im Sinne von erniedrigten T2-Pixelwerten, präziser lokalisiert und analysiert werden.

Der quantitative Ansatz, bei dem die T2-Relaxationszeiten als absolute Zahlen in ms gemessen und in grau hinterlegten oder farbcodierten T2-Maps dargestellt werden, stellt die objektivste Methode zur Bestimmung des Bildkontrastes von Hirngewebe in T2-gewichteten oder FLAIR-Bildern dar. Das T2-Mapping bietet daher im Vergleich zur konventionellen Bildgebung einen zusätzlichen Nutzen. Bezugnehmend auf die RANO-Kriterien sollte folglich, neben der Berücksichtigung einer Größenzunahme der T2-Hyperintensitäten, eine regelmäßige Quantifizierung der T2-Relaxationszeiten zur Therapie- und Verlaufsbeurteilung des GBM erfolgen.

Insbesondere durch die Anwendung komplexer Software (Amira) zur Koregistrierung relevanter Sequenzen, sowie bei der automatisierten Vorgehensweise im Falle der Nahfeldanalysen, sind die in der vorliegenden Studie vorgestellten T2-Mapping Analysen aufwendig. Für die Implementierung in den klinischen Alltag ist daher eine begleitende Evaluation der Durchführbarkeit empfehlenswert.

Das T2-Mapping stellt eine nicht-invasive Methode dar, die erste Hinweise auf eine Infiltration von Gliomzellen in das umgebende Gewebe liefert. In Zukunft sind weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven erforderlich, um die Ergebnisse aus T2-Mapping-Analysen mit Biopsien aus der Infiltrationszone und dem vasogenen Umgebungsödem zu korrelieren. Sollten sich die vorliegenden Ergebnisse durch pathologische Korrelate bestätigen, könnten Informationen aus T2-Mapping-Analysen

helfen das therapeutische Vorgehen mittels Operation und Strahlentherapie an die individuellen Bedürfnisse des Patienten anzupassen.

## Literaturverzeichnis

1. Henson, J. W. Treatment of Glioblastoma Multiforme: A New Standard. *Arch. Neurol.* **63**, 337–341 (2006).
2. Norden, A. D. & Wen, P. Y. Glioma therapy in adults. *The Neurologist* **12**, 279–292 (2006).
3. Kleihues, P., Louis, D. N., Scheithauer, B. W., Rorke, L. B., Reifenberger, G., Burger, P. C. & Cavenee, W. K. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **61**, 215–225–229 (2002).
4. Schlegel, U. *Neuroonkologie*. (Georg Thieme Verlag, 2003).
5. Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., Scheithauer, B. W. & Kleihues, P. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **114**, 97–109 (2007).
6. Claes, A., Idema, A. J. & Wesseling, P. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **114**, 443–458 (2007).
7. Legler, J. M., Ries, L. A., Smith, M. A., Warren, J. L., Heineman, E. F., Kaplan, R. S. & Linet, M. S. Cancer surveillance series [corrected]: brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality. *J. Natl. Cancer Inst.* **91**, 1382–1390 (1999).
8. Lacroix, M., Abi-Said, D., Fournay, D. R., Gokaslan, Z. L., Shi, W., DeMonte, F., Lang, F. F., McCutcheon, I. E., Hassenbusch, S. J., Holland, E., Hess, K., Michael, C., Miller, D. & Sawaya, R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J. Neurosurg.* **95**, 190–198 (2001).
9. Dolecek, T. A., Propp, J. M., Stroup, N. E. & Kruchko, C. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro-Oncol.* **14**, v1–v49 (2012).
10. Stark, A. M., Mehdorn, H. M. & Nabavi, A. Modulare operative Therapie des Glioblastoms. *Onkol.* **18**, 1139–1146 (2012).
11. Mahvash, M., Hugo, H.-H., Maslehaty, H., Mehdorn, H. M. & Stark, A. M. Glioblastoma Multiforme in Children: Report of 13 Cases and Review of the Literature. *Pediatr. Neurol.* **45**, 178–180 (2011).
12. Ohgaki, H. & Kleihues, P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J. Neuropathol. Exp.*

*Neurol.* **64**, 479–489 (2005).

13. Ärzteblatt, D. Ä. G., Redaktion Deutsches. Die Gliome des Erwachsenen. (2010). Available at: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/79090/Die-Gliome-des-Erwachsenen>. (Accessed: 9th August 2018)
14. Stupp, R., Brada, M., Bent, V. D., J, M., Tonn, J.-C. & Pentheroudakis, G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **25**, iii93-iii101 (2014).
15. Tonn, J.-C. *Hirntumoren und spinale Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. (W. Zuckschwerdt Verlag, 2016).
16. Wolburg, H., Noell, S., Fallier-Becker, P., Mack, A. F. & Wolburg-Buchholz, K. The disturbed blood–brain barrier in human glioblastoma. *Mol. Aspects Med.* **33**, 579–589 (2012).
17. Scherer, H. J. A CRITICAL REVIEW: THE PATHOLOGY OF CEREBRAL GLIOMAS. *J. Neurol. Psychiatry* **3**, 147–177 (1940).
18. Giordana, M. T., Bradac, G. B., Pagni, C. A., Marino, S. & Attanasio, A. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis with anaplastic features. *Acta Neurochir. (Wien)* **132**, 154–159 (1995).
19. Laperriere, N., Zuraw, L. & Cairncross, G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother. Oncol.* **64**, 259–273 (2002).
20. Bleehen, N. M. & Stenning, S. P. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br. J. Cancer* **64**, 769–774 (1991).
21. Walker, M. D., Strike, T. A. & Sheline, G. E. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol.* **5**, 1725–1731 (1979).
22. Athanassiou, H., Synodinou, M., Maragoudakis, E., Paraskevoidis, M., Verigos, C., Misailidou, D., Antonadou, D., Saris, G., Beroukas, K. & Karageorgis, P. Randomized Phase II Study of Temozolomide and Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J. Clin. Oncol.* **23**, 2372–2377 (2005).
23. Stupp, R., Hegi, M. E., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Taphoorn, M. J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Allgeier, A., Fisher, B., Belanger, K., Hau, P., Brandes, A. A., Gijtenbeek, J., Marosi, C., Vecht, C. J., Mokhtari, K., Wesseling, P., Villa, S., Eisenhauer, E., Gorlia, T., Weller, M., Lacombe, D., Cairncross, J. G. & Mirimanoff, R.-

- O. 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.* **10**, 459–466 (2009).
24. Wick, W., Osswald, M., Wick, A. & Winkler, F. Treatment of glioblastoma in adults. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **11**, (2018).
25. Sul, J. & Posner, J. B. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Cancer Treat. Res.* **136**, 1–21 (2007).
26. Gil-Gil, M. J., Martinez-Garcia, M., Sierra, A., Conesa, G., del Barco, S., González-Jimenez, S. & Villà, S. Breast cancer brain metastases: a review of the literature and a current multidisciplinary management guideline. *Clin. Transl. Oncol.* **16**, 436–446 (2014).
27. Ärzteblatt, D. Ä. G., Redaktion Deutsches. Interdisziplinäre Therapie von Hirnmetastasen. (2016). Available at: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/179874/Interdisziplinaere-Therapie-von-Hirnmetastasen>. (Accessed: 18th May 2018)
28. Ärzteblatt, D. Ä. G., Redaktion Deutsches. Hirnmetastasen: Stellenwert der chirurgischen Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* (2016). Available at: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/176435/Hirnmetastasen-Stellenwert-der-chirurgischen-Therapie>. (Accessed: 7th November 2018)
29. Fabi, A., Felici, A., Metro, G., Mirri, A., Bria, E., Telera, S., Moscetti, L., Russillo, M., Lanzetta, G., Mansueto, G., Pace, A., Maschio, M., Vidiri, A., Sperduti, I., Cognetti, F. & Carapella, C. M. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *J. Exp. Clin. Cancer Res. CR* **30**, 10 (2011).
30. Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R., Luo, X., Sneed, P. K., Chao, S. T., Weil, R. J., Suh, J., Bhatt, A., Jensen, A. W., Brown, P. D., Shih, H. A., Kirkpatrick, J., Gaspar, L. E., Fiveash, J. B., Chiang, V., Knisely, J. P. S., Sperduto, C. M., Lin, N. & Mehta, M. Effect of Tumor Subtype on Survival and the Graded Prognostic Assessment for Patients With Breast Cancer and Brain Metastases. *Int. J. Radiat. Oncol.* **82**, 2111–2117 (2012).
31. Patel, R. R. & Mehta, M. P. Targeted Therapy for Brain Metastases: Improving the Therapeutic Ratio. *Clin. Cancer Res.* **13**, 1675–1683 (2007).
32. Soffietti, R., Cornu, P., Delattre, J. Y., Grant, R., Graus, F., Grisold, W., Heimans, J., Hildebrand, J., Hoskin, P., Kalljo, M., Krauseneck, P., Marosi, C., Siegal, T. & Vecht,

- C. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur. J. Neurol.* **13**, 674–681 (2006).
33. Patel, A. J., Suki, D., Hatiboglu, M. A., Abouassi, H., Shi, W., Wildrick, D. M., Lang, F. F. & Sawaya, R. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J. Neurosurg.* **113**, 181–189 (2010).
34. Pekmezci, M. & Perry, A. Neuropathology of brain metastases. *Surg. Neurol. Int.* **4**, S245–S255 (2013).
35. Raore, B., Schniederjan, M., Prabhu, R., Brat, D. J., Shu, H.-K. & Olson, J. J. Metastasis Infiltration: An Investigation of the Postoperative Brain–Tumor Interface. *Int. J. Radiat. Oncol.* **81**, 1075–1080 (2011).
36. Siam, L., Bleckmann, A., Chaung, H.-N., Mohr, A., Klemm, F., Barrantes-Freer, A., Blazquez, R., Wolff, H. A., Lüke, F., Rohde, V., Stadelmann, C. & Pukrop, T. The metastatic infiltration at the metastasis/brain parenchyma-interface is very heterogeneous and has a significant impact on survival in a prospective study. *Oncotarget* **6**, 29254–29267 (2015).
37. Kocher, M., Soffietti, R., Abacioglu, U., Villà, S., Fauchon, F., Baumert, B. G., Fariselli, L., Tzuk-Shina, T., Kortmann, R.-D., Carrie, C., Hassel, M. B., Kouri, M., Valeinis, E., van den Berge, D., Collette, S., Collette, L. & Mueller, R.-P. Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J. Clin. Oncol.* **29**, 134–141 (2011).
38. Davis, M. E. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin. J. Oncol. Nurs.* **20**, S2–S8 (2016).
39. Castellano, A., Cirillo, S., Bello, L., Riva, M. & Falini, A. Functional MRI for Surgery of Gliomas. *Curr. Treat. Options Neurol.* **19**, 34 (2017).
40. Hyare, H., Thust, S. & Rees, J. Advanced MRI Techniques in the Monitoring of Treatment of Gliomas. *Curr. Treat. Options Neurol.* **19**, 11 (2017).
41. Langen, K.-J., Tatsch, K., Grosu, A.-L., Jacobs, A. H., Weckesser, M. & Sabri, O. Diagnostics of Cerebral Gliomas With Radiolabeled Amino Acids. *Dtsch. Ärztebl. Int.* **105**, 55–61 (2008).
42. Cheng, X., Li, Y., Xu, Z., Li, D. & Wang, J. A meta-analysis of <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT for detection of recurrent glioma after radiation therapy. *J. Clin. Neurosci.* **18**, 307–312 (2011).
43. Chen, W. Clinical Applications of PET in Brain Tumors. *J. Nucl. Med.* **48**, 1468–

1481 (2007).

44. Stummer, W., Pichlmeier, U., Meinel, T., Wiestler, O. D., Zanella, F. & Reulen, H.-J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* **7**, 392–401 (2006).
45. Deoni, S. C. L. Quantitative Relaxometry of the Brain. *Top. Magn. Reson. Imaging TMRI* **21**, 101–113 (2010).
46. Tang, Y. M., Ngai, S. & Stuckey, S. The Solitary Enhancing Cerebral Lesion: Can FLAIR Aid the Differentiation between Glioma and Metastasis? *Am. J. Neuroradiol.* **27**, 609–611 (2006).
47. Radbruch, A. & Bendszus, M. RANO-Kriterien bei höhergradigen hirneigenen Tumoren. *Radiol. Up2date* **12**, 267–279 (2012).
48. Wen, P. Y., Macdonald, D. R., Reardon, D. A., Cloughesy, T. F., Sorensen, A. G., Galanis, E., Degroot, J., Wick, W., Gilbert, M. R., Lassman, A. B., Tsien, C., Mikkelsen, T., Wong, E. T., Chamberlain, M. C., Stupp, R., Lamborn, K. R., Vogelbaum, M. A., van den Bent, M. J. & Chang, S. M. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 1963–1972 (2010).
49. Norden, A. D., Young, G. S., Setayesh, K., Muzikansky, A., Klufas, R., Ross, G. L., Ciampa, A. S., Ebbeling, L. G., Levy, B., Drappatz, J., Kesari, S. & Wen, P. Y. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* **70**, 779–787 (2008).
50. Radbruch, A., Lutz, K., Wiestler, B., Bäumer, P., Heiland, S., Wick, W. & Bendszus, M. Relevance of T2 signal changes in the assessment of progression of glioblastoma according to the Response Assessment in Neurooncology criteria. *Neuro-Oncol.* **14**, 222–229 (2012).
51. West, J., Blystad, I., Engström, M., Warntjes, J. B. M. & Lundberg, P. Application of Quantitative MRI for Brain Tissue Segmentation at 1.5 T and 3.0 T Field Strengths. *PLoS ONE* **8**, (2013).
52. Hattingen, E., Jurcoane, A., Daneshvar, K., Pilatus, U., Mittelbronn, M., Steinbach, J. P. & Bähr, O. Quantitative T2 mapping of recurrent glioblastoma under bevacizumab improves monitoring for non-enhancing tumor progression and predicts overall survival. *Neuro-Oncol.* **15**, 1395–1404 (2013).
53. Ellingson, B. M., Lai, A., Nguyen, H. N., Nghiemphu, P. L., Pope, W. B. &

- Cloughesy, T. F. Quantification of Nonenhancing Tumor Burden in Gliomas Using Effective T2 Maps Derived from Dual-Echo Turbo Spin-Echo MRI. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **21**, 4373–4383 (2015).
54. Baris, M. M., Celik, A. O., Gezer, N. S. & Ada, E. Role of mass effect, tumor volume and peritumoral edema volume in the differential diagnosis of primary brain tumor and metastasis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **148**, 67–71 (2016).
55. Jinnouchi, T., Shibata, S., Fukushima, M. & Mori, K. [Ultrastructure of capillary permeability in human brain tumor--Part 6: Metastatic brain tumor with brain edema]. *No Shinkei Geka.* **16**, 563–568 (1988).
56. Oh, J., Cha, S., Aiken, A. H., Han, E. T., Crane, J. C., Stainsby, J. A., Wright, G. A., Dillon, W. P. & Nelson, S. J. Quantitative apparent diffusion coefficients and T2 relaxation times in characterizing contrast enhancing brain tumors and regions of peritumoral edema. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* **21**, 701–708 (2005).
57. Cha, S., Lupo, J. M., Chen, M.-H., Lamborn, K. R., McDermott, M. W., Berger, M. S., Nelson, S. J. & Dillon, W. P. Differentiation of Glioblastoma Multiforme and Single Brain Metastasis by Peak Height and Percentage of Signal Intensity Recovery Derived from Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging. *Am. J. Neuroradiol.* **28**, 1078–1084 (2007).
58. Zhou, C., Yang, Z., Yao, Z., Yin, B., Pan, J., Yu, Y., Zhu, W., Hua, W. & Mao, Y. Segmentation of peritumoral oedema offers a valuable radiological feature of cerebral metastasis. *Br. J. Radiol.* **89**, 20151054 (2016).
59. Hakyemez, B., Erdogan, C., Gokalp, G., Dusak, A. & Parlak, M. Solitary metastases and high-grade gliomas: radiological differentiation by morphometric analysis and perfusion-weighted MRI. *Clin. Radiol.* **65**, 15–20 (2010).
60. Hattingen, E., Jurcoane, A., Daneshvar, K., Pilatus, U., Mittelbronn, M., Steinbach, J. P. & Bähr, O. Quantitative T2 mapping of recurrent glioblastoma under bevacizumab improves monitoring for non-enhancing tumor progression and predicts overall survival. *Neuro-Oncol.* **15**, 1395–1404 (2013).
61. Baeßler, B., Schaarschmidt, F., Stehning, C., Schnackenburg, B., Maintz, D. & Bunck, A. C. A systematic evaluation of three different cardiac T2-mapping sequences at 1.5 and 3T in healthy volunteers. *Eur. J. Radiol.* **84**, 2161–2170 (2015).
62. Giri, S., Chung, Y.-C., Merchant, A., Mihai, G., Rajagopalan, S., Raman, S. V. & Simonetti, O. P. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **11**, 56 (2009).

63. Hilden, J. The Area under the ROC Curve and Its Competitors. *Med. Decis. Making* **11**, 95–101 (1991).
64. Hajian-Tilaki, K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Casp. J. Intern. Med.* **4**, 627–635 (2013).
65. Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. (Routledge, 2013).
66. Fletcher, L. M., Barsotti, J. B. & Hornak, J. P. A multispectral analysis of brain tissues. *Magn. Reson. Med.* **29**, 623–630 (1993).
67. Eis, M., Els, T. & Hoehn-Berlage, M. High resolution quantitative relaxation and diffusion MRI of three different experimental brain tumors in rat. *Magn. Reson. Med.* **34**, 835–844 (1995).
68. Schad, L. R., Brix, G., Zuna, I., Härle, W., Lorenz, W. J. & Semmler, W. Multiexponential proton spin-spin relaxation in MR imaging of human brain tumors. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **13**, 577–587 (1989).
69. Crawford, F. W., Khayal, I. S., McGue, C., Saraswathy, S., Pirzkall, A., Cha, S., Lamborn, K. R., Chang, S. M., Berger, M. S. & Nelson, S. J. Relationship of pre-surgery metabolic and physiological MR imaging parameters to survival for patients with untreated GBM. *J. Neurooncol.* **91**, 337–351 (2009).
70. Blystad, I., Warntjes, J. B. M., Smedby, Ö., Lundberg, P., Larsson, E.-M. & Tisell, A. Quantitative MRI for analysis of peritumoral edema in malignant gliomas. *PLoS One* **12**, e0177135 (2017).
71. Badve, C., Yu, A., Dastmalchian, S., Rogers, M., Ma, D., Jiang, Y., Margevicius, S., Pahwa, S., Lu, Z., Schluchter, M., Sunshine, J., Griswold, M., Sloan, A. & Gulani, V. Magnetic Resonance Fingerprinting of Adult Brain Tumors: Initial Experience. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **38**, 492–499 (2017).
72. Ellingson, B. M., Cloughesy, T. F., Lai, A., Nghiemphu, P. L., Lalezari, S., Zaw, T., Motevalibashinaeini, K., Mischel, P. S. & Pope, W. B. Quantification of edema reduction using differential quantitative T2 (DQT2) relaxometry mapping in recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *J. Neurooncol.* **106**, 111–119 (2012).
73. Ellingson, B. M., Wen, P. Y., van den Bent, M. J. & Cloughesy, T. F. Pros and cons of current brain tumor imaging. *Neuro-Oncol.* **16 Suppl 7**, vii2-11 (2014).
74. Hattingen, E., Jurcoane, A., Nelles, M., Müller, A., Nöth, U., Mädler, B., Mürtz, P., Deichmann, R. & Schild, H. H. Quantitative MR Imaging of Brain Tissue and Brain Pathologies. *Clin. Neuroradiol.* **25 Suppl 2**, 219–224 (2015).

75. Yamahara, T., Numa, Y., Oishi, T., Kawaguchi, T., Seno, T., Asai, A. & Kawamoto, K. Morphological and flow cytometric analysis of cell infiltration in glioblastoma: a comparison of autopsy brain and neuroimaging. *Brain Tumor Pathol.* **27**, 81–87 (2010).
76. Eidel, O., Burth, S., Neumann, J.-O., Kieslich, P. J., Sahm, F., Jungk, C., Kickingereeder, P., Bickelhaupt, S., Mundiyanapurath, S., Bäumer, P., Wick, W., Schlemmer, H.-P., Kiening, K., Unterberg, A., Bendszus, M. & Radbruch, A. Tumor Infiltration in Enhancing and Non-Enhancing Parts of Glioblastoma: A Correlation with Histopathology. *PLOS ONE* **12**, e0169292 (2017).
77. Barajas, R. F., Phillips, J. J., Parvataneni, R., Molinaro, A., Essock-Burns, E., Bourne, G., Parsa, A. T., Aghi, M. K., McDermott, M. W., Berger, M. S., Cha, S., Chang, S. M. & Nelson, S. J. Regional variation in histopathologic features of tumor specimens from treatment-naive glioblastoma correlates with anatomic and physiologic MR Imaging. *Neuro-Oncol.* **14**, 942–954 (2012).
78. Baumert, B. G., Rutten, I., Dehing-Oberije, C., Twijnstra, A., Dirx, M. J. M., Debougnoux-Huppertz, R. M. T. L., Lambin, P. & Kubat, B. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol.* **66**, 187–194 (2006).
79. Berghoff, A. S., Rajky, O., Winkler, F., Bartsch, R., Furtner, J., Hainfellner, J. A., Goodman, S. L., Weller, M., Schittenhelm, J. & Preusser, M. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro-Oncol.* **15**, 1664–1672 (2013).
80. Scherer, E. & Sack, H. *Strahlentherapie: Radiologische Onkologie*. (Springer-Verlag, 2013).
81. Soher, B. J., Dale, B. M. & Merkle, E. M. A review of MR physics: 3T versus 1.5T. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* **15**, 277–290, v (2007).
82. Stanisiz, G. J., Odrobina, E. E., Pun, J., Escaravage, M., Graham, S. J., Bronskill, M. J. & Henkelman, R. M. T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. *Magn. Reson. Med.* **54**, 507–512 (2005).
83. Bottomley, P. A., Foster, T. H., Argersinger, R. E. & Pfeifer, L. M. A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1–100 MHz: Dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age. *Med. Phys.* **11**, 425–448 (1984).

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Martin Johannes Engelhardt (geb. Lamb), versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse der perifokalen Infiltrationszone des Glioblastoma multiforme (GBM) im Vergleich zum Umgebungsödem von Metastasen mittels T2-Mapping“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Curriculum Vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

## Danksagung

Zunächst bedanke ich mich bei allen Patienten und ihren Angehörigen, die sich, trotz schwerer Erkrankung, im Vorfeld der Untersuchung mit der Verwendung ihrer Daten für wissenschaftliche Zwecke einverstanden erklärten. Bedanken möchte ich mich zudem bei Herrn Professor Blüthgen, der mich maßgeblich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützte.

Meinen Dank richte ich an meine Familie. Ich danke vor allem meiner Frau Lilian für ihre wertvolle Unterstützung, ihr aufmunterndes Gemüt und ihre Geduld in der Erziehung unseres Sohnes. Meinem Sohn Balthasar Emil danke ich für jeden Moment seiner Anwesenheit. Sie ist von unschätzbarem Wert. Durch seine kindlichen Augen sehe ich die Welt jeden Tag aus einer vollkommen anderen und unbeschwerten Perspektive. Ich freue mich, dass ich für Dich da sein darf.

Meinen Schwiegereltern Bettina und Götz danke ich für ihre ständige Bereitschaft den weiten und zeitaufwendigen Weg nach Berlin auf sich zu nehmen, um unserer kleinen Familie zur Seite zu stehen.

Martin Johannes Engelhardt