

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Maintz

MRT-Follow-up des Astrozytoms: Automatisierte Koregistrierung und Farbkodierung von FLAIR- Sequenzen zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Anne Nobis
aus Heinsberg

promoviert am 21. November 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. J. Borggreffe
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. M. I. Ruge

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Univ. Prof. Dr. med. Jan Borggreffe hat das fertige Manuskript korrigiert.

Herr Dr. Simon Lennartz hat an dem im Peer Review Journal veröffentlichten Paper zur Arbeit wesentlich mitgewirkt, mich bei der Doktorarbeit beraten und das fertige Manuskript korrigiert.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

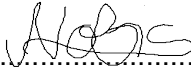
Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die in dieser Arbeit angegebenen Untersuchungen sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Lennartz und Prof. Borggreffe (s.o.) von mir selbst ausgeführt worden.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 01.12.2021

Unterschrift: 

¹Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Borggrefe, meinem Doktorvater, für die Betreuung bei dieser Arbeit, die vielfältige Ideengebung sowie für den konstruktiven Austausch bei der wissenschaftlichen Zusammenarbeit.

Darüber hinaus möchte ich einen großen Dank an Herrn Dr. Lennartz aussprechen, der mich stets mit einem kompetenten Rat bei den regelmäßigen Gesprächen auf fachlicher und persönlicher Ebene unterstützte.

Für meine Eltern und alle,
die mich in den letzten Jahren unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
2.1 Systematik und Epidemiologie von Astrozytomen	10
2.1.1. Histologie	11
2.1.2. IDH-Mutationsstatus	12
2.1.3. Ätiologie	14
2.2 Klinik	15
2.2.1. Tumorassoziierte Epilepsie	16
2.2.2. Therapie der Epilepsie	17
2.2.3. Standards der Gliomtherapie	18
2.3 Bildgebung von Astrozytomen mittels Magnetresonanztomographie	19
2.3.1. Aufbau eines Magnetresonanztomographen	20
2.3.2. Grundlagen der MRT	22
2.3.3. MRT-Sequenzen	24
2.4 Bildgebende Verlaufsbeurteilung von Gliomen mittels RANO-Kriterien	25
2.5 Virtuelle Koregistrierung und Farbkodierung longitudinaler MRT-Daten	29
2.5.1. LoBI – Longitudinal Brain Imaging	30
2.6 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	32
3. MATERIAL UND METHODEN	34
3.1 Patientenerfassung	34
3.2 Einschlusskriterien	34
3.3 Ausschlusskriterien	34
3.4 Bilderfassung	35
3.5 Festlegung der Referenzdiagnose	36
3.6 Subgruppenanalyse von Patienten mit Krankheitsprogression	37

3.7	Auswertung der Folgeuntersuchung	37
3.8	Auswertung der Folgeuntersuchung mit und ohne automatisierte Koregistrierung	38
3.9	Statistische Auswertung	38
4.	ERGEBNISSE	40
4.1	Patienten	40
4.2	Ergebnisse der Auswertung der Folgeuntersuchung	41
5.	DISKUSSION	45
6.	LITERATURVERZEICHNIS	50
7.	ANHANG	56
7.1	Abbildungsverzeichnis	56
7.2	Tabellenverzeichnis	57
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	58

Abkürzungsverzeichnis

AC: Automated Co-Registration/ Automatisierte Koregistrierung

CVR: Conventional reading/ konventionelles Leseverfahren

CR: Complete response/ Vollremission

CT: Computertomographie

D2HG: D-Enantiomer des 2-Hydroxyglutarat

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

HF: Hochfrequenz

ICC: Intraklassen-Korrelationskoeffizient

IDH: Isocitrat-Dehydrogenase

KPS: Karnofsky Performance Status

LoBI: Longitudinal Brain Imaging

MGMT: O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase

MRT/MR: Magnetresonanztomographie

MRS: Magnetresonanzspektroskopie

MS: Multiple Sklerose

PACS: Picture Archiving and Communication System

PD: Progressive disease/ Krankheitsprogression

PR: Partial response/ Teilremission

PROPELLER: Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction

RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology

SD: Stable disease/ stabiles Krankheitsstadium

WHO: World Health Organisation/ Weltgesundheitsorganisation

ZNS: Zentralnervensystem

1. Zusammenfassung

Das Projekt „MRT-Follow-up des Astrozytoms: Automatisierte Koregistrierung und Farbkodierung von FLAIR-Sequenzen zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit“ ist eine retrospektive klinische Studie, in welcher die radiologische Standarduntersuchung mittels Picture Archiving and Communication System (PACS) mit einer vollautomatischen, farbkodierten Koregistrierungs-Untersuchungsmethode verglichen wurde.

Die Hypothese des Projektes war, dass die Untersuchung mittels automatisierter Koregistrierung (AC) gegenüber der konventionellen PACS-basierten Untersuchung (CVR; konventionelles Leseverfahren) Vorteile hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit, Genauigkeit und Lesezeit bringen wird. Diese Hypothese wurde in Anlehnung an die Studie von Zopfs et al.: “Follow-up MRI in multiple sclerosis patients [...]” formuliert, bei der sich mit der gleichen Software für Koregistrierung eine erhöhte diagnostische Genauigkeit sowie eine verkürzte Lesezeit herausstellte.¹

Um dies zu untersuchen wurden die diagnostische Sicherheit, die benötigte Lesezeit, sowie die diagnostische Genauigkeit innerhalb der longitudinalen Beurteilung von FLAIR-Sequenzen (Fluid Attenuated Inversion Recovery) mit und ohne AC bei Patienten mit low- und high-grade Astrozytomen verglichen. Dafür wurden 47 aufeinanderfolgende MRT-Paare von 41 Patienten mit neuropathologisch bestätigtem Astrozytom untersucht. Dazu haben drei Radiologen unterschiedlichen Erfahrungsniveaus unabhängig voneinander zunächst eine konventionelle, PACS-basierte Untersuchung aller 47 Folgestudienpaare und nach einer sechswöchigen Latenzzeit eine erneute Untersuchung mit einer speziellen Software für die AC durchgeführt. Die Leser sollten für jeden Fall das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit einer Tumorprogression ermitteln und die diagnostische Sicherheit auf einer 5-Punkte-Likert-Skala angeben. Die dabei benötigte Lesezeit wurde währenddessen von einem Gutachter erfasst.

Es zeigte sich eine signifikant höhere Gesamtsensitivität (0,86 vs. 0,75; $p < 0,05$) und diagnostische Genauigkeit (0,84 vs. 0,73; $p < 0,05$) für das Erkennen nicht signalangehobener Tumorprogression bei Gebrauch der AC im Vergleich zum CVR. Darüber hinaus gab es einen starken Trend zu einer höheren Spezifität bei Gebrauch der AC, jedoch ohne statistische Signifikanz (0,83 vs. 0,71; $p < 0,08$). Die Sensitivität für eine eindeutige Krankheitsprogression war zwischen beiden Ansätzen vergleichbar (AC: 0,94, CVR: 0,92), während sie bei marginaler Krankheitsprogression im AC (AC: 0,78, CVR: 0,58, $p < 0,05$) signifikant höher war. Die Gesamtzeit für die Beurteilung von Studienpaaren, die eine vergleichbare Anwendungsladezeit impliziert, war vergleichbar (AC: $38,1 \pm 16,8$ s, CVR: $36,0 \pm 18,9$ s; $p = 0,25$). Daraus lässt sich ableiten, dass im Vergleich zum CVR die AC den Vergleich der FLAIR-Signalhyperintensität beim MRT-Follow-up von Astrozytompatienten verbessert. Dies

ermöglicht eine deutlich höhere diagnostische Genauigkeit, insbesondere bei subtilem Krankheitsverlauf bei vergleichbarer Lesezeit.

2. Einleitung

2.1 Systematik und Epidemiologie von Astrozytomen

Hirn- sowie andere Tumore des Zentralnervensystems (ZNS) stellen etwa 4 % der neu diagnostizierten Krebserkrankungen in den USA dar.² Diese Tumore sind komplex und weisen mehr als 100 verschiedene histologische Entitäten auf.³ Die in dieser Arbeit untersuchten Astrozytome gehören zu den Gliomen, die die häufigsten primären Hirntumore darstellen und ca. 81 % der malignen intrazerebralen Tumore ausmachen. Sie entstehen aus Glia- oder Vorläuferzellen. Obwohl sie relativ selten sind, verursachen Hirntumore eine signifikante Morbidität und Mortalität.⁴

Gliome lassen sich in astrozytische, oligodendrozytische oder eine Mischform der beiden vorgenannten Entitäten subklassifizieren und werden nach der International Classification of Diseases for Oncology und der der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingestuft.⁵ Gemäß WHO werden Tumoren des ZNS auf Basis molekularer Parameter sowie der Histologie in vier verschiedene Grade (I - IV) eingeteilt. Dadurch ist ein Konzept zur systematischen Klassifizierung von Hirntumoren entstanden, bei dem jeder Tumor aufgrund seiner Eigenschaften einem bestimmten WHO-Grad zugeordnet werden kann.³

In der 2007 veröffentlichten WHO-Klassifikation der ZNS-Tumore wurden alle Tumore mit einem astrozytischen Phänotyp getrennt von denen mit einem oligodendroglialen Phänotyp gruppiert, unabhängig davon, ob die verschiedenen astrozytischen Tumore klinisch ähnlich oder ungleich waren.⁵ In der 2016 veröffentlichten WHO-Klassifikation der Tumore des ZNS werden dagegen die diffusen astrozytischen und oligodendroglialen Tumoren erstmalig aufgrund ihres diffus infiltrativen Wachstumsmusters im Gehirnparenchym in einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst.³

Die in verschiedenen Studien aufgeführten Inzidenzraten von Gliomen variieren stark. Die Gesamtinzidenzraten (angepasst an die nationale Population der jeweiligen Studie) für alle Gliome liegen zwischen 4,67 und 5,73 pro 100 000 Personen. Die altersbedingte Inzidenz des Glioblastoms, der häufigste und tödlichste Gliom-Subtyp bei Erwachsenen, liegt zwischen 0,59 und 3,69 pro 100 000 Personen.^{4,6} Die Inzidenz von Hirntumoren steigt mit zunehmendem Alter, wobei low-grade Astrozytome überwiegend bei jüngeren Erwachsenen auftreten und eine tendenziell langsamere Wachstumsrate aufweisen. Das high-grade Astrozytom hingegen betrifft v. a. Personen mittleren Alters und wächst in der Regel schneller.^{7,8}

Je höher der festgelegte WHO-Grad des Tumors ist, desto geringer ist die prognostizierte Überlebenszeit der Patienten. Das pilozytische Astrozytom (Grad I) weist dementsprechend das höchste relative Überleben auf. Erwachsene (> 20 Jahre) weisen eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 92,7 % auf. Das Glioblastom bei über 20-jährigen Patienten

hat dagegen das geringste Gesamtüberleben, lediglich 22,8 % der Patienten überleben 5 Jahre nach Diagnosestellung.²

2.1.1. Histologie

Für ein adäquates Therapiemanagement bei intrazerebralen Tumoren ist eine korrekte morphologische Definition der Läsion erforderlich. Die histologische Untersuchung basiert u. a., wie auch in anderen Bereichen der diagnostischen Pathologie, auf der Untersuchung von Paraffinschnitten des Tumorgewebes.⁹ Um das Tumorgewebe zu gewinnen, ist entweder eine Biopsie oder die direkte Tumorexstirpation erforderlich. Durch die Weiterentwicklung der CT und der MRT können auch sehr kleine Tumoren und andere Läsionen (mit einem Durchmesser von weniger als 5 mm) präzise lokalisiert und Gewebeproben von Stellen entnommen werden, die für eine offene Operation nicht zugänglich sind.¹⁰

Die Qualität und Quantität des bioptischen Materials ist ausschlaggebend für eine suffiziente histopathologische Untersuchung. So kann das Vorliegen von ausschließlich solidem, sehr zellreichem Tumorgewebe die Unterscheidung von einem diffusen und einem umschrieben wachsenden Gliom erschweren. Anhaltspunkte für ein infiltratives Wachstumsmuster von Hirntumoren sind einerseits der mikroskopische Hinweis von Tumorzellakkumulationen im subpialen oder perivaskulären Gebiet, residualem ZNS-Gewebe zwischen den Tumorzellen, ein Zelldichtegradient im Bereich der Infiltrationszone, sowie die Ausbildung von Sekundärstrukturen wie perineuronalen Satellitosen. Andererseits können residuale axonale Fortsätze zwischen den Tumorzellen durch eine immunhistochemische Färbung für Neurofilamentproteine weitere Anhaltspunkte für ein infiltratives Tumorstadium liefern. Darüber hinaus können die Infiltrations- bzw. Randzonen diffuser Gliome sehr zellarm sein und nur milde Atypien aufweisen, sodass die Detektion vereinzelter Tumorzellen inmitten residualem ZNS-Gewebes nur mithilfe immunhistochemischer Zusatzuntersuchungen gelingt.¹¹

Die neue WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems 2016 und die Empfehlungen des „Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy – Not Officially WHO“ (cIMPACT-NOW-Konsortium) stellen die aktuellen histopathologischen Diagnostikrichtlinien zusammen.^{3,12}

Histopathologische Kriterien für das Grading von Tumoren wurden bereits in der 2007 veröffentlichten WHO-Klassifikation formuliert. Dazu zählen u.a. die Zellkernpleomorphie, eine erhöhte Mitoserate, Tumornekrosen und Endothelproliferation bzw. pathologische Gefäße.⁵ Diese Klassifikation wurde unter Einbezug weiterer Kriterien wie bspw. molekulare Biomarker aktualisiert.³ Zu diesen immunhistochemischen Markern gehören Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) 1 und 2, α -Thalasämie/Mental Retardation Syndrom X-linked-

Mutationen, Telomerase-Reverse-Transkriptase-Promotor-Mutationen, 1p/19q-Kodeletionen und die O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) Promotor-Methylierung, die alle prognostische und prädiktive Werte aufweisen.¹³

2.1.2. IDH-Mutationsstatus

Eine der wichtigsten Entdeckungen, die die molekulare Klassifizierung von Gliomen deutlich vorangebracht hat, war die Identifizierung von IDH-Genmutationen als neue sog. Hot-Spot-Mutationen. Sie werden hauptsächlich in WHO-Tumoren der Klasse II-III nachgewiesen.¹⁴ Besonders bei diesen Tumorentitäten wurde unter Einbeziehung des IDH-Mutationsstatus eine größere Umstrukturierung der Klassifikation vorgenommen. Das Vorliegen einer IDH-Mutation bzw. des IDH-Wildtyps erlaubt dadurch die Einteilung in eine bestimmte Unterkategorie des diffusen Astrozytoms bzw. des oligodendroglialen Tumors.³

IDH-Mutationen sind Veränderungen im genetischen Material, welche für das Enzym IDH1 (zytoplasmatische Isoform) oder IDH2 (mitochondriale Isoform) kodieren. Es kommt zur Aminosäure-Substitution an der aktiven Enzymstelle, welche tiefgreifende Veränderungen in der Zelle hervorruft und so zu einer neuartigen Aktivität des Enzyms führt. Die Mutation bewirkt eine Umwandlung von α -Ketoglutarat (produziert durch das Wildtyp-Enzym) in das D-Enantiomer des 2-Hydroxyglutarat (D2HG), welches sich in den Tumorzellen ansammelt (siehe Abb. 1). D2HG soll sich darüber hinaus auf den zellulären Metabolismus wie die Biosynthese von Glutamat und Nicotinamidadenindinukleotid (NAD) auswirken. Weiterhin beeinflusst D2HG die biologische Funktion der Prolyl-Hydroxylase (PHD2), wobei die Veränderungen des Hypoxie-Sensorweges unklar bleiben. D2HG wird als sogenanntem Onko-Metaboliten eine krebsfördernde Wirkung zugeschrieben und soll als Haupttreiber der Gliomgenese fungieren.¹⁴⁻¹⁶

In einer Exom-Sequenzierungsstudie zum Glioblastom wurde erstmalig über IDH1-Mutationen berichtet. Diese traten überwiegend bei diffusen Gliomen mit maligner Entartungstendenz zu anaplastischen Gliomen (WHO-Grad III) oder zu Glioblastomen (WHO-Grad IV) auf.¹⁷ Diese sich aus low-grade Vorläufertumoren entwickelnden Glioblastome werden als sog. sekundäre Glioblastome bezeichnet. Im Gegensatz dazu weisen primäre Glioblastome häufig keine IDH-Mutation auf.¹¹ Im weiteren Verlauf wurde eine hohe Inzidenz von IDH1-Mutationen für diffuse Astrozytome, Oligoastrozytome sowie Oligodendrogliome entdeckt.¹⁸⁻²⁰

Im Vergleich zu IDH1-Mutationen sind IDH2-Mutationen deutlich seltener, dennoch treten sie bei den gleichen Gruppen von Hirntumoren auf. IDH1-Mutationen vom Typ R132H machen mehr als 90 % aller IDH1-Mutationen im Gliom aus.²¹ Dies hat die Entwicklung eines mutationsspezifischen Antikörpers zur Bestimmung des IDH1-Status in der neuropathologischen Diagnostik stark vorangetrieben.²² IDH1- und IDH2-Mutationen weisen

eine enorm hohe Spezifität für das diffuse Astrozytom, Oligoastrozytom und Oligodendrogliom auf, was dazu führte, dass sich die IDH-Immunhistochemie zu einem wichtigen Bestandteil der Differentialdiagnose von Gliomen entwickelte.²³

Die Kodeletion der Chromosomen 1p und 19q, eine andere molekulare Veränderung, welche immer mit der IDH-Mutation assoziiert ist, wird in die Klassifizierung von diffusen Gliomen einbezogen.²⁴ Die Kombination des IDH- und 1p/19q-Kodeletionsstatus ermöglicht es, drei verschiedene molekulare Untergruppen zu unterscheiden: 1. IDH-mutierte, 1p/19q-kodeletierte Gliome (entspricht Oligodendrogliomen der Grade II und III); 2. IDH-mutierte, 1p/19q nicht kodeletierte Gliome (entspricht Astrozytomen der Grade II und III und sekundären Glioblastomen) und 3. IDH Wildtyp-Gliome (primäre Glioblastome und eine Minderheit von diffusen Astrozytomen der Grade II und III).²⁵ Durch die prognostische Stratifizierung anhand dieser molekularen Untergruppen erhält man biologisch homogenere und enger definierte diagnostische Einheiten als bei früheren Klassifikationen, was wiederum eine höhere diagnostische Sicherheit sowie ein verbessertes Patientenmanagement und die genauere Bestimmung von Prognose und Behandlungserfolg verspricht.^{3,26}

Darüber hinaus wurde die Relevanz von IDH1-Mutationen als günstiger prognostischer Marker in mehreren Studien nachgewiesen.²⁷ IDH-mutierte, 1p/19q-kodeletierte Gliome beherbergen die bessere Prognose, mit einem höheren medianen Überleben sowohl für den Grad II als auch für den Grad III. IDH-mutierte, nicht kodeletierte Gliome haben eine verhältnismäßig niedrigere mediane Überlebenszeit für Grad II und Grad III. Die Unterklasse der IDH-Wildtyp-Gliome hat die schlechteste Prognose und nähert sich dem medianen Überleben des Glioblastoms.^{24,28} Diese signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Lebenserwartung in Abhängigkeit des Mutationsstatus untermauern die Wichtigkeit der Tumormarker-Analyse.

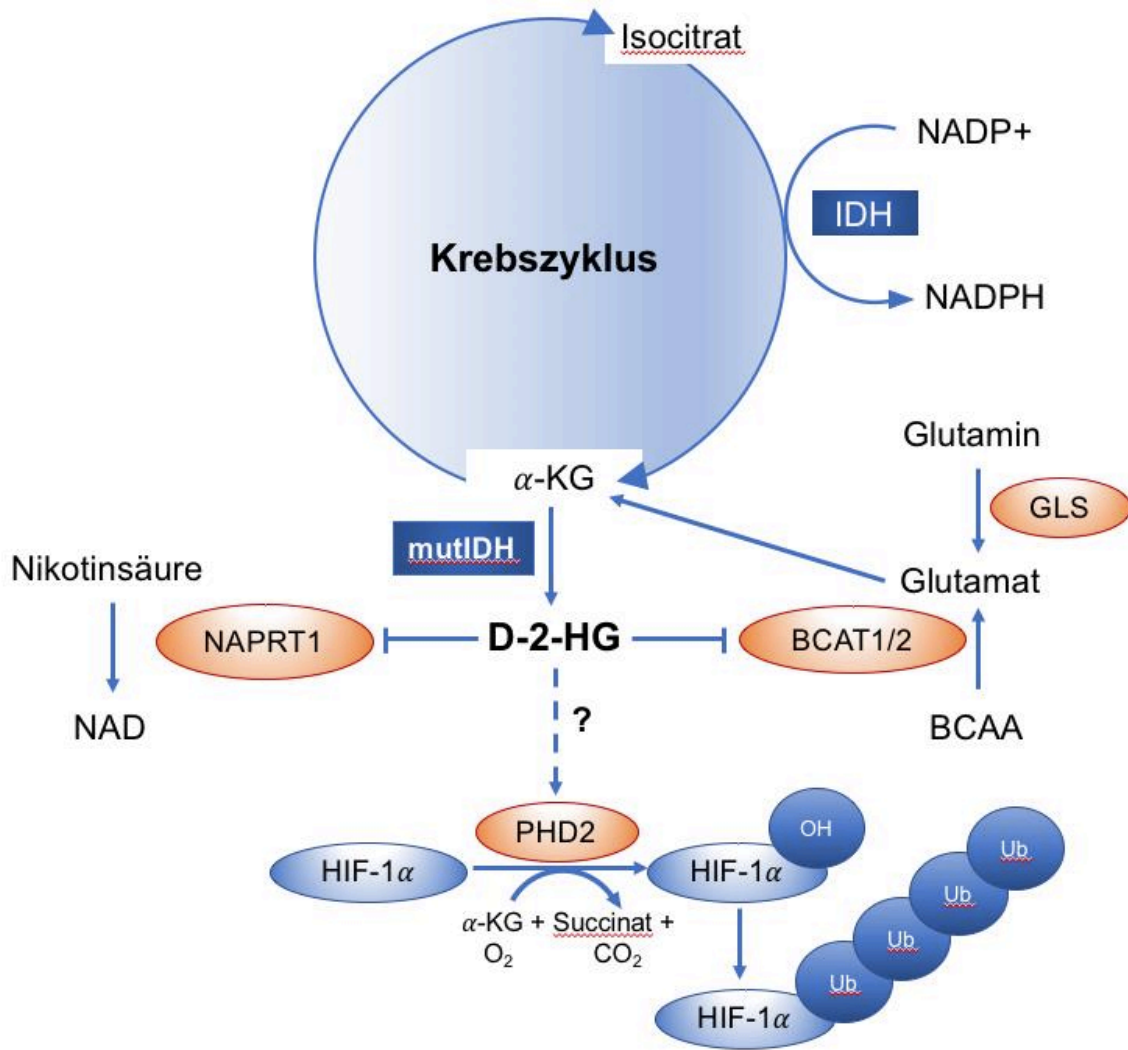


Abbildung 1: Übersicht des Krebszyklus mit metabolischer Reprogrammierung bei IDH-Mutation. Darstellung der Umwandlung von alpha-Ketoglutarat in D2HG.

2.1.3. Ätiologie

Die Entstehung von Gliomen wird durch verschiedene genetische Veränderungen hervorgerufen. Diese Veränderungen können bspw. durch die Inaktivierung bestimmter Tumorsuppressorgene sowie durch die Aktivierung von Onkogenen ausgelöst werden. Sie wirken sich meist auf spezifische Prozesse der Signaltransduktion oder der Zellzykluskontrolle aus, was zu genetischer Instabilität, unkontrollierter Proliferation, Hemmung der Apoptose und zu invasiven Eigenschaften der Krebszellen führt.

Die Tumorprogression umfasst mehrere molekulare Wege von klinischer Relevanz. Dazu zählen u. a. p53-Mutationen für Astrozytome sowie 1p- und 19q-Verluste für Oligodendrogliome.²⁹ Wie es zu den Defekten im genetischen Code kommt, wurde bis heute noch nicht ausreichend geklärt. Es ist zwar davon auszugehen, dass man bei der Ätiologie von Hirntumoren nicht generell von einer genetischen Vererbbarkeit sprechen kann. Dennoch gibt es einige Erbkrankheiten, bei denen ein gehäuftes Auftreten bestimmter Tumore des

Nervensystems beschrieben ist. Dazu zählt u. a. die Neurofibromatose (Typ 1 und Typ 2), das Gorlin-Syndrom, die Tuberöse Sklerose, die familiäre adenomatöse Polyposis sowie das Von-Hippel-Lindau-Syndrom.³⁰ Neben dem erhöhten Risiko im Rahmen der genannten Erbkrankheiten gibt es ein geschlechtsspezifisches Risiko für das Auftreten von Hirntumoren. Maligne Hirntumore treten häufiger bei Männern auf, während Meningeome und andere, als benigne eingestufte Hirntumore, häufiger bei Frauen vorkommen. Es wurden mehrere epidemiologische Studien durchgeführt, aber es gibt nur wenige konsistente und validierte Zusammenhänge in Bezug auf die erbliche Komponente bei der Entstehung von Hirntumoren. Die meisten Studien sind durch kleine Stichprobengrößen und die Unterschiede in der Tumorklassifikation wenig aussagekräftig.³¹ Es wird darüber hinaus vermutet, dass einige Berufe, Umwelt- und Lebensgewohnheiten sowie bestimmte Ernährungsgewohnheiten mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Glioms verbunden sind. Studien weisen auf eine höhere Inzidenz von Gliomen in Industrieländern und bei der weißen Bevölkerung hin. Der einzige eindeutig nachgewiesene Risikofaktor ist jedoch die ionisierende Strahlung.^{32,33}

Bewohner von Industrieländern sind einer großen und wachsenden Menge vieler Arten elektromagnetischer Strahlung ausgesetzt, wie sie bspw. mit Haushaltsgeräten und elektrischen Leitungen in Verbindung gebracht wird. Daher wurden Bedenken geäußert, dass die Exposition gegenüber solcher Strahlung mit der steigenden Inzidenz von Gliomen zusammenhängen könnte. Es gibt jedoch keine bestätigenden Beweise dafür, dass eine erhöhte Strahlenexposition in kausalem Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von Gliomen steht. Nach bisher verfügbaren Daten ist ebenfalls kein kausaler Zusammenhang zwischen der Verwendung von Mobiltelefonen und der Entwicklung von Hirntumoren eruiert.³⁴ Die INTERPHONE-Studiengruppe führte zwischen 2000 und 2004 eine auf Interviews basierende Fall-Kontroll-Studie in 13 Ländern durch und fand keinen konsistenten Zusammenhang zwischen der Gliom-Entstehung und der Mobiltelefon-Nutzung.³⁵ Die Studie wurde jedoch durchgeführt und abgeschlossen, bevor die weit verbreitete Nutzung von Mobiltelefonen auftrat. Eine in den Vereinigten Staaten durchgeführte Studie deutete darauf hin, dass die derzeitigen Inzidenzraten von malignen Gliomen nicht mit der heutigen hohen Mobiltelefonnutzung übereinstimmen.³⁶

2.2 Klinik

Gliome sind mit einer hohen Mortalität assoziiert. Selbst Patienten mit low-grade Gliomen weisen ein durchschnittliches Überleben von weniger als zehn Jahren auf. Gründe für den fatalen Verlauf der Erkrankung sind z.B. die sekundäre Malignisierung zu einem höhergradigen hirneigenen Tumor, ausgedehnte Gewebsinfiltrationen und sekundäre Symptome wie eine Epilepsie.³⁷ Generell können maligne intrazerebrale Neoplasien sehr

unterschiedliche Symptome verursachen. Je nach Größe, Lage des Tumors und den von ihm infiltrierten zerebralen Strukturen können die Betroffenen bspw. unter sensiblen Ausfällen, Paresen, Dysphasie, Hirnnervenausfällen, Wesensänderungen sowie Vigilanzminderung leiden. Zudem können starke Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit als Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks auftreten. Wichtig für die Differentialdiagnose intrakranieller Tumoren ist daher die Abgrenzung zu chronisch-subduralen Hämatomen, Hirninfarkten und -blutungen sowie zu entzündlichen ZNS-Erkrankungen. Sehr häufige Symptome bei Gliompatienten, insbesondere bei low-grade Gliomen und kortikaler Lokalisation, sind epileptische Anfälle.^{38,39}

2.2.1. Tumorassoziierte Epilepsie

Anfälle, die mit Gliomen assoziiert sind, unterscheiden sich von anderen Arten fokaler Epilepsien in ihrer Pathogenese und in der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer refraktären Epilepsie.³⁹ Epileptische Anfälle und Gliome können gemeinsame ursächliche molekulare Pfade aufweisen. Strukturelle Veränderungen, die durch Gliome hervorgerufen werden, können zur Epilepsie führen.⁴⁰ Epilepsie bei Gliompatienten hat eine signifikante Morbidität, insbesondere wenn sie nicht kontrolliert wird.⁴¹ Das Anfallsmanagement v. a. bei low-grade Gliomen stellt eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. Angesichts der besseren Prognose und der höheren Inzidenz von Anfällen bei diesen Tumoren im Vergleich zu Astrozytomen III. und IV. Grades bzw. high-grade Gliomen, ist die korrekte Epilepsitherapie von herausragender Wichtigkeit.⁴²

In einer Studie, in der mehrere tausend Gliompatienten eingeschlossen waren, wurden epileptische Anfälle am häufigsten bei low-grade Gliomen (Oligodendrogliom/Oligoastrozytom) festgestellt. Darüber hinaus wiesen Patienten mit low-grade Gliomen ebenfalls pharmakoresistentere Epilepsieformen auf.⁴³ Low-grade Gliompatienten (medianes Alter bei Tumordiagnose: 40 Jahre) wiesen eine Anfallshäufigkeit von 75,8 % auf⁴⁴, im Vergleich dazu zeigten Glioblastom-Patienten mit einem tendenziell höheren mittleren Alter in einer anderen Studie eine niedrigere Anfallshäufigkeit (62 %)⁴⁵. Multifokale Gliome weisen ebenfalls eine Tendenz zur Anhäufung von Anfällen auf.⁴⁶ In einer Studie mit 406 Patienten mit high-grade Gliomen entwickelten 31 % im Verlauf ihrer Erkrankung Anfälle, von denen die Mehrheit (72 %) eine progressive Erkrankung hatte.⁴⁷

Als Ursache für die epileptischen Anfälle bei Gliomen gelten krebssinduzierte Dysfunktionen im Kortex (z. B. intraläsionale Blutungen, Ödemzunahme und lokale elektrolytische/pH-Veränderungen)⁴⁸, sowie Neurotransmitterstörungen⁴⁹. Dabei wird ein Zusammenhang zwischen Anfällen und der Herunterregulierung der Glutamin-Synthetase und erhöhten Glutamat-Werten diskutiert.⁴⁹ Eine weitere Studie zeigte, dass eine gesteigerte Glutamat-

Exzitotoxizität mit tumorassoziierten Anfällen und Tumorwachstum verbunden war, was vermuten lässt, dass diese möglicherweise zu einem verminderten Überleben beiträgt.⁵⁰ Interessant wiederum ist, dass eine erhöhte Inzidenz von Anfällen in Studien mit low-grade Gliomen und high-grade Gliomen auftrat, wenn bei ihnen eine IDH1-Mutation, welche eigentlich ein prognostisch günstiger Faktor bei Gliomen ist, vorlag.^{51,52} Das 1, 2-Hydroxyglutarat wird von der Mutante IDH1 gebildet, ähnelt in Form und Funktion dem Glutamat und wird daher als Auslöser der Anfallspathogenese vermutet.⁵³

2.2.2. Therapie der Epilepsie

Die tumorassoziierten Symptome können zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität bei den Betroffenen führen, weshalb ein gutes Symptommanagement in Ergänzung zur Tumorthherapie essentiell ist. Bei Patienten mit Gliomen wird empfohlen nach dem ersten Anfall mit der Antikonvulsiva-Therapie zu beginnen, da ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht.⁵⁴

Es gibt verschiedene Antikonvulsiva-Klassen, die je nach Substanz über einen anderen Wirkmechanismus verfügen und somit auch verschiedene Nebenwirkungsprofile aufweisen.

Die Wahl des Antikonvulsivums sollte deshalb individuell abgestimmt werden. Eine unzureichende Behandlung tumorassoziierter Anfälle kann auf eine Antikonvulsiva-Resistenz, das Tumorwachstum, pharmakokinetische oder pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen zurückzuführen sein. Typische Antikonvulsiva (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Valproinsäure) wurden mit einem großen Spektrum von Wechselwirkungen zwischen Medikamenten in Verbindung gebracht. Die aromatischen Antikonvulsiva (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Primidon) sind bekannte Induktoren des Medikamentenstoffwechsels, was die effektiven Serumkonzentrationen vieler der Chemo- und Nichtchemotherapeutika, die bei der Behandlung von Hirntumorpatienten eingesetzt werden, deutlich reduzieren kann.⁵⁵ Neuere Medikamente wie Levetiracetam haben ein besseres Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil und können entweder als Monotherapie oder als Ergänzung zu herkömmlichen Antiepileptika eingesetzt werden.⁵⁶ Neben Levetiracetam werden Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramamat und Zonisamid bei Hirntumor-assoziierten epileptischen Anfällen als Mittel erster Wahl empfohlen.^{54,57} Die antikonvulsiv gut wirksamen, enzyminduzierenden Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin und Valproat werden meist nur als Mittel zweiter oder dritter Wahl empfohlen, da sie stärkere Wechselwirkungen mit den Chemotherapeutika aufweisen.⁵⁸

Bei refraktären Anfällen kann die Resektion des Tumors, eine Strahlentherapie oder die Chemotherapie zu der Kontrolle beitragen. Bei Patienten mit einem erfolgreich behandelten

Tumor und einer insgesamt guten Prognose für das Langzeitüberleben kann ein schrittweises Absetzen der Antikonvulsiva in Betracht gezogen werden.^{54,57}

2.2.3. Standards der Gliomtherapie

Die Therapie von Gliomen richtet sich nach den spezifischen Eigenschaften des Tumors, sowie nach dem vorliegenden Tumorgrad. Zu den relevanten Eigenschaften für die Therapieauswahl zählen molekulare und histopathologische Charakteristika wie z. B. der IDH-Mutationsstatus und der 1p/19q-Kodeletionsstatus.

Erforderlich für die Identifikation der histologischen Charakteristika ist die Gewinnung von Gewebeproben. Diese neurochirurgische Intervention kann sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eingesetzt werden. Umschriebene wachsende Tumore können durch die vollständige Resektion therapiert werden, wohingegen diffus wachsende Tumore häufig einer adjuvanten Therapie bedürfen. Zudem ist die operative Therapie, falls möglich, mit R0-Resektion ein wichtiger prognostischer Faktor für beide Tumorentitäten. Standardmäßig werden zur Gewebegewinnung mikrochirurgische Techniken eingesetzt. Dabei werden chirurgische Navigationssysteme, die funktionelle MRT-Datensätze verwenden, sowie intraoperative Funktionsüberwachung und Visualisierung von Tumorgewebe mittels Fluoreszenzfarbstoff 5-Aminolävulinsäure eingesetzt.

Bei der Behandlung von Gliomen stellt die Strahlentherapie häufig die zentrale Komponente der adjuvanten Therapie dar. Diese wird ebenfalls bei unvollständig resezierten umschriebenen Gliomen empfohlen.^{59,60} Klassischerweise handelt es sich bei dieser Form der Bestrahlung v. a. um intensitätsmodulierte Gammastrahlung oder stereotaktische Bestrahlungsformen. Letztere haben den Vorteil einer gezielteren Dosisapplikation und somit der Schonung des gesunden Hirngewebes. Chemotherapien werden eher bei diffusen Gliomen angewandt – meist in Kombination mit einer Strahlentherapie.⁵⁹

Das Therapieschema ist jedoch nicht nur von den bereits genannten Faktoren, sondern auch vom Allgemeinzustand des Patienten abhängig. Bei Patienten mit einem low-grade Gliom, die sich in einem guten Allgemeinzustand befinden, kann die Strahlentherapie aufgeschoben werden (watch-and-wait), sofern sie sorgfältig überwacht werden.⁶¹ Hier ist die Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie und die präzise Verlaufskontrolle von entscheidender Bedeutung.

Falls diese Kriterien nicht erfüllt sind, kann eine Strahlentherapie gefolgt von einer Chemotherapie mit Procarbazin, Lomustin und Vincristin (PCV-Schema) erwogen werden. Alternativ kann eine kombinierte Chemostrahlentherapie mit Temozolomid indiziert werden.

Das Ansprechen des Temozolomids ist beim IDH-Wildtypen vom Vorliegen einer MGMT-Promotor-Hypermethylierung abhängig.^{59,62}

Für Patienten mit IDH-mutierten und 1p/19q-kodeletierten Oligodendrogliomen und anaplastischen Oligodendrogliomen zeigte sich für eine Strahlentherapie mit anschließender PCV-Chemotherapie ein günstigeres Outcome.⁶³

Darüber hinaus existieren weitere, neuartige Ansätze zur Gliomtherapie wie Immun-Checkpoint-Inhibitoren, CAR-T-Zelltherapien und Tumorstimmung. Diese immunologisch basierten Therapieoptionen befinden sich jedoch noch in unterschiedlichen Entwicklungsstadien und sind teilweise auf klinische Studien beschränkt. Trotz der Vielzahl an Therapieoptionen ist die Behandlung fortgeschrittener Gliom-Stadien i. d. R. nicht kurativ und stellt daher ein wichtiges Forschungsthema dar.⁶⁴

2.3 Bildgebung von Astrozytomen mittels Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, mit dem insbesondere Weichteilstrukturen und Nervengewebe mit sehr hoher räumlicher Auflösung und hohem Kontrast dargestellt werden können. Die Gewebezusammensetzung, insbesondere der Wassergehalt des untersuchten Gewebes, ist für die MRT von großer Bedeutung. Aufgrund der hohen Detailauflösung ist sie bei vielen diagnostischen Fragestellungen das Verfahren der Wahl – so auch bei der Diagnostik von Gliomen. Darüber hinaus ist die MRT entscheidend für die Nachsorge von Gliompatienten im prä- und posttherapeutischen Umfeld, um Tumorprogression, -regression oder maligne Transformation genau zu erkennen.^{65,66}

Im Gegensatz zur Computertomographie (CT) wird für dieses Verfahren keine ionisierende Strahlung verwendet. Aus diesem Grund hat die MRT v. a. bei der Bildgebung von Kindern einen hohen Stellenwert. Wegen der fehlenden Strahlenbelastung sind i. d. R. keine langfristigen Folgeschäden zu erwarten. Lediglich für das gadoliniumhaltige Kontrastmittel, welches bei der MRT verwendet wird, wurden mögliche Langzeitveränderungen für das Gehirn diskutiert. Es wird vermutet, dass es bei älteren, aktuell nicht mehr verwendeten gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln zu einer signifikanten zerebralen Ablagerung kommen kann, wobei die klinische Relevanz solcher Gadoliniumablagerungen bislang noch nicht endgültig geklärt ist.⁶⁷⁻⁷⁰

Nachteile der MRT im Vergleich zur CT sind neben höheren Kosten, eine deutlich längere Untersuchungsdauer sowie die Wechselwirkung ferromagnetischer Metalle mit dem Magnetfeld. Daher kann die Beurteilbarkeit von Patienten mit Körperimplantaten nur eingeschränkt oder gar nicht möglich sein. Die Gesamtdauer einer MRT-Untersuchung des

Neurokraniums beträgt ca. 15 bis 30 Minuten und ist heutzutage immer noch wesentlich länger als eine CT des Schädels, die je nach verwendetem Gerät nur wenige Sekunden dauert.

Die lange Untersuchungsdauer birgt einige Schwierigkeiten, da willkürliche und unwillkürliche Bewegungen (z. B. Atmung oder Gefäßpulsation) zur Entstehung von Artefakten beitragen, welche die Bildqualität negativ beeinflussen können. Dies kann zu einer reduzierten diagnostischen Aussagekraft führen.

Ein Ansatz zur Minimierung von Bewegungsartefakten stellt die Verwendung der sog. „PROPELLER-Technik“ (Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction) dar. Diese Methode sammelt Daten in konzentrischen rechteckigen Streifen, die um den k-Raum-Ursprung angeordnet sind. Der PROPELLER-Rekonstruktionsalgorithmus tastet den zentralen Bereich des k-Raums für jeden Streifen ab und korrigiert räumliche Inkonsistenzen in Position, Rotation und Phase zwischen den Streifen. Dies wird durch die bei der Überabtastung der Mitte des k-Raums gewonnenen redundanten Informationen ermöglicht, da diese mit den vorherigen Daten verglichen werden können, um eine Konstanz zu gewährleisten. Dadurch entsteht bei der Anwendung der PROPELLER-Technik ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Ebenfalls kann diese Technik zusammen mit anderen Methoden angewandt werden, um ein besseres Ergebnis zur Korrektur von Bewegungsartefakten zu erhalten.^{71,72}

Eine weitere Methode zur Verbesserung der MRT-Untersuchungen ist das „Compressed Sensing“. Diese führt durch eine Unterabtastung des k-Raumes zur Verkürzung der Scanzeiten. Die leeren Zeilen des k-Raumes werden mithilfe iterativer Berechnungen durch Rekonstruktionsalgorithmen aufgefüllt.⁷³ Dadurch erhält man kürzere Scanzeiten mit reduzierten Bildartefakten und einen höheren Patientenkomfort.

2.3.1. Aufbau eines Magnetresonanztomographen

Zu den wesentlichen Bestandteilen eines Magnetresonanztomographen zählen ein starker hochpräzise in einem definierten Feld arbeitender Magnet, der das stationäre Magnetfeld (B_0) erzeugt, sowie ein Hochfrequenzsystem, ein Gradientensystem und ein Computer zur Datenauswertung, Steuerung und Kontrolle von Abläufen und Funktionen.⁷⁴

Für die Erstellung des MR-Bildes wird ein starker Magnet benötigt. Dieser hat einige Anforderungen zu erfüllen. Üblich sind Magnete mit Feldstärken im Bereich von 0,5 – 3 Tesla, welche sich für die Bildgebung in der Kosten-Nutzen Abwägung als besonders geeignet herausgestellt haben. Je höher die Feldstärke dabei ist, desto höher ist die mögliche zu erzielende Ortsauflösung sowie das Signal-zu-Rausch-Verhältnis wie auch die Geschwindigkeit der Messungen. Andererseits kommt es mit ansteigender Feldstärke des

MR-Magneten zu vermehrten Bildstörungen, sog. Artefakten (spezifisch v. a. Suszeptibilitätsartefakten). Basis der MR-Bildgebung bilden die physikalischen Kern-Spin-Eigenschaften der Protonen (Wasserstoffatomkerne) des menschlichen Körpers im Magnetfeld.^{74,75}

Das Hauptmagnetfeld wird per Induktion mittels supraleitender Elektromagnete erzeugt. Die Besonderheit dieser Magnete besteht darin, dass der verwendete Strom aufgrund des geringen elektrischen Widerstands endlos in der Niobium-Titan-legierten Spule fließen kann. Dadurch kann man ein sehr homogenes und starkes Magnetfeld erzeugen. Die durch supraleitenden Magneten aufgebauten Magnetfelder sind durchgehend aktiv und können im Notfall nicht einfach ausgeschaltet werden. Um einen derartig geringen Widerstand und die sog. Supraleitfähigkeit zu erzeugen, werden die Spulen mit flüssigem Helium auf etwa 4,2 Kelvin (ca. -270°C) heruntergekühlt. Das flüssige Helium verdunstet jedoch nach einer gewissen Zeit und muss daher regelmäßig nachgefüllt werden.^{74,76}

Zur Aufrechterhaltung der Homogenität des Magnetfeldes werden sogenannte Shim-Spulen dazu geschaltet („Shimming“) und Eisenbleche in Position gebracht. Die Shim-Spulen gleichen mögliche Feldinhomogenitäten im Hauptmagnetfeld aus, indem sie schwache Magnetfelder erzeugen, die schwächer als das zu homogenisierende Feld sind und dieses überlagern.

Die Ortskodierung des Magnetresonanzsignals erfolgt durch drei Gradientenspulen, die in allen Raumebenen (x, y und z) angeordnet sind. Diese erzeugen kurzzeitig lineare Gradientenfelder (G) (zusätzliche sekundäre Magnetfelder) meist im Bereich von 1mT bis 15mT.

$$\mathbf{G}_z = \frac{\partial B_z}{\partial z} ; \mathbf{G}_x = \frac{\partial B_x}{\partial x} \text{ und } \mathbf{G}_y = \frac{\partial B_y}{\partial y}$$

Die Gradientenfelder werden erzeugt, indem Starkstrom durch die jeweiligen Gradientenspulen fließt. Die dabei entstehenden elektromagnetischen Kräfte wirken auf die Halterungen der Spulen ein und führen so zu den klassischen Klopfgeräuschen. Die Gradientenfelder überlagern das Hauptmagnetfeld und rufen so eine vorhersagbare Verzerrung dieses Magnetfeldes hervor.⁷⁶

Zu dem Hochfrequenzsystem der MRT gehört ein Hochfrequenz-(HF)-Sender, der den HF-Impuls mit der entsprechenden Larmorfrequenz erzeugt und so die Anregung der Spins bewirkt. Die empfindlichen HF-Empfängerspulen registrieren das emittierte Magnetresonanzsignal, welches beim Rückgang der Wasserstoffprotonen in den Ruhezustand entsteht. Die zu untersuchende Körperregion wird in das Zentrum des Hauptmagnetfeldes positioniert. Um die räumliche Auflösung und die Empfangsqualität zu verbessern, können spezielle Oberflächenspulen eingesetzt werden, die zusätzlich in der Nähe des zu untersuchenden Körperabschnitts positioniert werden.^{74,76}

Zusätzlich benötigt man ein dazugehöriges Computersystem. Dieses dient der Steuerung des MRT-Gerätes, dem Speichern und Lesen von Daten sowie der Bildrekonstruktion aus den gemessenen MRT-Signalen.⁷⁴

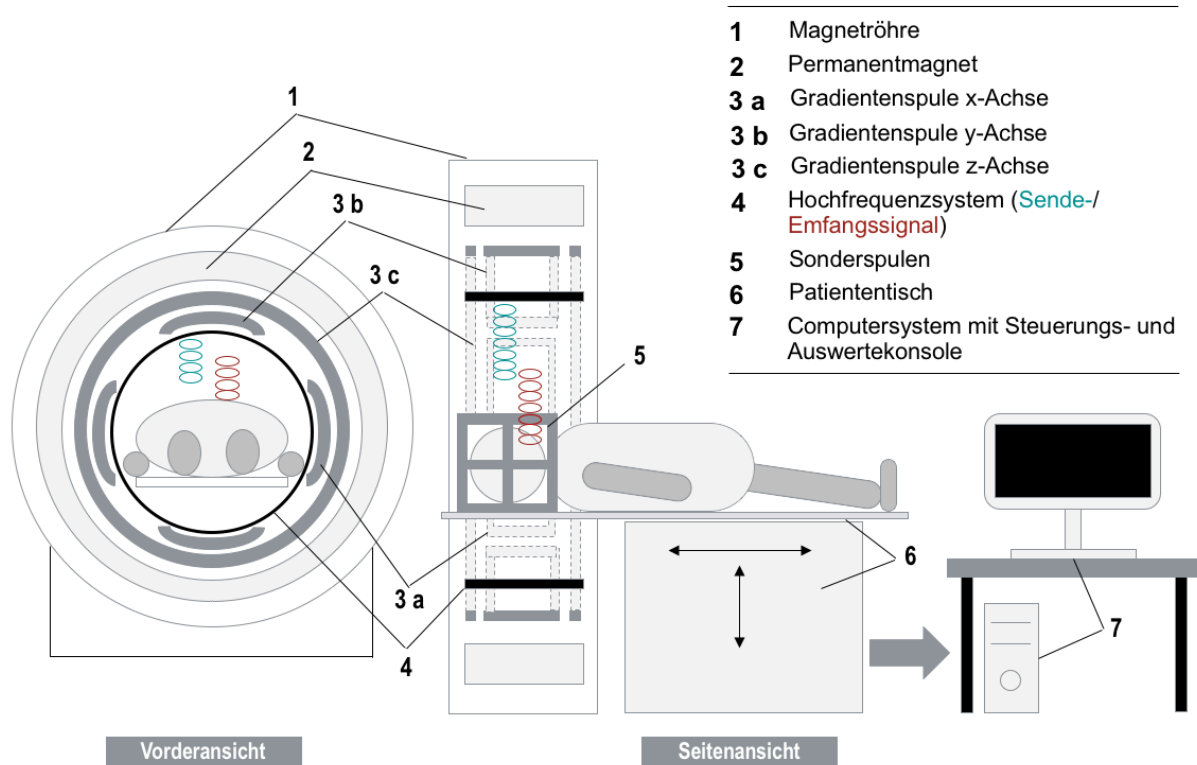


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Aufbaus eines MRTs.

2.3.2. Grundlagen der MRT

Für die MRT als bildgebendes Verfahren werden sich v. a. die Eigenschaften der Wasserstoffkerne zunutze gemacht, da sie aufgrund ihres häufigen Vorkommens im menschlichen Körper und ihrer starken magnetischen Eigenschaften besonders gut geeignet sind. Die Wechselwirkung ihres Kernspin bzw. Eigendrehimpulses (siehe Abb. 3) sowie ihres magnetischen Momentes mit dem externen Magnetfeld stellt die Grundlage der MRT dar.

Wasserstoffprotonen fungieren aufgrund ihrer elektrischen Ladung als rotierende Masse mit magnetischem Moment. Die Protonen präzedieren in der MRT entlang der Feldlinien des externen Magnetfeldes und können zwei Einstellmöglichkeiten aufzeigen – parallel oder antiparallel (siehe Abb. 4). Die Präzessionsbewegung beschreibt die Richtungsänderung der Achse der rotierenden Wasserstoffprotonen infolge der Einwirkung des Magnetfeldes. Der Zusammenhang der Magnetfeldstärke und der Rotationsfrequenz wird als Larmorfrequenz bezeichnet und durch die Larmorgleichung beschrieben.

Larmor-Gleichung: $\omega = B_0 \times \gamma$

$\omega =$ Larmor-Frequenz, $B_0 =$ Stärke des Magnetfeldes (Tesla),

$\gamma =$ gyromagnetisches Verhältnis

Je nachdem, ob die Protonen parallel oder antiparallel zum Magnetfeld ausgerichtet sind, weisen sie ein höheres oder geringeres energetisches Potential auf. Da die parallele Ausrichtung energetisch günstiger ist, wird sie häufiger von den Protonen eingenommen. Anhand der Differenz der beiden Energieniveaus lässt sich die Nettomagnetisierung bestimmen.⁷⁴ Diese ist vor dem Hintergrund des starken magnetischen Feldes jedoch nicht selektiv messbar.

HF-Impulse werden von der MRT in Resonanz mit den Impulsen der Protonen eingestrahlt, sodass sich diese aufgrund des nun erhöhten Energieniveaus vermehrt antiparallel ausrichten. Dies führt zu einer Verkleinerung des längsausgerichteten Nettomagnetisierungsvektors. Gleichzeitig werden die unterschiedlich präzedierenden Protonen synchronisiert und ihre Vektoren weisen nun in die Transversalebene. Die Transversalmagnetisierung kann im Gegensatz zum längsausgerichteten Nettomagnetisierungsvektor von einer Spule gemessen werden und stellt das eigentliche MR-Signal dar.

Bei Ausschaltung des HF-Impulses kommt es zu einer Relaxation der Transversalmagnetisierung und zum Aufbau der longitudinalen Magnetisierung. Die T1-Relaxation wird als der Zeitpunkt definiert, in dem sich 63 % der Längsmagnetisierung wieder erholt hat. Die T2-Relaxation stellt den Zeitpunkt dar, in dem die Transversalmagnetisierung um 63 % abgenommen hat. Auf Basis dieser Eigenschaften wurden verschiedene MR-Sequenzen entwickelt. Klassische Beispiele sind die T1- und T2-gewichteten Sequenzen.^{74,77}

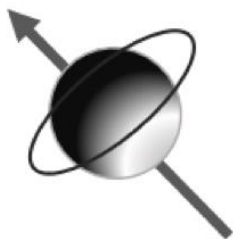


Abbildung 3: Darstellung des Kernspins des Wasserstoffprotons.

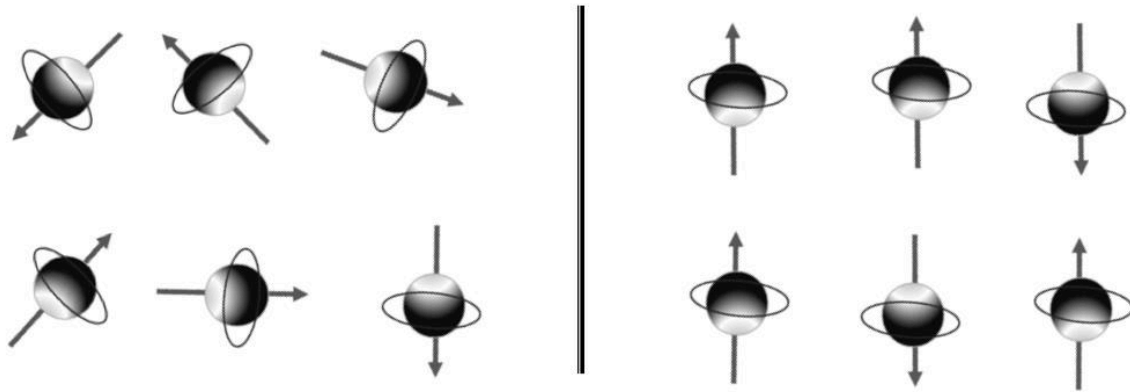


Abbildung 4: Ausrichtung der Protonen in der Umgebung. Links: ohne äußeres Magnetfeld. Rechts: Ausrichtung im äußeren Magnetfeld B_0 in z-Richtung.

2.3.3. MRT-Sequenzen

Mittels der MRT erhält man eine genaue morphologische Darstellung der aufgenommenen anatomischen Bereiche. Pathologien lassen sich u. a. durch Veränderung des Fett- und Wassergehaltes sowie über die Dichte, Größe, Form und Veränderungen der Gewebepfusion erfassen. Es wurde eine Vielzahl verschiedenster MRT-Sequenzen für unterschiedliche diagnostische Fragestellungen entwickelt. Die Auswahl dieser Sequenzen kann bei diversen Scannern variieren.

Die Diagnostik von Hirntumoren erfordert aufgrund der hohen prognostischen Relevanz eine maximale Sensitivität und Spezifität. Daher werden standardisierte Verfahren mit spezifischen MRT-Sequenzen angewandt, um eine möglichst präzise nichtinvasive Diagnostik von Hirntumoren zu ermöglichen.

MRT-Sequenzen basieren auf unterschiedlichen Pulssequenzen, welche vom Untersucher vorher in MRT-Programm-Sets ausgewählt wurden. Diese Pulssequenzen bestehen aus vielen hintereinander ausgesendeten HF-Impulsen. Anhand der Zeit zwischen zwei ausgesendeten HF-Impulsen lässt sich die Repetitionszeit (engl. Time of Repetition (TR)) bestimmen und die Zeit zwischen Anregung und Signalempfang wird als Echozeit (engl. Time of Echo (TE)) bezeichnet. Diese Parameter bilden eine Grundlage zur Berechnung der Wichtungen bei den MRT-Sequenzen. Die T2-gewichtete Sequenz weist eine kürzere TE und TR auf, wohingegen die T1-gewichtete Sequenz eine lange TE und TR ausweist.⁷⁴

Die Verwendung T1-gewichteter Sequenzen zusammen mit Gadolinium hat eine hohe Relevanz bei der Diagnostik von Gliomen. Vor allem beim Vergleich nativer Aufnahmen mit gadoliniumverstärkten Bildern können vorhandene zerebrale Schrankenstörungen von Läsionen sichtbar gemacht werden. Die intravenöse Applikation gadoliniumhaltigen Kontrastmittels kann im Interstitium der Pathologien zu einer Ansammlung paramagnetischer Verbindungen aufgrund einer unspezifisch erhöhten Permeabilität der Blut-Hirnschranke, z.B.

im Zusammenhang mit Neovaskularisationen, Granulationen und Nekrosen führen. Dabei muss man jedoch beachten, dass die damit einhergehende Signalanhebung hinsichtlich der biologischen Genese unspezifisch ist. Daher kann beispielsweise nicht zwischen tumorassoziierter und infektionsassoziierter Zunahme des Ödems differenziert werden.⁶⁶

Die FLAIR-Sequenz nimmt ebenfalls eine zentrale Rolle in der Beurteilung von Hirnläsionen, besonders bei Tumoren wie Gliomen, ein. Diese Sequenz ist eine Sonderform der T2-gewichteten Sequenz. Bei der FLAIR wird durch Einbringen von Sättigungsimpulsen (Inversion-Recovery) das Signal von freier Flüssigkeit (z. B. Liquor) unterdrückt, sodass sich gewebsgebundene Flüssigkeit (z. B. ein Ödem) besser abgrenzen lässt.^{74,78} Die FLAIR-Sequenz ist eine Standardsequenz, die bei fast allen Protokollen zur Untersuchung des Neurokraniums verwendet wird. Sie eignet sich besonders gut zur Darstellung periventrikulärer Läsionen, sowie subtiler intrakranieller Pathologien und wird daher oft als Suchsequenz verwendet.

FLAIR-Sequenzen stellen u. a. deshalb einen integralen Bestandteil der Astrozytom-Follow-up-MRT dar. Sie werden ebenfalls in die RANO-Kriterien miteinbezogen. Gemäß RANO-Kriterien rechtfertigt ein signifikanter Anstieg des FLAIR-Ödems im high-grade Gliom die Diagnose einer Krankheitsprogression. Für low-grade Gliome ist FLAIR die Schlüsselsequenz zur Bestimmung des Krankheitszustandes, da sie selten eine Kontrastmittelanreicherung aufweisen.^{79,80} Neben den beschriebenen Sequenzen gibt es eine Vielzahl weiterer Sequenzen (z. B. diffusion weighted imaging und apparent diffusion coefficient), die zur Beurteilung peritumorale Ödeme hinzugezogen werden können.⁸¹

2.4 Bildgebende Verlaufsbeurteilung von Gliomen mittels RANO-Kriterien

Die RANO-Kriterien werden von der Arbeitsgruppe „Response Assessment in Neuro-Oncology“ (RANO) erarbeitet und sollen diagnostische Kriterien standardisieren, die für verschiedene ZNS-Tumore verwendet werden. Diese Arbeitsgruppe besteht aus einem interdisziplinären Team aus Neuroradiologen, Neuroonkologen, medizinischen Onkologen, Neurochirurgen, Strahlentherapeuten, Neuropsychologen und Experten für klinische Ergebnisbewertung. In Zusammenarbeit mit Regierung und Industrie arbeitet sie an der Verbesserung der Beurteilung des Therapieansprechens in der Neuroonkologie und der Interpretation klinischer Studien. Die RANO-Arbeitsgruppe hat ein standardisiertes Protokoll zur Bildgebung von Hirntumoren entwickelt, welches die diagnostische Variabilität reduzieren und die Zuverlässigkeit der Auswertungen verbessern soll.⁷⁹

Für die ursprüngliche Bewertung des Therapieansprechens von Hirntumoren wurden die Macdonald-Kriterien verwendet. Diese Kriterien lieferten eine objektive radiologische Beurteilung des Tumoransprechens und basierten in erster Linie auf CT-Untersuchungen mit

Kontrastmittel und einer zweidimensionalen Tumor-Messung. Dabei wurde die Tumorfläche als Produkt der maximalen Durchmesser der kontrastmittelverstärkten Fläche berechnet und als Flächenmaß für den Primärtumor verwendet.^{82,83}

Anhand dieser Kriterien konnte man bei der Beurteilung von high- und low-grade Tumoren vier Stadien des Therapieansprechens unterscheiden. Unterschieden wurden Vollremission (complete response; CR), Teilremission (partial response; PR), ein stabiles Krankheitsstadium (stable disease; SD) und Krankheitsprogression (progressive disease; PD).

Gemäß Macdonald-Kriterien erfordert die Definition als Vollremission alles Folgende: vollständiges Verschwinden aller signalverstärkten messbaren und nicht messbaren Läsionen über mindestens 4 Wochen, kein Auftreten neuer Läsionen, kein Gebrauch von Kortikosteroiden und stabile oder verbesserte klinische Ergebnisse. Die Teilremission erfordert alle folgenden Angaben: Eine 50 prozentige Reduktion oder mehr verglichen mit der Summe der Flächenmaße aller messbaren signalverstärkten Läsionen über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen, keine neuen Läsionen, eine stabile oder reduzierte Kortikosteroiddosis und stabile oder verbesserte klinische Ergebnisse. Als stabiles Krankheitsstadium gilt, was sich nicht für eine Vollremission, Teilremission oder eine Progression qualifiziert und klinisch stabile Ergebnisse aufweist. Als Krankheitsprogression wird gewertet, was eines der folgenden Kriterien erfüllt: 25 prozentige Zunahme der Summe der Flächenmaße der signalangehobenen Läsionen, jede neue Läsion oder eine klinische Verschlechterung.⁸³

Obwohl die Macdonald-Kriterien in erster Linie für CT-Untersuchungen entwickelt wurden, wurden sie für die MRT extrapoliert, die heute die Standardmodalität zur Beurteilung des Ansprechens auf eine Behandlung bei high-grade Gliomen ist. Wie bei CT-Untersuchungen werden Bereiche des Tumors mit anormaler Gefäßarchitektur und gestörter Integrität der Blut-Hirn-Schranke als kontrastverstärkende Komponente im MRT dargestellt.

Die RANO-Kriterien wurden in Anlehnung an die Macdonald-Kriterien entwickelt und übernehmen diese in weiten Teilen. Bei den RANO-Kriterien bleibt die Einteilung in CR, PR, SD und PD erhalten. Ebenfalls erfolgt die Ausmessung der Läsionen an der kontrastverstärkten Aufnahme durch Multiplikation der maximalen Durchmesser in der Ebene der größten Tumorausdehnung (siehe Abb. 5). Ein Unterscheidungsmerkmal zu den Macdonald-Kriterien ist die Einbeziehung der T2-Sequenzen. Dies hat den Vorteil, höhergradige Gliome besser zu erfassen, da diese initial oftmals ein infiltratives Wachstum bei fehlender Störung der Blut-Hirn-Schranke aufweisen. In den Macdonald-Kriterien blieb der frühe Progress höhergradiger Gliome häufiger unentdeckt, wohingegen dieser anhand der RANO-Kriterien erfasst werden kann. Für die Beurteilung des Therapieansprechens müssen demnach sowohl immer eine T1-Sequenz und T2-Sequenz oder FLAIR-Sequenz betrachtet werden.^{80,84}

Die einzelnen Kriterien zur Erfüllung der Kategorien des Tumorprogresses wurden ebenfalls durch das RANO-Team angepasst. Bei allen Kategorien außer bei PD sind alle Kriterien zur Erfüllung der RANO-Anforderungen nötig. Bei den PD muss lediglich eines der Kriterien erfüllt sein.

Die CR wird durch die RANO-Kriterien definiert als vollständiges Verschwinden aller messbarer und nicht messbarer Läsionen auf dem kontrastmittelverstärkten T1-Bild sowie durch eine stabile oder regrediente Tumorgöße im T2-Bild. Nach einer vierwöchigen Latenzzeit muss dies durch eine Verlaufskontrolle bestätigt werden. Darüber hinaus muss der klinische Status des Patienten stabil oder verbessert sein ohne relevante Kortikoidmedikation.

Für die Annahme einer PR müssen alle folgenden Bedingungen erfüllt werden: über 50 % Reduktion der Summe der Flächenmaße des kontrastmittelaufnehmenden Tumors verglichen mit der Ausgangsuntersuchung. Nach einer vierwöchigen Latenzzeit muss dies durch eine Verlaufskontrolle bestätigt werden. Zudem dürfen kein Progress der nicht messbaren Läsionen oder keine neuen Läsionen bestehen. Darüber hinaus darf der Patient nicht mehr Kortison als im Vergleich zur Ausgangssituation erhalten haben. Der klinische Status muss stabil oder verbessert sein.

Bei einer SD (siehe Abb. 5, oben) müssen alle folgenden Bedingungen erfüllt werden: der Patient kann nicht den Kategorien CR, PR oder PD zugeordnet werden, die T2-Hyperintensitäten sind im Vergleich mit der Ausgangsuntersuchung stabil bei konstanten oder abnehmenden Kortikosteroiddosen und der klinische Status des Patienten muss stabil sein.

Als PD (siehe Abb. 5, unten) muss lediglich eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: über 25 % Zunahme der Summe der Flächenmaße aller messbaren Läsionen oder eine signifikante Zunahme aller T2-hyperintensiven Läsionen im Vergleich zu der kleinsten Tumorgöße bei der Ausgangsuntersuchung oder „Best-Response“ seit Beginn der Therapie bei stabilen oder steigenden Kortikosteroiddosen. Andere Ursachen der Zunahme der T2-Hyperintensitäten wie Bestrahlungsfolgen, Ischämien, Krampfanfälle oder postoperative Veränderungen sind auszuschließen. Das Auftreten jeder neuen Läsion und der Übergang von einer nicht messbaren Läsion zu einer messbaren Läsion qualifiziert für eine PD.⁷⁹

Darüber hinaus gilt die klinische Verschlechterung, die dem Tumorwachstum zugeschrieben wird, ohne Vorliegen anderer Ursachen (z. B. Krampfanfälle, Nebenwirkungen von Medikamenten, Infektionen) als Kriterium für eine Progression. Eine Erhöhung der Kortikosteroidmedikation bei fehlender Verschlechterung des klinischen Status wird alleinig nicht als Progression gewertet. Bei Notwendigkeit der Erhöhung der Kortikosteroidmedikation bei stabilen MRT-Befunden wird eine engmaschige Verlaufsbeobachtung empfohlen. Sofern sich in der Verlaufskontrolle an entsprechender Stelle ein Progress manifestieren sollte, wird der Zeitpunkt der Erhöhung der Kortikosteroiddosis als Progressionszeitpunkt gewertet.^{79,85}

Außerdem obliegt die Beurteilung der Verschlechterung des klinischen Status dem zuständigen Neuroonkologen/Neurologen. Als Richtwerte für die Verschlechterung wurden folgende Kriterien definiert: „a) eine Verschlechterung des Karnofsky Performance Status (KPS) von 100 % oder 90 % auf 70 % oder weniger, b) eine Verschlechterung des KPS um mehr als 20 % von einem Ausgangswert von 80 % oder weniger, c) jede Verschlechterung von einem Ausgangswert von 50 % oder weniger über mehr als 7 Tage oder jede Verschlechterung des neurologischen Status, die nicht durch Komorbidität oder Reduktion der Kortikosteroide erklärt ist.“ (Bendszus, M.; Platten, M. 2010, Der Nervenarzt S. 954)

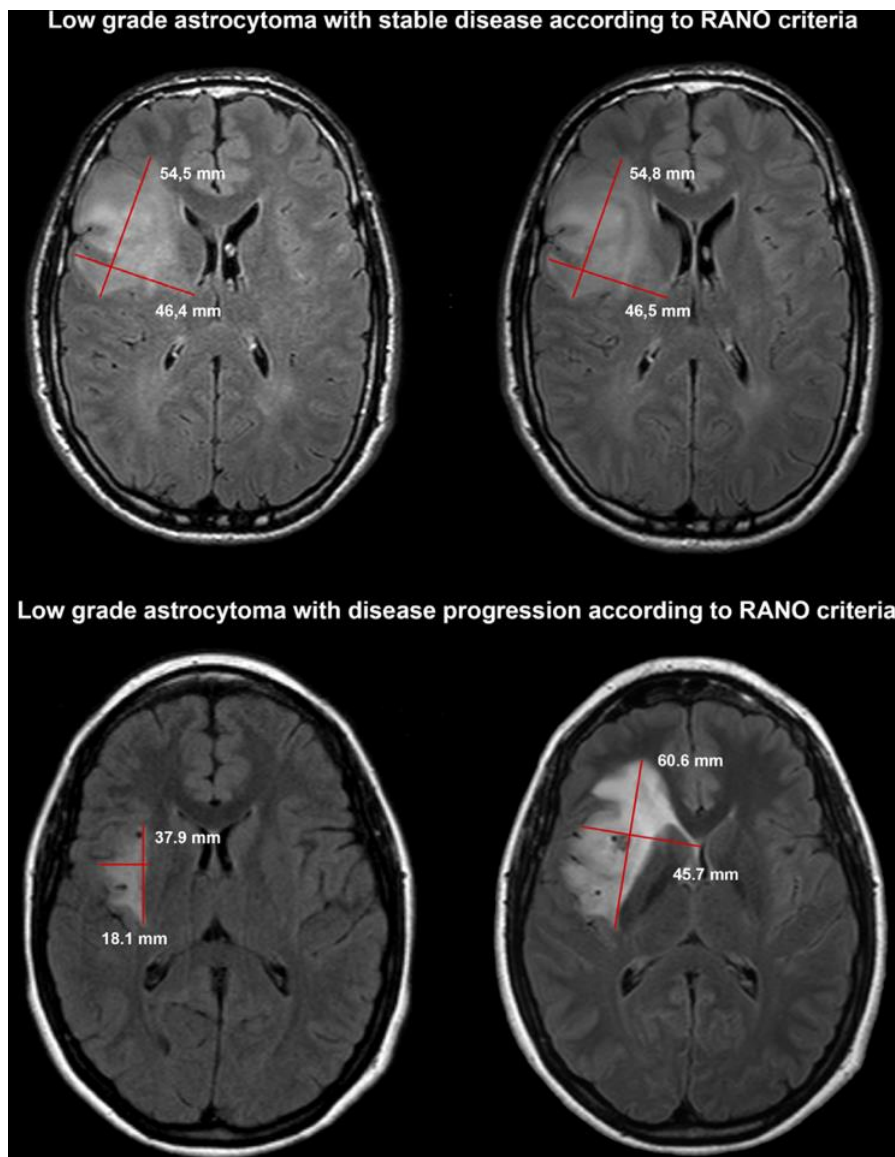


Abbildung 5: Tumormessungen zur Bestimmung eines potentiellen Krankheitsprogresses gemäß RANO-Kriterien. Links: Vorscan; Rechts: Follow-up. Oben: Follow-up-MRT beim low-grade Astrozytom mit einem stabilen Krankheitsstadium gemäß RANO-Kriterien. Unten: Follow-up-MRT. Bildquelle: Lennartz, Nobis et al.: MRI Follow-up of Astrozytoma.⁸⁶

2.5 Virtuelle Koregistrierung und Farbkodierung longitudinaler MRT-Daten

Die virtuelle Koregistrierung ist ein Verfahren, welches auf der Fusion vergleichbarer Schnittbildserien von unterschiedlichen Zeitpunkten basiert. Es werden dabei zwei oder mehrere Datensätze überlagert und in einem Bild zusammengefasst, wodurch eine präzisere visuelle Analyse ermöglicht wird.^{87,88} Dies ist von besonderem Interesse für repetitive Untersuchungen, wie sie bei der Verlaufsbeurteilung von Hirntumoren oder anderen zerebralen Läsionen z. B. bei der Multiplen Sklerose (MS) erforderlich sind. Diese Untersuchungen sind häufig sehr zeitintensiv, da sie einen großen zu analysierenden Datensatz enthalten. Die MS nimmt hierbei aufgrund ihrer oftmals hohen Anzahl an Läsionen eine besondere Stellung ein. Der Vergleich zweier aufeinanderfolgender MRT-Nachuntersuchungen ist oft mühsam und fehleranfällig, insbesondere bei Patienten mit einer großen Anzahl von Befunden.⁸⁹⁻⁹¹ Besonders das Erkennen subtiler Veränderungen im FLAIR-Ödem ist aufwendig und sogar für erfahrene Radiologen schwierig. Gerade in der Neuroonkologie ist jedoch eine zuverlässige Beurteilung von Ansprechen und Verlauf der Therapie wichtig. Sie ist oft maßgebend zur Beurteilung bestehender und neuartiger Therapiekonzepte. Weiterhin wird die Vergleichbarkeit der Bilder oft durch den Einsatz verschiedener MRT-Scanner oder unterschiedlicher Aufnahmeprotokolle erschwert. Zusätzliche Probleme bei Erstellung der Bildfusion stellen das Verwenden unterschiedlicher Scannertypen, -positionen sowie unterschiedliche Feldstärken dar. Aus diesem Grund wurden spezifische Techniken zur Subtraktion und AC entwickelt, die versuchen jene Probleme zu umgehen.^{89,91}

Der Prozess der Bildfusion besteht aus verschiedenen Schritten. Dazu gehören die Registrierung von Bilddaten, die Transformation der Registrierung sowie deren Validierung und die eigentliche Bildfusion der zuvor registrierten Datensätze. Bei der Registrierung werden geometriebasierte oder voxelbasierte (Voxel = volume + pixel) Verfahren verwendet. Das geometriebasierte Verfahren beruht v. a. auf der Festlegung von Landmarken. Dabei werden die Koordinaten entsprechender anatomischer Referenzpunkte der ersten Untersuchung durch Überführung auf die korrespondierenden Referenzpunkte der anderen Untersuchung transferiert.^{87,88,92} Diese Methode der Registrierung erfüllt lediglich einen prospektiven Ansatz, da die Landmarken im Voraus festgelegt werden müssen.⁸⁷ Die voxelbasierte Methode kann sowohl prospektiv als auch retrospektiv angewendet werden. Voxelbasierte Registrierungsmethoden ordnen den Voxeln aufgenommener Bilddaten Intensitätswerte zu. Für die Zuordnung der Bilddaten der zu vergleichenden Untersuchungen fungieren Ähnlichkeitsmaße als Grundlage. Dies ist zudem von Vorteil, da voxelbasierte Untersuchungen im Gegensatz zu geometriebasierten Untersuchungen keinen Einschränkungen hinsichtlich der untersuchten Körperregion unterliegen.^{93,94}

Die Datentransformation kann über eine starre, affine oder elastische Transformation erfolgen. Die starre Transformation erfolgt, indem das zu untersuchende Objekt ohne Verzerrung in eine identische Abbildung überführt wird. Bei der affinen Transformation können zusätzlich Scherungen und Skalierungen überführt werden. Die elastische Transformation kann sogar bewegungsabhängige Veränderungen (z. B. autonome Körperfunktionen wie Organbewegungen) nachvollziehen.^{95,96}

Bei der Validierung werden insbesondere die Genauigkeit und Stabilität der Registrierung überprüft. Standardmäßig erfolgt dies bei der prospektiven Registrierung mit „fiducial markers“ sog. Passermarken, die als Referenzpunkte fungieren. Bei den retrospektiven Registrierungen werden Schwellenwertverfahren verwendet. Der dabei angewandte Algorithmus zur Segmentierung digitaler Bilder überprüft anhand vorgegebener Bilddatensätze die Stabilität und Genauigkeit. In verschiedenen Studien zeigte sich eine Überlegenheit der voxelbasierten Registrierungen gegenüber der oberflächenbasierten Verfahren. Die voxelbasierten Registrierungen wiesen insbesondere eine erhöhte Genauigkeit und Stabilität bei den auf „mutual information“ basierenden Verfahren auf.^{97,98}

Bei der eigentlichen Bildfusion, der Koregistrierung erfolgt die gemeinsame Visualisierung der Bilddaten in einem Datensatz. Dabei werden mittels Schwellenwertverfahren und Farbkodierung die klassischen Graustufenwerte der anatomischen bildgebenden Verfahren überlagert bzw. fusioniert.^{88,99,100} Voxelbasierte Verfahren haben den Vorteil der fehlenden Notwendigkeit einer Marker-Implantation, brauchen jedoch ausreichende anatomische Hintergrundinformationen. Dies kann durch veränderte anatomische Verhältnisse (durch unterschiedliche Patientenlagerung oder durch Organbewegungen) erschwert werden.^{101,102}

Potentielle Probleme bei der Implementierung dieser diagnostischen Werkzeuge könnten darüber hinaus die Komplexität der Anwendung, aufgrund derer sie möglicherweise eine spezielle Schulung erfordern, oder aber hohe Hardware-Anforderungen an die hierfür verwendeten Rechner sein.^{89,103} Andererseits zeigten bereits erste Studien, dass die Verwendung automatisierter, farbkodierter Diagnostiktools sich als vorteilhaft bei der Beurteilung longitudinaler Untersuchungen von Hirnläsionen erwiesen.^{1,89,91}

2.5.1. LoBI – Longitudinal Brain Imaging

In unserer Studie verwendeten wir „LoBI“ (Philips Healthcare) als Tool für die AC. LoBI ist ein für die klinische Verwendung freigegebener (CE-zertifizierter und FDA-zugelassener) AC-Algorithmus, welcher in das Intellispace Portal (ISP v.10, Philips Healthcare) integriert ist. Dieses Tool verspricht durch Koregistrierung und Farbkodierung von Bildsequenzen eine erleichterte Visualisierung subtiler Läsionsunterschiede zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten.

Nach Auswahl der zu vergleichenden Sequenzen registriert das AC-Tool beide und fügt diese nach einer Verzerrungsfeldkorrektur automatisch zusammen. Die AC-Anwendung führt dabei eine Normalisierung der Intensitäten der ausgewählten Bilder durch. Diese Intensitätsskalierung wird nicht getrennt für die graue und weiße Substanz durchgeführt, sondern gemittelt. Das dient dazu Unterschiede in der Signalintensität zu korrigieren, die die Darstellung tatsächlicher, krankheitsbedingter Veränderungen der Signalüber- oder Signalunterintensität behindern würden. Das Kontrastverhältnis bleibt dabei jedoch unverändert. Daher sind nur Sequenzen mit ähnlichem Kontrast vergleichbar. Neben FLAIR-Sequenzen ist die Anwendung in der Lage auch andere, wie bspw. T2-Sequenzen, zu verarbeiten. Nach der Koregistrierung sind beide Sequenzen verknüpft und können auf der gleichen anatomischen Ebene betrachtet werden. Bei Bedarf kann die Koregistrierung manuell korrigiert werden. Zusätzlich wird eine „Overlay-Map“ erstellt, die ein Fortschreiten der FLAIR-Hyperintensität bzw. neue Läsionen rot markiert, während Regression blau markiert ist (siehe Abb. 6). Die „Overlay-Map“ wird neben den beiden MRT-Sequenzen als dritter Bildschirm dargestellt, wodurch die Leser die markierten Läsionen auf den Originalsequenzen überprüfen und bestätigen können. Die Intensität der Farbkodierung kann über einen stufenlosen Schieberegler eingestellt werden. Alle drei Sequenzen sind miteinander verknüpft und können gleichzeitig betrachtet werden. Auf diese Weise soll eine erleichterte, präzisere und schnellere Beurteilung von Hirnläsionen ermöglicht werden.

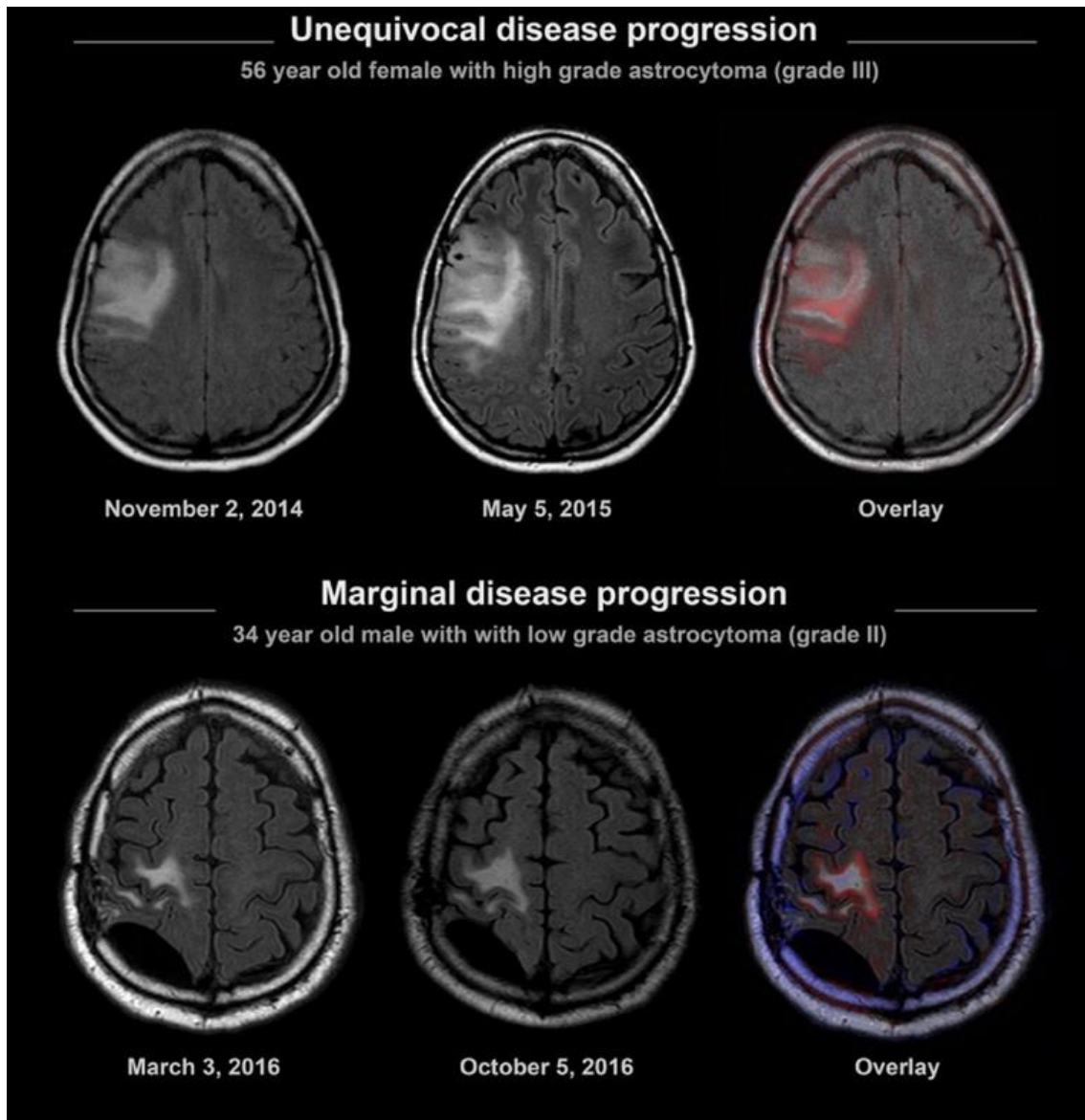


Abbildung 6: Beispiele für eindeutige und marginale Progression der nicht signalangehobenen Tumorlast. Links: Vorscan; Mittig: Follow-up; Rechts: AC-Bild: Overlay-Map (Progression der FLAIR-Signalthyperintensität in Rot dargestellt). Oben: Eindeutige Krankheitsprogression: Bildquelle: Lennartz, Nobis et al.: MRI Follow-up of Astrozytoma.⁸⁶

2.6 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Obwohl Software-Tools zur longitudinalen Verlaufsbeurteilung das Potential für die Erleichterung der klinischen Routinearbeit in vielen Szenarien aufweisen, fehlen strukturierte Analysen ihres Nutzens in verschiedenen potentiellen Anwendungsgebieten. Die longitudinale Verlaufsbeurteilung zerebraler Läsionen erfordert ein hohes Maß an diagnostischer Präzision, da sie wichtige Informationen für die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen liefert. Besonders die Beurteilung komplexer Tumorstrukturen stellt eine Herausforderung für die Untersucher dar.

Es wurden bereits systematische Untersuchungen verschiedener Koregistrierungsverfahren im Rahmen der Nachsorge von MS vorgenommen.^{89,91} Dabei konnte bei Einsatz der Tools, v. a. bei hoher Läsionsbelastung, zur Abgrenzung neuer Läsionen eine verbesserte diagnostische Genauigkeit erzielt werden, während die erforderliche Lesezeit reduziert wurde.¹

Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse stellten wir die Hypothese auf, dass sich diese Vorteile auf die Verlaufsbeurteilung von Astrozytomen übertragen lassen. Wir untersuchten daraufhin in unserer Arbeit den Einfluss der automatisierten, farbkodierten Koregistrierung von FLAIR-Sequenzen auf die diagnostische Sicherheit, Genauigkeit und Lesezeit im Vergleich zur konventionellen Untersuchung von Astrozytom-Follow-up-MRTs.

Hierzu wurden 47 Paare von aufeinanderfolgenden Follow-up-MRTs, die 41 Patienten mit histologisch bestätigtem Astrozytom verschiedener Grade innerhalb der klinischen Routine erhalten hatten, retrospektiv untersucht. Dabei sollte anhand der Untersuchungsdauer sowie der subjektiven Einschätzung der Sicherheit durch die Radiologen bei den jeweiligen Untersuchungsformen Aussagen über den klinischen Nutzen der AC-Tools getroffen werden.

3. Material und Methoden

Diese Studie wurde unter dem Namen „MRT-Follow-up des Astrozytoms: Automatisierte Koregistrierung und Farbkodierung von FLAIR-Sequenzen zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit“ vom institutionellen Prüfungsausschuss sowie von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln als retrospektive Studie genehmigt.

3.1 Patientenerfassung

Die in der Studie aufgenommenen Patienten wurden mit einer kombinierten Datenbankabfrage an die radiologischen Informations-, Bildarchivierungs- und Kommunikationssysteme (RIS/PACS) retrospektiv identifiziert.

3.2 Einschlusskriterien

Folgende Einschlussdaten wurden für die Studie vorausgesetzt:

1. Vorliegen eines supratentoriellen Astrozytoms, das neuropathologisch bestätigt wurde entweder mit
 - a. stabilem Krankheitsstadium oder
 - b. fortschreitender Erkrankung nach radiologischem Bericht
2. Zwei zugängliche zerebrale MRT-Scans mit axialen FLAIR-Sequenzen zwischen dem 01.01.2010 und dem 30.10.2018, die entweder in unserer Institution durchgeführt oder von überweisenden Institutionen bereitgestellt wurden
3. Bei posttherapeutischen Scans muss eine Latenzzeit von > 12 Wochen zwischen Bestrahlung/Operation und MRT-Scan vorliegen, um eine Pseudoproggression auszuschließen⁷⁹
4. Alter bei Scan \geq 18 Jahre

3.3 Ausschlusskriterien

Ein Ausschluss aus der Studie erfolgte beim Vorliegen eines der folgenden Kriterien:

1. keine FLAIR-Sequenz/Bilddaten verfügbar
2. Nachbeobachtung < 12 Wochen nach Operation/Bestrahlung
3. Patientenalter < 18 Jahre
4. kein MRT-Follow-up Untersuchungen verfügbar
5. infratentorielles oder extrazerebrales Astrozytom
6. anderer Tumor als Astrozytom

Grundlegende patientenbezogene, studienrelevante Daten wurden aus dem digitalen Bildarchiv sowie aus den digitalen Patientenakten (Impax EE R20, XVII SU1, Agfa Healthcare, Mortsel, Belgium und ORBIS, Agfa HealthCare GmbH, Bonn, Köln) entnommen. Hierzu zählten Alter, bekannte Diagnosen und relevante Therapieinterventionen.

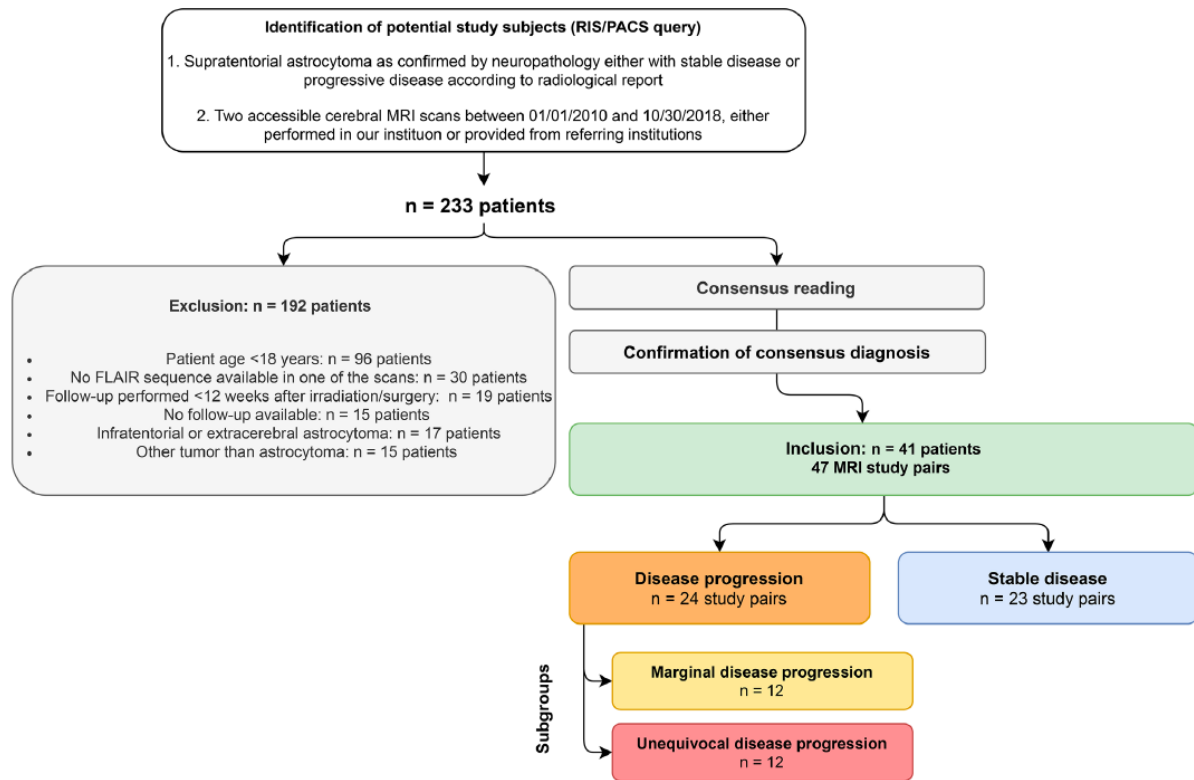


Abbildung 7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. Bildquelle: Lennartz, Nobis et al.: MRI Follow-up of Astrozytoma.⁸⁶

3.4 Bilderfassung

Die für die Studie verwendeten MRT-Daten wurden von Scannern verschiedener Hersteller sowie unterschiedlicher Scannertypen und Generationen akquiriert. Die Feldstärken der Scanner betragen 1.0T, 1.5T und 3.0T. Insgesamt wurden 94 Datensätze aufgenommen, von denen 87 in unserem Institut und 7 in anderen Instituten erworben wurden. Detaillierte Angaben bezüglich der Scanner finden sich in Tabelle 1.

	Philips Achieva	Philips Ingenia	Philips Achieva	Philips Ingenia
	3.0 T	3.0 T	1.5 T	1.5 T
Field of view (mm)	512 x 512-560 x 560	512 x 512-1024 x 1024	256 x 256	256 x 256-448 x 448
Matrix	256 x 201-280 x 211	244 x 223-280 x 211	256 x 172	256 x 177-256 x 200
Slice thickness (mm)	2-5	1-5	4	2-5
Repetition time (msec)	12000	12000	6000	6000
Echo time (msec)	140	140	120	140
Inversion time (msec)	2850	2850	2000	2000

	Philips Intera	Philips Intera	Philips Panorama	Scanners of referring institutions
	1.5 T	1.5 T	1.0 T	(Toshiba, Philips [0.5-1.5 T])
Field of view (mm)	256 x 256	256 x 256	256 x 256-288 x 288	256 x 256-640 x 640
Matrix	256 x 203	256 x 203	256 x 154-280 x 172	256 x 173-320 x 193
Slice thickness (mm)	6	6	6	5-6
Repetition time (msec)	6000	6000	6000	5000-7200
Echo time (msec)	100	100	120	100-120
Inversion time (msec)	2000	2000	2000	1900-2200

Tabelle 1: Überblick über die Scanner-Parameter für die inkludierten Scans. Angabe von Sichtfeldbereich, Matrix, Schichtdicke, Wiederholungszeit (TR), Echozeit (TE) und Inversionszeit (TI).⁸⁶

3.5 Festlegung der Referenzdiagnose

Die Grundwahrheit, definiert als das Fortschreiten der Erkrankung mit zunehmender FLAIR-Signalhyperintensität oder als eine stabile Erkrankung mit konstanter FLAIR-

Signalhyperintensität, wurde im Konsens von zwei Radiologen unter Verwendung der PACS- und der AC-Software bestimmt. Das Erfahrungsniveau der jeweiligen Radiologen betrug dabei 11 Jahre (zertifizierter Neuroradiologe) und 3 Jahre. Um ihre Entscheidung zu untermauern, waren alle zusätzlichen klinischen Daten und Bilddaten zugänglich. Wenn ein Fall eine Progression der FLAIR-Signal-Hyperintensität ohne Gadolinium-Kontrastverstärkung zeigte, musste die Progression für die Aufnahme in die Studie durch eine nachfolgende MRT-Untersuchung oder durch die Neuropathologie bestätigt werden.

3.6 Subgruppenanalyse von Patienten mit Krankheitsprogression

Zur Subgruppenanalyse von Patienten mit Krankheitsprogression wurden alle Untersuchungspaare mit einer solchen Krankheitsprogression in marginale und eindeutige Progressionen eingeteilt. Dies erfolgte anhand des Produktes der bidirektionalen Messungen der FLAIR-hyperintensiven Tumoranteile gemäß RANO-Kriterien.

Als marginale Krankheitsprogressionen wurden diejenigen definiert, deren prozentuale Größenveränderungen in den unteren Quartilen aller Krankheitsprogressionen lagen. Diejenigen Krankheitsprogressionen, die in den oberen Quartilen des prozentualen Tumorzuwachses lagen, wurden als eindeutige Krankheitsprogressionen definiert. Zusätzlich wurde der Krankheitszustand nach den RANO-Kriterien erfasst: Bei low-grade Astrozytomen basierte die Diagnose auf der berechneten Veränderung des Produkts aus bidirektionalen Messungen der FLAIR-Hyperintensität zwischen den beiden Untersuchungen, während bei hochgradigen Astrozytomen der Krankheitszustand visuell bestimmt wurde.^{79,104}

3.7 Auswertung der Folgeuntersuchung

Die subjektive Bewertung der Studien-Bildpaare wurde durch drei Radiologen unterschiedlichen Erfahrungsniveaus im Bereich der Neuroradiologie durchgeführt. Diese zeichneten sich durch 3, 6 und 13 Jahre Erfahrung in der Neuroradiologie aus. Die Radiologen wurden in Bezug auf Patientenmerkmale, Untersuchungsdatum, Tumorgehalt und weitere klinische Daten verblindet.

Die Bewertung der 47 enthaltenen MRT-Studienpaare erfolgte unabhängig voneinander in einem zweistufigen Verfahren. Zunächst wurden die Bilder von den einzelnen Radiologen mit dem CVR ausgewertet. Danach wurden die Bilder nach einem Zeitintervall von 6 Wochen, in der AC-Sitzung in einer anderen, zufälligen Reihenfolge erneut bewertet. Das sechswöchige Intervall sollte zur Verringerung des „Recall-Bias“ (Erinnerungsverzerrung) dienen.

In beiden Sitzungen bestimmten die Radiologen den Krankheitszustand (progressive Erkrankung/stabile Erkrankung) und zeigten bei jeder Entscheidung diagnostische Sicherheit auf einer 5-Punkte-Likert-Skala an. Für beide Lesesitzungen maß ein Zeitnehmer die für die einzelnen Fälle benötigte Zeit in Sekunden (vom Zeitpunkt, an dem die Bilder vollständig geladen wurden, bis zur Meldung beider Entscheidungen). Zusätzlich wurden die Ladezeiten für die AC-Software und das PACS ermittelt.

3.8 Auswertung der Folgeuntersuchung mit und ohne automatisierte Koregistrierung

Die Auswertung mit dem konventionellen Ansatz wurde mithilfe der lokalen PACS-Software durchgeführt, die das Standardwerkzeug für die Follow-up-MRT-Bewertung im klinischen Alltag unserer Institution ist (Impax EE R20, XVII SU1, Agfa Healthcare, Mortsel, Belgien). Die zu untersuchenden axialen FLAIR-Sequenzen wurden im Voraus festgelegt. Den Bewertern stand es frei, die Bilder manuell an entsprechenden Stellen zu verknüpfen und die Fenstereinstellungen wie in der klinischen Praxis anzupassen.

Die AC wurde mit LoBI (Philips Healthcare; Best, Niederlande) durchgeführt, das in den Bildbetrachter des Herstellers (Intellispace Portal 11, Philips Healthcare) integriert ist. Das AC-Tool umfasst eine mehrstufige Bildverarbeitungs-Pipeline zur Korrektur von Unterschieden zwischen den beiden zu vergleichenden Datensätzen.

Nach Auswahl der Follow-up-Studienpaare wird eine AC durchgeführt und die Bilder verknüpft, was eine fließende Beurteilung identischer anatomischer Ebenen ermöglicht. Nach der Auswahl der Folgestudienpaare wird die farbkodierte „Overlay-Map“ dem Radiologen in einer Nebeneinanderanordnung zusammen mit den beiden ursprünglichen Graustufenbildern präsentiert. Dadurch kann jede mögliche Signalveränderung, die auf dem „Overlay-Bild“ dargestellt wird, mit den Originalbildern auf der gleichen anatomischen Ebene verglichen werden.

Die Leser konnten darüber hinaus die Windows-Einstellungen des MRT-Bildes und des „Farb-Overlays“ manuell anpassen.

3.9 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit der Software JMP (v. 14, SAS Institute, Cary, NC) und Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA). Der Wilcoxon-Test wurde verwendet, um statistische Unterschiede zwischen Lesezeit und diagnostischer Sicherheit zu bestimmen. Der McNemar Mid-P-Test wurde verwendet, um Unterschiede in der diagnostischen Genauigkeit,

Sensitivität und Spezifität zu ermitteln.¹⁰⁵ Die statistische Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ definiert. Die Übereinstimmung zwischen den drei subjektiven Lesern wurde anhand des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) bewertet.¹⁰⁶ Dabei wurde ein ICC von unter 0,40 als schlecht, von 0,41 bis 0,59 als mittel, von 0,6 bis 0,74 als gut und von 0,75 bis 1,00 als ausgezeichnet definiert. Konstante Variablen werden als \pm mittlere Standardabweichung angegeben, während ordinale Variablen als Median und Interquartilsabstand angegeben werden.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

In der Studie wurden insgesamt 41 Patienten eingeschlossen, von denen 21 Männer und 20 Frauen waren. Das Durchschnittsalter betrug $44,5 \pm 15,5$ Jahre. Von den 41 eingeschlossenen Patienten hatten 25 (61 %) ein neuropathologisch bestätigtes high-grade Astrozytom und 16 (39 %) ein low-grade Astrozytom. In 24 (51 %) der 47 Studienpaare wurde bei CVR ein progressives FLAIR-Ödem diagnostiziert. Davon zeigten 12 Patienten (50 %) eindeutige Krankheitsprogression und 12 Patienten (50 %) marginale Krankheitsprogression.

In 23 Follow-up-MRTs (49 %) wurde das FLAIR-Ödem als stabil definiert.

Gemäß RANO-Kriterien wurden von den 47 eingeschlossenen Patienten 20 (43 %) mit einer Krankheitsprogression und 27 (57 %) mit einem stabilen Krankheitsstadium identifiziert.

Darüber hinaus wurde bei 4 Fällen mit diagnostiziertem low-grade Astrozytom, die nach RANO-Kriterien als "stabil" bestimmt wurden, in der CVR ein progressives FLAIR-Ödem gefunden, das mit einer echten Tumorprogression verbunden war.

Patientencharakteristika	
Neuropathologisch bestätigter WHO-Tumorgrad	(n = 41 patients)
Low-grade Astrozytom	16 (39 %)
High-grade Astrozytom	25 (61 %)
Radiologische Diagnose durch Konsensverfahren ermittelt und durch klinische Informationen/Follow-up bestätigt	(n = 47 study pairs)
Krankheitsprogression mit zunehmender Hyperintensität des FLAIR-Signals	24 (51 %)
Eindeutige Krankheitsprogression (obere zwei Quartile der FLAIR-Signalhyperintensitätsänderung in %)	12 (50 %)
Marginale Krankheitsprogression (untere zwei Quartile der FLAIR-Signalhyperintensitätsänderung in %)	12 (50 %)
Stabile Erkrankung mit konstanter FLAIR-Signalhyperintensität	23 (49 %)
Bewertung gemäß RANO-Kriterien	(n = 47 study pairs)
Krankheitsprogression	20 (43 %)
Stabile Erkrankung	27 (57 %)

Tabelle 2: Patientencharakteristika, der Fälle mit Krankheitsprogression gemäß festgelegter Referenzdiagnosen und RANO-Kriterien.⁸⁶

4.2 Ergebnisse der Auswertung der Folgeuntersuchung

Die Gesamtsensitivität, -spezifität und die diagnostische Genauigkeit für das Fortschreiten der Hyperintensität des FLAIR-Signals waren bei der AC-Untersuchung höher als beim CVR-Ansatz (Sensitivität/Spezifität/Genauigkeit: 0,86/0,83/0,84 vs. 0,75/0,71/0,73; Abb. 8). Die Sensitivität und diagnostische Genauigkeit zeigten dabei einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Methoden ($p < 0,05$), wohingegen bei der Spezifität keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte ($p = 0,12$).

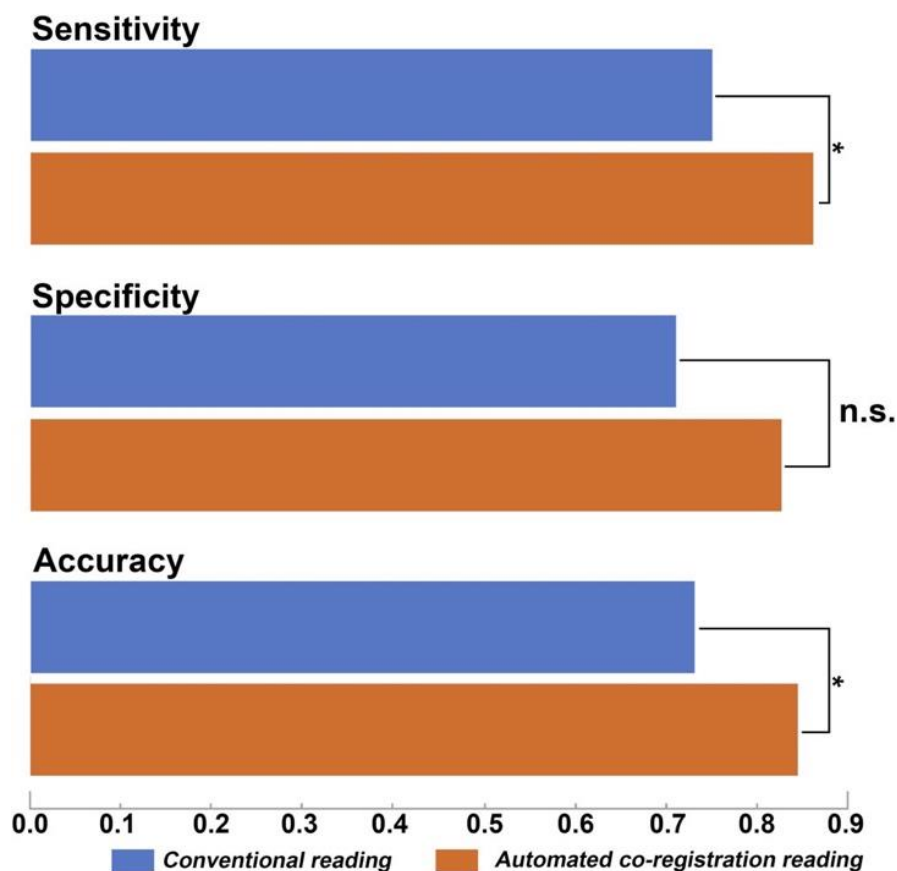


Abbildung 8: Darstellung der Gesamtsensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit für die Progression der FLAIR-Hyperintensität, die von den drei Bewertern bei der Beurteilung des supratentoriellen Astrozytoms erreicht wurde. Die Gesamtsensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit waren bei der AC (orangefarbene Balken) deutlich höher als beim CVR (blaue Balken). Die Sternchen zeigen die statistische Signifikanz an. Bildquelle: Lennartz, Nobis et al.: MRI Follow-up of Astrozytoma.⁸⁶

Die Sensitivität für marginale Krankheitsprogression stieg signifikant von 0,58 in der CVR auf 0,78 in der AC-Untersuchung ($p < 0,05$). Im Gegensatz dazu lag die Sensitivität für eindeutig progressive Erkrankungen bei beiden Leseansätzen auf einem ähnlich hohen Niveau (0,92 vs. 0,94; Abb. 9).

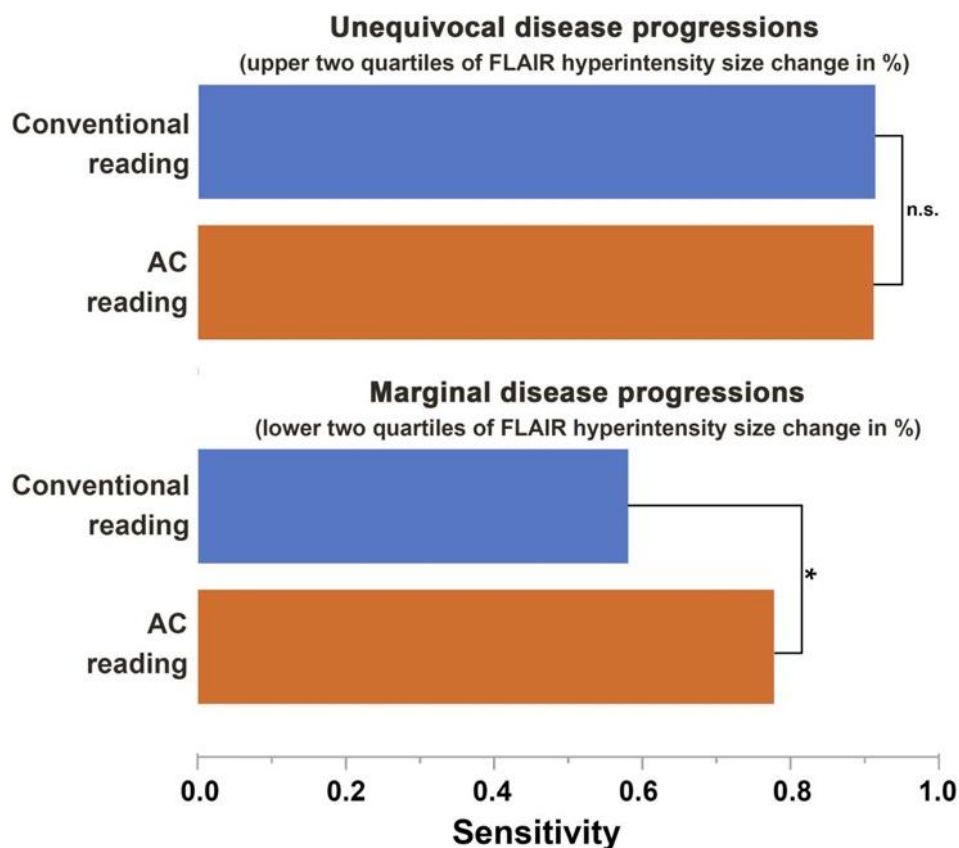


Abbildung 9: Subgruppenanalyse von marginalen und eindeutigen Krankheitsverläufen bestimmt durch die Größenänderung der FLAIR-Signalhyperintensität. Es ist ersichtlich, dass die AC die Sensitivität für marginale Krankheitsprogressionen deutlich verbessert, während die Sensitivität für eindeutige Krankheitsprogressionen bei beiden Leseverfahren vergleichbar hoch ist. Sternchen zeigen die statistische Signifikanz an. Bildquelle: Lennartz, Nobis et al.: MRI Follow-up of Astrozytoma.⁸⁶

Die diagnostische Sicherheit war in allen Fällen bei dem AC-Ansatz höher (5 (4-5)) als beim CVR-Ansatz (4 (3-5); $p < 0,05$). Für die Untergruppe der eindeutigen Krankheitsprogression war die Gesamtsicherheit sehr hoch, sodass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Leseverfahren beobachtet werden konnte (beide 5 (5-5), $p = 1,0$). In der Untergruppe der marginalen Krankheitsprogression gab es bei der AC-Lesung einen Trend zu einer höheren Sicherheit (AC: 4 (3,25-5) vs. CVR: 4 (3-5), siehe Abb. 10), der jedoch keine statistische Signifikanz aufwies ($p = 0,7$).

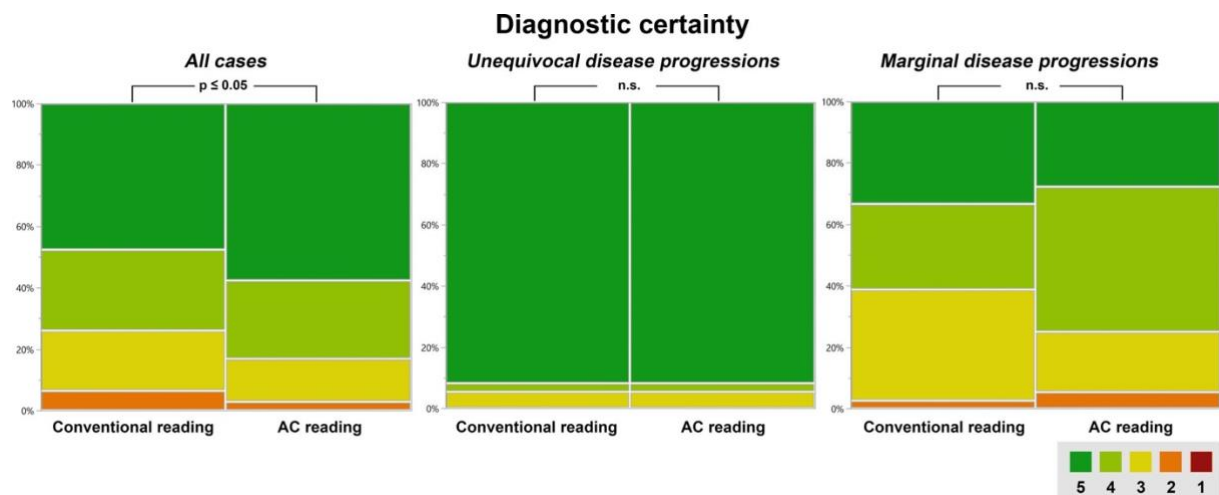


Abbildung 10: Diagnostische Sicherheit auf einer 5-Punkte-Likert-Skala angegeben. Bei allen Fällen war die Sicherheit bei der AC deutlich höher als bei der CVR, während bei eindeutigen und marginalen Krankheitsverläufen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, obwohl es bei letzteren eine Tendenz zu höheren Sicherheitswerten bei der AC gab. Bildquelle: Lennartz, Nobis et al.: MRI Follow-up of Astrozytoma.⁸⁶

Die diagnostische Genauigkeit bei der AC bei Studienpaaren mit Schichtdickenunterschied von mehr als 2 mm (n = 13) sowie unterschiedliche Scanner/Feldstärken (n = 11) lag auf einem vergleichbaren Niveau wie die diagnostische Gesamtgenauigkeit, die für alle Fälle gefunden wurde (0,79 und 0,85 gegenüber 0,84 in allen Studienpaaren). Die allgemeine Übereinstimmung zwischen den Beobachtern bezüglich der Erkennung eines Krankheitsverlaufs war bei der konventionellen Ablesung schlecht (ICC = 0,32) und bei der AC-Methode deutlich verbessert (ICC = 0,72).

Scanner-Kombination	Anzahl Studienpaare	Einheitliche Scan-Parameter ^a	Stabile Erkrankung	Marginale Progression	Eindeutige Progression	Sensitivität (CVR/AC)	Spezifität (CVR/AC)	Genauigkeit (CVR/AC)
3.0T/ 3.0T	16	14/16	7	4	5	0.67/0.85	0.76/0.71	0.71/0.79
1.5T/ 1.5T	14	14/14	8	3	3	0.83/0.94	0.71/0.96	0.76/0.95
1.5T/ 3.0T	11	0/11	5	4	2	0.78/0.94	0.60/0.73	0.70/0.85
Andere	6	2/6	3	1	2	0.78/0.56	0.78/0.89	0.78/0.72
Alle	47	30/47	23	12	12	0.75/0.86	0.71/0.83	0.73/0.84

^aRepetition time, echo time, inversion time, slice thickness

Tabelle 3: Charakteristika der Studienpaare, einschließlich des Anteils der Scan-Paare mit einheitlichen Scan-Parametern, der Verteilung von stabilen Erkrankungen/Krankheitsprogressionen sowie der diagnostischen Leistung für jede Untergruppe von Scanner-Kombinationen.⁸⁶

Über alle Fälle gemittelt betrug die Lesezeit für den konventionellen Ansatz $33,5 \pm 18,9$ s, was deutlich länger war, als die Zeit von $21,6 \pm 16,8$ s, die bei der AC ($p < 0,001$; Abb. 11) benötigt wurde. Bei Fällen mit marginaler Krankheitsprogression war die für das CVR erforderliche Lesezeit mit $38,5 \pm 16,7$ s am höchsten, was sich in der AC auf $26,2 \pm 18,8$ s reduzierte ($p < 0,05$). Diese Zeitersparnis wurde jedoch durch die längere durchschnittliche Ladezeit von 16,5 Sekunden in der AC-Software neutralisiert (gegenüber 2,5 s im PACS). Die Gesamtlesedauer (inkl. Ladezeit) war daher zwischen den beiden Ansätzen für alle Fälle (CVR: $36,0 \pm 18,9$ s, AC: $38,1 \pm 16,8$ s, $p = 0,25$) sowie für marginale Krankheitsprogression (CVR: $41,0 \pm 16,7$, AC: $42,7 \pm 18,8$ s, $p = 0,83$) vergleichbar. Für eindeutige Krankheitsverläufe war die mit der AC-Software erzielte Zeitersparnis relativ gering (CVR: $16,4 \pm 8,7$ s vs. AC: $11,9 \pm 10,5$ s, $p < 0,05$). Wenn man also Ladezeiten impliziert, war die Gesamtbeurteilungszeit für diese eindeutigen Fälle mit der AC-Software ($28,4 \pm 10,5$ s) signifikant höher als mit dem PACS ($18,9 \pm 8,7$ s, $p < 0,05$).

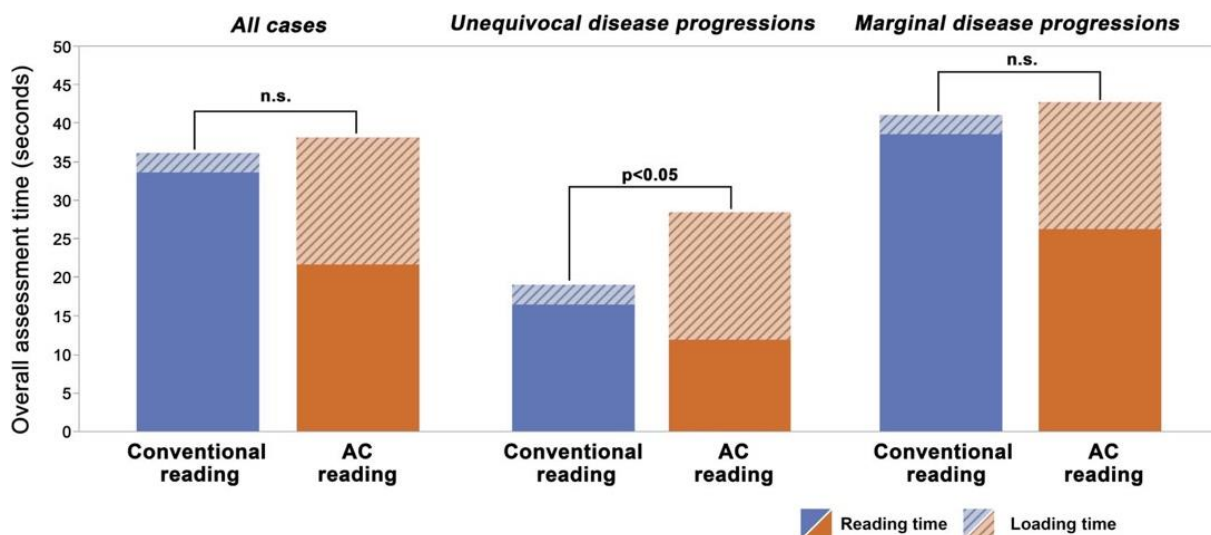


Abbildung 11: Zeitaufwand für die Untersuchung von Fällen im CVR (blau) im Vergleich zum Bildleseverfahren mit AC (orange) einschließlich der Zeit zum Laden (blau gestreift bei CVR und orange gestreift bei AC) von MRI-Studienpaaren. Die mit dem AC-Tool verbundene höhere Ladezeit neutralisierte die signifikante Zeitersparnis beim Lesen, die bei allen Fällen und marginalen Krankheitsverläufen beobachtet wurde, was zu vergleichbaren Gesamtbewertungszeiten führte. Bei eindeutigen Krankheitsverläufen war die Gesamtbewertungszeit bei Verwendung der AC-Software deutlich höher, da die Einsparungen bei der Lesezeit durch die AC-Software minimal waren. Bildquelle: Lennartz, Nobis et al.: MRI Follow-up of Astrozytoma.⁸⁶

5. Diskussion

Im Zuge stetig wachsender Anforderungen an Versorgungsqualität und Kosteneffizienz in einer komplexer werdenden medizinischen Versorgung wird die gegenwärtige Ärztegeneration regelmäßig vor neue Herausforderungen gestellt. In der modernen Krebsmedizin ist ein hohes Maß an Präzision erforderlich, da individualisierte Therapiekonzepte auf eine exakte Verlaufsbeurteilung onkologischer Erkrankungen angewiesen sind.

Im Bereich der diagnostischen Radiologie steigt die Anzahl bildgebender Verfahren stetig. In Deutschland wurden im Jahr 2009 etwa 7,89 Millionen MRT-Untersuchungen in ambulanten Arztpraxen durchgeführt. Davon wurden ungefähr 1,1 Millionen MRT-Untersuchungen des Neurokraniums angefertigt. Die ambulanten MRT-Untersuchungen führten schätzungsweise zu Kosten in Höhe von 832 Millionen Euro.¹⁰⁷ Da MRT-Untersuchungen verhältnismäßig kostenintensiv sind und deren Anzahl in den vergangenen Jahren stetig steigt¹⁰⁸, ergibt sich eine immer stärker werdende Belastung des Gesundheitssystems. Daher ist es wichtig, dass für jede Untersuchung eine adäquate Indikation besteht und dass die bei der Untersuchung gewonnenen Informationen bestmöglich genutzt werden.

Im stationären Bereich zählen MRT-Aufnahmen des Neurokraniums zu den am häufigsten durchgeführten MRT-Untersuchungen. Diese dienen u. a. dem Ausschluss von Hirnläsionen bei Patienten mit neurologischer Symptomatik, wie sie bspw. infolge von Hirnmetastasen bei Vorliegen eines extrakraniellen Primärtumors auftreten können. Weiterhin sind sie bei bekannten Hirntumoren im prä- und postoperativen Setting als Kontrolluntersuchungen indiziert.^{65,107}

Die MRT-Follow-up-Untersuchungen von Hirntumoren oder anderen Läsionen erstrecken sich häufig über einen längeren Zeitraum. Sie sind wichtig, um zuverlässige Aussagen hinsichtlich der Entwicklung der Tumoren treffen und darauf basierende Therapieentscheidungen fällen zu können. Dadurch entstehen hohe Untersuchungszahlen, die aufgrund der limitierten verfügbaren Zeit ein besonderes Zeitmanagement erfordern.

In Bezug auf das Astrozytom, einem häufigen Hirntumor von hoher klinischer Bedeutung, ist die Untersuchung des FLAIR-Ödems bei der Nachsorge von low- und high-grade Tumoren bedeutend, da die Progression von nicht signalangehobenem Tumorgewebe oftmals früher als die klinische Progression auftritt.^{79,109} Die komplexe Gliommorphologie⁶⁶ und die oftmals diskreten Veränderungen des Tumorödems zwischen den MRT-Untersuchungen sind durch visuelle Inspektion der Bilder, selbst durch einen erfahrenen Radiologen, häufig nur schwer zu erkennen und daher sehr zeitintensiv.

In dieser Studie befassten wir uns mit der AC und dem Nutzen dieses Verfahrens für die longitudinale Verlaufsbeurteilung von Gliomen. Dieses Verfahren ist eine Methode, welche auf

der Subtraktion von zuvor koregistrierten und intensitätsnormalisierten Bildpaaren basiert. AC-Tools für Follow-up-MRTs wurden bereits in anderen Studien untersucht. Der Schwerpunkt früherer Studien lag jedoch v. a. auf der longitudinalen Beurteilung von FLAIR-hyperintensen Läsionen bei Patienten mit Multipler Sklerose.^{1,89} Im Gegensatz dazu sind Studien über die Anwendung solcher Instrumente im Bereich der Neuroonkologie unterrepräsentiert.

Wir untersuchten, ob eine AC von FLAIR-Sequenzen die Genauigkeit bei der Beurteilung von Astrozytomen verbessert und ermittelten ihren Einfluss auf die Lesezeit und die diagnostische Sicherheit. Das Ergebnis zeigte eine signifikante Verbesserung der Sensitivität und der diagnostischen Genauigkeit bei der Beurteilung von Astrozytomen unter Verwendung der AC im Vergleich zum CVR. Bemerkenswerterweise stieg zusätzlich die Übereinstimmung zwischen den Lesern von einem eher schlechten Niveau bei der konventionellen Auswertung auf ein gutes Niveau bei der AC-Auswertung, was die verbesserte diagnostische Leistung untermauert und sich bei der klinischen Anwendung als vorteilhaft erweisen könnte.

Die ersten Daten, die wir über die Längsschnittbeurteilung des Astrozytoms mit Hilfe von AC-Software präsentieren, deuten auf vergleichbare Vorteile hin, wie sie sich aus den entsprechenden Studien über das MS-Follow-up ergeben haben. Dabei wurde von einer erhöhten diagnostischen Genauigkeit für das Erkennen einer Krankheitsprogression berichtet.¹ In einer MS-Follow-up-Studie von Galletto Pregliasco et al. wurde über eine signifikant reduzierte Lesezeit bei Gebrauch der AC im Vergleich zum CVR berichtet.⁸⁹ In unserer Studie hingegen wurden ähnliche Lesezeiten bei der AC und der CVR gemessen. Ursachen dafür könnten neben der längeren Ladedauer, der von uns verwendeten Software, auch die fehlende Routine der Auswerter im Umgang mit dem AC-Tool sein. Zopfs et al. verwendeten bei der MS-Follow-up-Studie dieselbe Software, die bei unserer Studie verwendet wurde und berichteten ebenfalls von einer signifikanten Reduzierung der Lesezeit.¹ Dies deutet darauf hin, dass die potenzielle Zeitersparnis durch die AC bei Vorhandensein zahlreicher zu begutachtender Läsionen, wie bspw. bei MS-Follow-up-Untersuchungen, größer ist als für die longitudinale Untersuchung komplexer, heterogener Tumorstrukturen, wie sie in unserer Studie untersucht wurden.

Die RANO-Kriterien sind v. a. für die Anwendung in klinischen Studien gedacht und definieren radiologische Parameter zur Response-Auswertung bei Patienten mit malignen Gliomen und haben zudem den klinischen Status der Patienten in die Gesamtbewertung implementiert. Zu den laut RANO definierenden Kriterien für einen Tumorprogress wird bei low- und high-grade Gliomen ein proportionaler Anstieg des FLAIR-Ödems um $\geq 25\%$ gewertet. In der Praxis besteht dabei die Herausforderung die sog. Pseudoprogression von einer tatsächlichen Tumorprogression zu unterscheiden.⁷⁹

Radiologisch ist die Pseudoproggression definiert als eine neue oder sich vergrößernde Kontrastmittelanreicherung in der Bildgebung, obwohl kein echtes Tumorwachstum vorliegt und welche ohne Therapiewechsel abklingt oder sich stabilisiert.¹¹⁰ Die klinischen Definitionen der Pseudoproggression waren sehr heterogen, was einige der Unterschiede bei den gemeldeten Inzidenzen erklären kann, die zwischen 9-30 % liegen.¹¹¹⁻¹¹⁴ Anhand einer konventionellen strukturellen MRT-Untersuchung kann man eine Pseudoproggression nicht genau von einer echten progressiven Erkrankung unterscheiden. Daraus wird deutlich, dass eine fortschrittlichere Bildgebung erforderlich ist, um ein höheres Maß an diagnostischer Sicherheit zu erreichen.

Die Perfusions-MRT ist die am weitesten verbreitete bildgebende Technik zur Diagnose von Pseudoproggressionen und verfügt über eine hohe diagnostische Sicherheit. Die diagnostische Aussagekraft mittels der MR-Spektroskopie (MRS) scheint etwas höher zu sein, aber sie ist weniger geeignet für die routinemäßige und universelle Anwendung im Hirntumor-Follow-up. Die Kombination aus MRS und diffusionsgewichteter Bildgebung und/oder Perfusions-MRT scheint besonders leistungsfähig zu sein, mit einer diagnostischen Sicherheit von bis zu 90 %. Während die diagnostische Leistung bei entsprechender Implementierung und Interpretation hoch sein kann, bietet selbst eine Kombination von Techniken jedoch keine 100 prozentige Genauigkeit.¹¹⁰

Aus diesem Grund führte die Frage der Pseudoproggression zu einer Änderung der RANO-Kriterien und zu der Empfehlung Patienten, die innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung der Strahlentherapie einen Rückfall erleiden, nicht ohne den sicheren histologischen Nachweis eines Rezidivs in Studien mit rezidivierendem Glioblastom aufzunehmen. Jedoch können subtile Veränderungen im FLAIR-Ödem immer auf ein tatsächliches Fortschreiten der Erkrankung hinweisen. Das Einhalten der dreimonatigen Latenzzeit kann demnach zu einer möglichen Behandlungsverzögerung bei Patienten mit frühem Rezidiv führen.^{110,112}

In unserer Studie wurde bei 4 Fällen mit low-grade Astrozytomen, die nach RANO-Kriterien als SD definiert wurden, eine Zunahme der FLAIR-Signalhyperintensität festgestellt, die mit einer echten Tumorprogression verbunden war. Das unterstreicht die Notwendigkeit der Unterscheidung zwischen marginalen und eindeutigen Krankheitsprogressionen.

Unsere Studie hat gezeigt, dass die Sensitivität für diese subtilen Krankheitsprogressionen signifikant höher war, wenn die AC-Software verwendet wurde. Im Gegensatz dazu gab es bei eindeutigem Krankheitsverlauf erwartungsgemäß keinen Unterschied zwischen den beiden Leseverfahren, dafür aber eine deutlich höhere Gesamtlesezeit bei der Auswertung mit AC. Dies zeigt, dass die besondere Stärke solcher AC-Werkzeuge in der Darstellung eher diskreter Fälle liegt, während im PACS eindeutige Fälle mit ähnlicher Genauigkeit in einer kürzeren

Gesamtbewertungszeit erkannt werden können. Über alle Fälle gemittelt, gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtlesedauer zwischen beiden Ansätzen.

Die MRT-Follow-up-Studie des Astrozytoms hat Einschränkungen, die es zu berücksichtigen gilt. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie konnten wir nicht prüfen, welchen Einfluss die verbesserte Genauigkeit durch das AC-Tool bei der Diagnostik auf die Patientenversorgung hat. Darüber hinaus ist der in dieser Studie enthaltene Stichprobenumfang relativ gering, da starre Ausschlusskriterien angewandt wurden, um ausschließlich die Einbeziehung echter Tumorprogressionen zu gewährleisten. In unserer Studie wurden v. a. Radiologen mit Erfahrung in der neuroonkologischen Diagnostik einbezogen. Dies kann zu einer weiteren Verzerrung der Auswertung führen. Allgemeine Radiologen mit lange zurückliegender oder ohne Subspezialisierung in der Neuroradiologie könnten noch mehr von AC-Diagnostiktools profitieren. Darüber hinaus schließt die eingehaltene Latenzzeit von 6 Wochen zwischen den CVR- und AC-Messungen zum Ausschluss einer Wiedererkennung Verzerrung eine gewisse Wiedererkennung der Fälle nicht vollständig aus. Die eingeschlossenen Follow-up-Untersuchungen beinhalteten verschiedene MRT-Scanner mit unterschiedlichen Schichtdicken, was zu einer verzerrten Beurteilung der Läsionen und so zur eingeschränkten Beurteilung der Studienpaare führen kann. Wir stellten jedoch fest, dass sowohl bei Studienpaaren mit einer Schichtdickendifferenz von mehr als 2 mm ($n = 13$) als auch bei unterschiedlichen Feldstärken (1,5T/3T, $n = 11$) die diagnostische Genauigkeit der AC-Auswertung auf einem ähnlichen Niveau lag wie bei der Mittelwertbildung über alle Untersuchungen (0,79 bzw. 0,85 gegenüber 0,84 für alle Studienpaare). Dies deutet darauf hin, dass die Koregistrierung in diesen Fällen immer noch akzeptabel funktioniert und bei erneuter Testung zu einem vergleichbaren Ergebnis führen würde. Darüber hinaus stellt das Verwenden verschiedener Scanner und das Vergleichen der damit akquirierten Bilder ein häufiges Szenario dar, welches laut unserer Studie mittels der AC erleichtert werden könnte. Dennoch sollte der Einfluss von Unterschieden in den Scan-Parametern auf die Koregistrierungsqualität in nachfolgenden Studien mit einer größeren Kohorte untersucht werden, um diesbezüglich zuverlässigere Daten zu erhalten.

FLAIR-Sequenzen spielen zwar eine wichtige Rolle bei der Beurteilung von Hirntumoren, jedoch werden in der klinischen Routine auch weitere Sequenzen verwendet, welche in unserer Studie nicht untersucht wurden. Daher sind die Vorteile, die im Follow-up von FLAIR-Läsionen gezeigt werden, möglicherweise nicht auf andere diagnostisch relevante Sequenzen, wie z. B. kontrastverstärkte Bildsequenzen, anwendbar. Weitere Studien diesbezüglich wären daher von Interesse.

Insgesamt scheint die Verwendung von AC-Tools auf Basis der Ergebnisse dieser Arbeit bei Astrozytompatienten vielversprechend zu sein. Insbesondere im Hinblick auf eine deutlich verbesserte Erkennung von subtilen Krankheitsprogressionen nicht

kontrastmittelanreichernder Tumoranteile sollte die vermehrte klinische Implementierung solcher Instrumente angestrebt werden. Eine Verbesserung des AC-Tools im Hinblick auf eine verkürzte Ladezeit könnte zu einer größeren Zeitersparnis und dadurch gegebenenfalls zu einer Kostensenkung in der radiologischen Diagnostik führen. Zudem könnte sich eine Kostensenkung für das Gesundheitssystem aufgrund einer präziseren Indikationsstellung für Tumorthérapien ergeben. Diese möglichen Implikationen sollten in dezidierten Folgestudien analysiert werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Zopfs D, Laukamp KR, Paquet S, et al. Follow-up MRI in multiple sclerosis patients: automated co-registration and lesion color-coding improves diagnostic accuracy and reduces reading time. *Eur Radiol* 2019; **29**(12): 7047-54.
2. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol* 2020; **22**(12 Suppl 2): iv1-iv96.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; **131**(6): 803-20.
4. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol* 2014; **16**(7): 896-913.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; **114**(2): 97-109.
6. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol* 2013; **15 Suppl 2**: ii1-56.
7. Dubrow R, Darefsky AS. Demographic variation in incidence of adult glioma by subtype, United States, 1992-2007. *BMC Cancer* 2011; **11**: 325.
8. Forst DA, Nahed BV, Loeffler JS, Batchelor TT. Low-grade gliomas. *Oncologist* 2014; **19**(4): 403-13.
9. Nunez FJ, Mendez FM, Garcia-Fabiani MB, et al. Evaluation of Biomarkers in Glioma by Immunohistochemistry on Paraffin-Embedded 3D Glioma Neurosphere Cultures. *J Vis Exp* 2019; (143).
10. Ostertag CB. Reliability of Stereotactic Brain Tumor Biopsy. In: Lunsford LD, ed. *Modern Stereotactic Neurosurgery*. Boston, MA: Springer, Boston, MA; 1988: 129-36.
11. Malzkorn B, Reifenberger G. Integrated diagnostics of diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors. *Pathologe* 2019; **40**(Suppl 1): 9-17.
12. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, et al. Announcing cIMPACT-NOW: the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy. *Acta Neuropathol* 2017; **133**(1): 1-3.
13. Masui K, Mischel PS, Reifenberger G. Molecular classification of gliomas. *Handb Clin Neurol* 2016; **134**: 97-120.
14. Picca A, Berzero G, Di Stefano AL, Sanson M. The clinical use of IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; **18**(12): 1041-51.
15. Han S, Liu Y, Cai SJ, et al. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *Br J Cancer* 2020; **122**(11): 1580-9.
16. Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009; **462**(7274): 739-44.
17. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008; **321**(5897): 1807-12.
18. Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C, von Deimling A. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol* 2008; **116**(6): 597-602.
19. Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol* 2009; **11**(4): 341-7.

20. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; **360**(8): 765-73.
21. Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2009; **118**(4): 469-74.
22. Capper D, Zentgraf H, Balss J, Hartmann C, von Deimling A. Monoclonal antibody specific for IDH1 R132H mutation. *Acta Neuropathol* 2009; **118**(5): 599-601.
23. Capper D, Weissert S, Balss J, et al. Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumors. *Brain Pathol* 2010; **20**(1): 245-54.
24. Labussiere M, Idbaih A, Wang XW, et al. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology* 2010; **74**(23): 1886-90.
25. Weller M, Reifenberger G, Tonn JC, Wick W. Gliome: Aktuelle Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International* 2016; **113**(6): -18-.
26. Tabouret E, Nguyen AT, Dehais C, et al. Prognostic impact of the 2016 WHO classification of diffuse gliomas in the French POLA cohort. *Acta Neuropathol* 2016; **132**(4): 625-34.
27. Sanson M, Marie Y, Paris S, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 2009; **27**(25): 4150-4.
28. Chan AK, Yao Y, Zhang Z, et al. Combination genetic signature stratifies lower-grade gliomas better than histological grade. *Oncotarget* 2015; **6**(25): 20885-901.
29. Taillibert S, Pedretti M, Sanson M. [The genetics of glioma: molecular classification]. *Presse Med* 2004; **33**(18): 1268-73.
30. Schlegel UW, M. Westphal, M. Neuroonkologie, 2. erweiterte Auflage. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme Verlagsgruppe; 2003.
31. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 2008; **113**(7 Suppl): 1953-68.
32. Karlsson P, Holmberg E, Lundell M, Mattsson A, Holm LE, Wallgren A. Intracranial tumors after exposure to ionizing radiation during infancy: a pooled analysis of two Swedish cohorts of 28,008 infants with skin hemangioma. *Radiat Res* 1998; **150**(3): 357-64.
33. Ohgaki H. Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biol* 2009; **472**: 323-42.
34. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 2005; **109**(1): 93-108.
35. Group TIS. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *International Journal of Epidemiology* 2010; **39**(3): 675-94.
36. Little MP, Rajaraman P, Curtis RE, et al. Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States. *BMJ* 2012; **344**: e1147.
37. Jiang Y, He J, Guo Y, Tao H, Pu F, Li Y. Identification of genes related to low-grade glioma progression and prognosis based on integrated transcriptome analysis. *J Cell Biochem* 2020; **121**(5-6): 3099-111.
38. Reith W. Hirntumoren. *Der Radiologe* 2017; **57**(9): 700-.
39. Samudra N, Zacharias T, Plitt A, Lega B, Pan E. Seizures in glioma patients: An overview of incidence, etiology, and therapies. *J Neurol Sci* 2019; **404**: 80-5.

40. Huang L, You G, Jiang T, Li G, Li S, Wang Z. Correlation between tumor-related seizures and molecular genetic profile in 103 Chinese patients with low-grade gliomas: a preliminary study. *J Neurol Sci* 2011; **302**(1-2): 63-7.
41. Klein M, Engelberts NH, van der Ploeg HM, et al. Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Ann Neurol* 2003; **54**(4): 514-20.
42. Gallagher P, Leach JP, Grant R. Time to focus on brain tumor-related epilepsy trials. *Neurooncol Pract* 2014; **1**(3): 123-33.
43. Berntsson SG, Merrell RT, Amirian ES, et al. Glioma-related seizures in relation to histopathological subtypes: a report from the glioma international case-control study. *J Neurol* 2018; **265**(6): 1432-42.
44. van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, Walchenbach R, Zwinkels H, Vecht CJ. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol* 2009; **256**(9): 1519-26.
45. Kerkhof M, Dielemans JC, van Breemen MS, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2013; **15**(7): 961-7.
46. Lee JW, Wen PY, Hurwitz S, et al. Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. *Arch Neurol* 2010; **67**(3): 336-42.
47. Kim YH, Park CK, Kim TM, et al. Seizures during the management of high-grade gliomas: clinical relevance to disease progression. *J Neurooncol* 2013; **113**(1): 101-9.
48. Rosati A, Tomassini A, Pollo B, et al. Epilepsy in cerebral glioma: timing of appearance and histological correlations. *J Neurooncol* 2009; **93**(3): 395-400.
49. Rosati A, Marconi S, Pollo B, et al. Epilepsy in glioblastoma multiforme: correlation with glutamine synthetase levels. *J Neurooncol* 2009; **93**(3): 319-24.
50. Robert SM, Buckingham SC, Campbell SL, et al. SLC7A11 expression is associated with seizures and predicts poor survival in patients with malignant glioma. *Sci Transl Med* 2015; **7**(289): 289ra86.
51. Yang Y, Mao Q, Wang X, et al. An analysis of 170 glioma patients and systematic review to investigate the association between IDH-1 mutations and preoperative glioma-related epilepsy. *J Clin Neurosci* 2016; **31**: 56-62.
52. Toledo M, Sarria-Estrada S, Quintana M, et al. Epileptic features and survival in glioblastomas presenting with seizures. *Epilepsy Res* 2017; **130**: 1-6.
53. Liubinas SV, D'Abaco GM, Moffat BM, et al. IDH1 mutation is associated with seizures and protoplasmic subtype in patients with low-grade gliomas. *Epilepsia* 2014; **55**(9): 1438-43.
54. Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia* 2013; **54 Suppl 9**: 97-104.
55. Usery JB, Michael LM, 2nd, Sills AK, Finch CK. A prospective evaluation and literature review of levetiracetam use in patients with brain tumors and seizures. *J Neurooncol* 2010; **99**(2): 251-60.
56. Laghari AA, Ahmed SI, Qadeer N, Shamim MS. Choice of therapeutic anti-seizure medication in patients with brain tumour. *J Pak Med Assoc* 2019; **69**(3): 442-4.
57. Maschio M. Brain tumor-related epilepsy. *Curr Neuropharmacol* 2012; **10**(2): 124-33.
58. Bahr O, Hermisson M, Rona S, et al. Intravenous and oral levetiracetam in patients with a suspected primary brain tumor and symptomatic seizures undergoing neurosurgery: the HELLO trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2012; **154**(2): 229-35; discussion 35.

59. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 2017; **18**(6): e315-e29.
60. Brown TJ, Brennan MC, Li M, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; **2**(11): 1460-9.
61. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005; **366**(9490): 985-90.
62. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 2016; **374**(14): 1344-55.
63. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; **31**(3): 337-43.
64. Wick W. Neue Behandlungsoptionen bei Gliomen. *Der Onkologe* 2019; **25**(1): 60-6.
65. Villanueva-Meyer JE, Mabray MC, Cha S. Current Clinical Brain Tumor Imaging. *Neurosurgery* 2017; **81**(3): 397-415.
66. Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. *Br J Radiol* 2011; **84 Spec No 2**: S107-11.
67. Kanda T, Nakai Y, Oba H, Toyoda K, Kitajima K, Furui S. Gadolinium deposition in the brain. *Magn Reson Imaging* 2016; **34**(10): 1346-50.
68. Ramalho M, Ramalho J, Burke LM, Semelka RC. Gadolinium Retention and Toxicity- An Update. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017; **24**(3): 138-46.
69. Tweedle MF. Gadolinium Retention in Human Brain, Bone, and Skin. *Radiology* 2021; **300**(3): 570-1.
70. Pullicino R, Radon M, Biswas S, Bhojak M, Das K. A Review of the Current Evidence on Gadolinium Deposition in the Brain. *Clin Neuroradiol* 2018; **28**(2): 159-69.
71. Pipe JG. Motion correction with PROPELLER MRI: application to head motion and free-breathing cardiac imaging. *Magn Reson Med* 1999; **42**(5): 963-9.
72. Hirokawa Y, Isoda H, Maetani YS, Arizono S, Shimada K, Togashi K. MRI artifact reduction and quality improvement in the upper abdomen with PROPELLER and prospective acquisition correction (PACE) technique. *AJR Am J Roentgenol* 2008; **191**(4): 1154-8.
73. Metzler CA, Maleki A, Baraniuk RG. From Denoising to Compressed Sensing. *Ieee T Inform Theory* 2016; **62**(9): 5117-44.
74. Reiser M, Kuhn F, Debus J. Radiologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2017.
75. Nitz WR. 4 Systemkomponenten eines MRT. MRT-Guide für MTRA/RT. 1. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. p. 35-6.
76. Weishaupt D, V.D. K, B. M. Wie funktioniert MRI? Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2009.
77. Schild H. MRI made easy. Leverkusen: Bayer Vital GmbH; 1997.
78. De Coene B, Hajnal JV, Pennock JM, Bydder GM. MRI of the brain stem using fluid attenuated inversion recovery pulse sequences. *Neuroradiology* 1993; **35**(5): 327-31.
79. Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2017; **35**(21): 2439-49.
80. Chukwueke UN, Wen PY. Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. *CNS Oncol* 2019; **8**(1): CNS28.

81. Hilario A, Sepulveda JM, Perez-Nunez A, et al. A prognostic model based on preoperative MRI predicts overall survival in patients with diffuse gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; **35**(6): 1096-102.
82. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010; **28**(11): 1963-72.
83. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990; **8**(7): 1277-80.
84. Radbruch A, Lutz K, Wiestler B, et al. Relevance of T2 signal changes in the assessment of progression of glioblastoma according to the Response Assessment in Neurooncology criteria. *Neuro Oncol* 2012; **14**(2): 222-9.
85. Bendszus M, Platten M. Neuroradiological response criteria for malignant gliomas. *Nervenarzt* 2010; **81**(8): 950-5.
86. Lennartz S, Zopfs D, Nobis A, et al. MRI Follow-up of Astrocytoma: Automated Coregistration and Color-Coding of FLAIR Sequences Improves Diagnostic Accuracy With Comparable Reading Time. *J Magn Reson Imaging* 2020; **52**(4): 1197-206.
87. Israel O, Keidar Z, Iosilevsky G, Bettman L, Sachs J, Frenkel A. The fusion of anatomic and physiologic imaging in the management of patients with cancer. *Semin Nucl Med* 2001; **31**(3): 191-205.
88. Lemke AJ, Niehues SM, Amthauer H, Rohlfing T, Hosten N, Felix R. [Clinical use of digital retrospective image fusion of CT, MRI, FDG-PET and SPECT -- fields of indications and results]. *Rofo* 2004; **176**(12): 1811-8.
89. Galletto Pregliasco A, Collin A, Guéguen A, et al. Improved Detection of New MS Lesions during Follow-Up Using an Automated MR Coregistration-Fusion Method. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; **39**(7): 1226-32.
90. Sweeney EM, Shinohara RT, Shea CD, Reich DS, Crainiceanu CM. Automatic lesion incidence estimation and detection in multiple sclerosis using multisequence longitudinal MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; **34**(1): 68-73.
91. Patel N, Horsfield MA, Banahan C, et al. Detection of Focal Longitudinal Changes in the Brain by Subtraction of MR Images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; **38**(5): 923-7.
92. Amthauer H. Verbesserung der Lokalisationsdiagnostik in der Einzel-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) durch Koregistrierung mit anatomischer Schnittbildgebung: Klinische Validierung. Berlin: Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2007.
93. Hutton BF, Braun M. Software for image registration: algorithms, accuracy, efficacy. *Semin Nucl Med* 2003; **33**(3): 180-92.
94. Studholme C, Hill DL, Hawkes DJ. Automated three-dimensional registration of magnetic resonance and positron emission tomography brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures. *Med Phys* 1997; **24**(1): 25-35.
95. Lester H, Arridge SR. A survey of hierarchical non-linear medical image registration. *Pattern Recognition* 1999; **32**(1): 129-49.
96. Viergever MA, Maintz JBA, Niessen WJ, et al. Registration, segmentation, and visualization of multimodal brain images. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 2001; **25**(2): 147-51.
97. West J, Fitzpatrick JM, Wang MY, et al. Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques. *J Comput Assist Tomo* 1997; **21**(4): 554-66.
98. J. W, M. FJ, Y. WM, et al. Retrospective intermodality registration techniques for images of the head: surface-based versus volume-based. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 1999; **18**(2): 144-50.

99. Hill DL, Hawkes DJ, Crossman JE, et al. Registration of MR and CT images for skull base surgery using point-like anatomical features. *Br J Radiol* 1991; **64**(767): 1030-5.
100. Viergever MA, Maintz JB, Stokking R. Integration of functional and anatomical brain images. *Biophys Chem* 1997; **68**(1-3): 207-19.
101. Amthauer H, Denecke T, Rohlfing T, et al. Value of image fusion using single photon emission computed tomography with integrated low dose computed tomography in comparison with a retrospective voxel-based method in neuroendocrine tumours. *European Radiology* 2005; **15**(7): 1456-62.
102. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol* 2001; **11**(10): 1968-74.
103. van Heerden J, Rawlinson D, Zhang AM, et al. Improving Multiple Sclerosis Plaque Detection Using a Semiautomated Assistive Approach. *American Journal of Neuroradiology* 2015; **36**(8): 1465-71.
104. van West SE, de Bruin HG, van de Langerijt B, Swaak-Kragten AT, van den Bent MJ, Taal W. Incidence of pseudoprogression in low-grade gliomas treated with radiotherapy. *Neuro Oncol* 2017; **19**(5): 719-25.
105. Fagerland MW, Lydersen S, Laake P. The McNemar test for binary matched-pairs data: mid-p and asymptotic are better than exact conditional. *BMC Medical Research Methodology* 2013; **13**(1): 91.
106. Cicchetti DV. Guidelines, Criteria, and Rules of Thumb for Evaluating Normed and Standardized Assessment Instruments in Psychology. *American Psychological Association* 1994; **6**: 284-90.
107. ISEG, Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW. BARMER GEK Arztreport 2011: BARMER GEK, 2011.
108. OECD. CT exams, 2007 and 2017 (or nearest year); 2019.
109. Kazda T, Hardie JG, Pafundi DH, Kaufmann TJ, Brinkmann DH, Laack NN. Evaluation of RANO response criteria compared to clinician evaluation in WHO grade III anaplastic astrocytoma: implications for clinical trial reporting and patterns of failure. *J Neurooncol* 2015; **122**(1): 197-203.
110. Thust SC, van den Bent MJ, Smits M. Pseudoprogression of brain tumors. *J Magn Reson Imaging* 2018.
111. Wick W, Chinot OL, Bendszus M, et al. Evaluation of pseudoprogression rates and tumor progression patterns in a phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* 2016; **18**(10): 1434-41.
112. Radbruch A, Fladt J, Kickingereeder P, et al. Pseudoprogression in patients with glioblastoma: clinical relevance despite low incidence. *Neuro Oncol* 2015; **17**(1): 151-9.
113. Balaña C, Capellades J, Pineda E, et al. Pseudoprogression as an adverse event of glioblastoma therapy. *Cancer Med* 2017; **6**(12): 2858-66.
114. Topkan E, Topuk S, Oymak E, Parlak C, Pehlivan B. Pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme after concurrent radiotherapy and temozolomide. *Am J Clin Oncol* 2012; **35**(3): 284-9.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Übersicht des Krebszyklus mit metabolischer Reprogrammierung bei IHD-Mutation. Darstellung der Umwandlung von alpha-Ketoglutarat in D2HG. _____ 14
- Abbildung 2: Schematische Darstellung des Aufbaus eines MRTs. _____ 22
- Abbildung 3: Darstellung des Kernspins des Wasserstoffprotons. _____ 23
- Abbildung 4: Ausrichtung der Protonen in der Umgebung. Links: ohne äußeres Magnetfeld. Rechts: Ausrichtung im äußeren Magnetfeld B_0 in z-Richtung. _____ 24
- Abbildung 5: Tumormessungen zur Bestimmung eines potentiellen Krankheitsprogresses gemäß RANO-Kriterien. Links: Vorscan; Rechts: Follow-up. Oben: Follow-up-MRT beim low-grade Astrozytom mit einem stabilen Krankheitsstadium gemäß RANO-Kriterien. Unten: Follow-up-MRT. Bildquelle: Lennartz, Nobis et al.: MRI Follow-up of Astrozytoma.⁸⁶ _____ 28
- Abbildung 6: Beispiele für eindeutige und marginale Progression der nicht signalangehobenen Tumormasse. Links: Vorscan; Mittig: Follow-up; Rechts: AC-Bild: Overlay-Map (Progression der FLAIR-Signalhyperintensität in Rot dargestellt). Oben: Eindeutige Krankheitsprogression; Bildquelle: Lennartz, Nobis et al.: MRI Follow-up of Astrozytoma.⁸⁶ 32
- Abbildung 7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. Bildquelle: Lennartz, Nobis et al.: MRI Follow-up of Astrozytoma.⁸⁶ _____ 35
- Abbildung 8: Darstellung der Gesamtsensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit für die Progression der FLAIR-Hyperintensität, die von den drei Bewertern bei der Beurteilung des supratentoriellen Astrozytoms erreicht wurde. Die Gesamtsensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit waren bei der AC (orangefarbene Balken) deutlich höher als beim CVR (blaue Balken). Die Sternchen zeigen die statistische Signifikanz an. Bildquelle: Lennartz, Nobis et al.: MRI Follow-up of Astrozytoma.⁸⁶ _____ 41
- Abbildung 9: Subgruppenanalyse von marginalen und eindeutigen Krankheitsverläufen bestimmt durch die Größenänderung der FLAIR-Signalhyperintensität. Es ist ersichtlich, dass die AC die Sensitivität für marginale Krankheitsprogressionen deutlich verbessert, während die Sensitivität für eindeutige Krankheitsprogressionen bei beiden Leseverfahren vergleichbar hoch ist. Sternchen zeigen die statistische Signifikanz an. Bildquelle: Lennartz, Nobis et al.: MRI Follow-up of Astrozytoma.⁸⁶ _____ 42
- Abbildung 10: Diagnostische Sicherheit auf einer 5-Punkte-Likert-Skala angegeben. Bei allen Fällen war die Sicherheit bei der AC deutlich höher als bei der CVR, während bei eindeutigen und marginalen Krankheitsverläufen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, obwohl es bei letzteren eine Tendenz zu höheren Sicherheitswerten bei der AC gab. Bildquelle: Lennartz, Nobis et al.: MRI Follow-up of Astrozytoma.⁸⁶ _____ 43
- Abbildung 11: Zeitaufwand für die Untersuchung von Fällen im CVR (blau) im Vergleich zum Bildleseverfahren mit AC (orange) einschließlich der Zeit zum Laden (blau gestreift bei CVR und orange gestreift bei AC) von MRI-Studienpaaren. Die mit dem AC-Tool verbundene höhere Ladezeit neutralisierte die signifikante Zeitersparnis beim Lesen, die bei allen Fällen und marginalen Krankheitsverläufen beobachtet wurde, was zu vergleichbaren Gesamtbewertungszeiten führte. Bei eindeutigen Krankheitsverläufen war die Gesamtbewertungszeit bei Verwendung der AC-Software deutlich höher, da die Einsparungen bei der Lesezeit durch die AC-Software minimal waren. Bildquelle: Lennartz, Nobis et al.: MRI Follow-up of Astrozytoma.⁸⁶ _____ 44

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über die Scanner-Parameter für die inkludierten Scans. Angabe von Sichtfeldbereich, Matrix, Schichtdicke, Wiederholungszeit (TR), Echozeit (TE) und Inversionszeit (TI). ⁸⁶	36
Tabelle 2: Patientencharakteristika, der Fälle mit Krankheitsprogression gemäß festgelegter Referenzdiagnosen und RANO-Kriterien. ⁸⁶	40
Tabelle 3: Charakteristika der Studienpaare, einschließlich des Anteils der Scan-Paare mit einheitlichen Scan-Parametern, der Verteilung von stabilen Erkrankungen/Krankheitsprogressionen sowie der diagnostischen Leistung für jede Untergruppe von Scanner-Kombinationen. ⁸⁶	43

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Diese Arbeit basiert auf den Untersuchungen, die im Rahmen einer Studie des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln zum MRT-Follow-up des Astrozytoms mittels automatisierter Koregistrierung und Farbkodierung von FLAIR-Sequenzen durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse des Projektes wurden bereits 2020 in einem Paper mit dem Titel „MRI Follow-up of Astrocytoma: Automated Coregistration and Color-Coding of FLAIR Sequences Improves Diagnostic Accuracy With Comparable Reading Time“ in der Fachzeitschrift „Journal of Magnetic Resonance Imaging“ veröffentlicht. Da meine Dissertation auf Basis der dazu gehörigen Studie verfasst wurde, gibt es zahlreiche Überschneidungen der Daten.

Die neben mir an der Studie beteiligten Personen waren: Simon Lennartz, David Zopfs, Stefanie Paquet, Ulrike Cornelia Isabel Hoyer, Charlotte Zäske, Lukas Goertz, Christoph Kabbasch, Kai Roman Laukamp, Nils Große Hokamp, Norbert Galldiks und Jan Borggrefe.