

**Aus der Abteilung Neuroradiologie
(Prof. Dr. med. M. Knauth)
im Zentrum Radiologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

**Populations-basierte Studie zum Phänomen der
Pseudoprogression nach Radiochemotherapie bei Patienten mit
malignen Gliomen**

Bedeutung der Diffusions- und Perfusionswichtung in der MRT

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Joseph Cohnen

aus

Holzminden

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichtstatter: Prof. Dr. med. M. Knauth

II. Berichtstatter/in: Priv.-Doz. Dr. med. F. Stockhammer

III. Berichtstatter/in: Prof. Dr. med. A. Hille

Tag der mündlichen Prüfung: 14. November 2012

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Was ist Pseudoprogession?	6
1.1.1 Epidemiologie der malignen Gliome	6
1.1.2 Therapie und Prognose der malignen Gliome	6
1.1.3 Diagnostik der malignen Gliome	8
1.1.4 Bildgebende Verlaufskontrolle der malignen Gliome nach Therapie	11
1.1.5 Definition der Pseudoprogession	13
1.1.6 Radionekrose nach Strahlentherapie maligner Gliome	15
1.1.7 Pseudoprogession und der methylierte MGMT-Promotor	16
1.1.8 Ausblick zum Thema Pseudoprogession	17
1.2 Gegenstand meiner Untersuchung	19
1.2.1 Diffusionswichtung (DWI) in der MRT	20
1.2.2 Perfusionswichtung (PWI) in der MRT	21
1.2.3 Erwartungen an die eigenen Untersuchungen	23
2. Material und Methoden	23
2.1 Patientenauswahl; Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.2 Aufteilung der Patienten in Studiengruppen	24
2.3 Auswertungen der Magnetresonanztomographie	27
2.3.1 Auswertungen der T1- und T2-Wichtung	28
2.3.2 Auswertung der Diffusionswichtung (DWI)	29
2.3.3 Auswertung der MR-Perfusion	30
3. Darstellung der eigenen Untersuchungen	32
3.1 Klinische Parameter	33
3.2 Ergebnisse der Diffusionswichtung	35

3.3 Ergebnisse der MR-Perfusion	37
3.4 Kombination der Ergebnisse aus Diffusions- und Perfusionswichtung	39
4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur	40
5. Zusammenfassung	43
6. Abkürzungsverzeichnis	45
7. Literaturverzeichnis	46

1. Einleitung

1.1 Was ist Pseudoprogession?

Die Begriffe der Progression und Pseudoprogession entstammen der medizinischen Verlaufskontrolle und Therapieevaluation bei Patienten, die an einem malignen, hirneigenen Tumor erkrankt sind und mit dem Ziel der kurativen Tumorentfernung behandelt werden. Zum eingehenden Verständnis folgt eine zusammenfassende Abhandlung über den aktuellen Stand der Therapie maligner Gliome.

1.1.1 Epidemiologie der malignen Gliome

Die häufigsten malignen und hirneigenen Tumore sind das Glioblastoma multiforme (WHO IV°) und das anaplastische Astrozytom (WHO III°). Die Inzidenz der malignen Gliome beträgt in Europa und Nordamerika 2,9 bis 3,5 pro Jahr und 100.000 Einwohnern. Männer sind im Verhältnis 1,7:1 häufiger betroffen; das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beträgt 64 Jahre für das Glioblastom und 45 Jahre für das anaplastische Astrozytom (Ohgaki und Kleihues 2005).

Für Deutschland ist mit jährlich etwa 3000 bis 4000 Neuerkrankungen zu rechnen. Auch wenn maligne Gliome nur 2% aller menschlichen Tumorerkrankungen ausmachen, stellen sie die vierthäufigste Todesursache bei Krebserkrankung (Davis et al. 1998).

1.1.2 Therapie und Prognose der malignen Gliome

Die Therapie und Prognose von malignen Gliomen variiert von Patient zu Patient und ist vorwiegend abhängig von der Lokalisation des Tumors innerhalb des Zentralnervensystems, von der Histologie, der Wachstumsgeschwindigkeit und dem Lebensalter des Patienten. Außerdem spielen die Komplianz (englisch: Compliance) und Therapieverträglichkeit eine bedeutende Rolle (Silbergeld und Chicoine 1997).

In der Regel kommt eine multimodale Therapie, bestehend aus einer mikrochirurgischen Operation, einer Strahlentherapie und einer kombinierten Chemotherapie, zur Anwendung.

In Anlehnung an das Thema dieser Dissertation wird aus den zahlreichen unterschiedlichen Therapieregimen exemplarisch die derzeitige Standardtherapie beschrieben.

Die operative Tumorentfernung dient zunächst der histologischen Diagnostik des Tumors (Schnellschnittdiagnose intraoperativ) und dann der möglichst vollständigen Entfernung der soliden Tumoranteile im Sinne einer maximalen Tumorzellreduktion vor Strahlentherapie und Chemotherapie. Die Operation stellt derzeit den wichtigsten und effektivsten Therapiearm dar (Stupp et al. 2006).

Innerhalb von 5-7 Wochen nach der Operation erfolgt die Strahlentherapie in Abhängigkeit von der histologischen Graduierung des Tumors, dem klinischen Zustand des Patienten und der residualen Tumormasse nach Operation. Über einen Zeitraum von etwa sechs Wochen wird eine Gesamtdosis von 60 Gray (Tagesdosis 1,8 bis 2 Gray) für das Tumorbett, mit zwei Zentimetern Abstand zu den Tumorresektionsgrenzen, angestrebt.

Die Planung der Strahlentherapie erfolgt dabei unter Zuhilfenahme eines dreidimensionalen Datensatzes der Magnetresonanztomographie.

Auch wenn Gliome nur eine geringe Strahlenempfindlichkeit aufweisen, ist die Überlebenszeit der Patienten im Vergleich zu einer alleinigen Operation und Chemotherapie deutlich gesteigert (Walker et al. 1979).

Die Darstellung der Chemotherapie in dieser Arbeit beschränkt sich auf den aktuellen Goldstandard mit der adjuvanten Verabreichung von Temozolomid.

Seit 2005 ist dieses Chemotherapeutikum als Erstlinien-Therapie bei neu diagnostizierten Glioblastomen zugelassen (Weller 2008).

Die Zytotoxizität beruht auf dem aktiven Metaboliten MTIC [3-Methyl- (Triazen-1-yl) Imidazol-4-Carboxamid], der eine Alkylierung des Guanins in der DNS-Replikation und damit den konsekutiven Zelltod bewirkt (Hickman und Samson 1999).

Temozolomid wird als orale Hartkapsel begleitend zur Strahlentherapie in einer Dosierung von 75 mg/m²/d (Milligramm/Körperoberfläche/Tag) für 42 Tage verabreicht. Vier Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie erfolgt eine Monotherapie mit sechs Zyklen und jeweils 28 Tagen sowie Behandlungspausen von 23 Tagen. Im ersten Zyklus werden 150 mg/m²/d, in allen weiteren 200 mg/m²/d verabreicht.

Auch unter Anwendung der aktuellen Therapie und bei deutlichen Fortschritten in den letzten zehn Jahren ist die Prognose der malignen Gliome in Bezug auf die Überlebenszeit ungünstig.

Das mediane Überleben beim anaplastischen Astrozytom WHO III° liegt derzeit bei 36 Monaten, die des Glioblastoms WHO IV° bei 12 Monaten (DeAngelis 2003).

1.1.3 Diagnostik der malignen Gliome

Die Erstdiagnose eines Glioms erfolgt, nach typischer Symptomatik (**Tabelle 1**) für einen malignen Hirntumor, in der Regel durch die bildgebenden Verfahren der Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT).

Klinische Symptome maligner Gliome	
Kopfschmerzen	50 %
Epileptische Anfälle	15-25 %
Halbseitenlähmung	30-50 %
Mentale Auffälligkeiten	40-60 %

Tabelle 1: Klinische Symptome maligner Gliome (DeAngelis 2003; Seminars in Oncology 30/6; pg. 15)

Während die Computertomographie eine erste Orientierung zur Feststellung eines intrakraniellen Tumors, sowie der Identifikation von Malignitätskriterien desselben erlaubt, gibt die Magnetresonanztomographie genauere Hinweise auf die Tumorbeschaffenheit und Lokalisation.

In typischer Weise präsentiert sich das maligne Gliom mit einem raumfordernden Masseneffekt, irregulärer Tumormatrix, randständiger Kontrastmittelanreicherung und zentraler Nekrose sowie perifokalem Ödem (**Abbildung 1**).

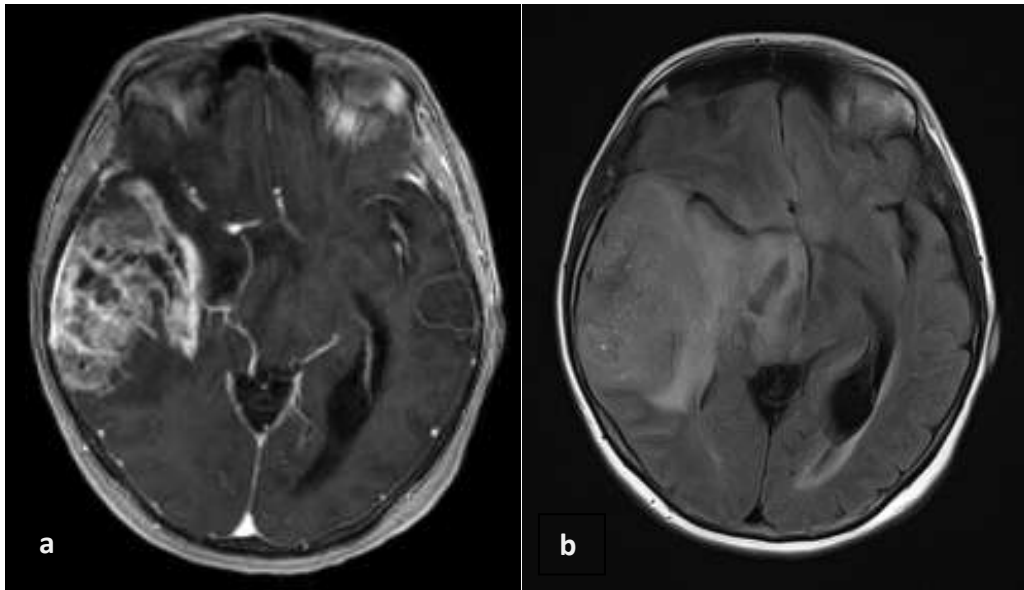


Abbildung 1: typische Erscheinung eines Glioblastoms in der MRT; a) T1-Wichtung, b) T2 FLAIR-Wichtung

In absteigender Häufigkeit ist der Tumor supratentoriell, innerhalb der weißen Hirnsubstanz des frontalen, parietalen, temporalen und okzipitalen Hirnlappens lokalisiert. Weniger häufig sind Manifestationen an Kleinhirn und Hirnstamm, selten innerhalb der Basalganglien und des Thalamus.

Der Tumor imponiert innerhalb der weißen Hirnsubstanz diffus-infiltrierend mit typischem Wachstum entlang der Faserbahnen zur gegenseitigen Hemisphäre. Prädilektionsstellen sind dabei das Corpus callosum, die vordere und hintere Kommissur. Das multifokale Auftreten, sowie der Befall der Hirnhäute sind selten.

Zur Erläuterung der Komplexität des in dieser Dissertation behandelten Themas der Pseudoprogression wird im Folgenden eine detaillierte Beschreibung der Morphologie der malignen Gliome in den unterschiedlichen Sequenzen der MRT durchgeführt.

In der nativen T1-Wichtung besteht eine irreguläre, unscharf abgegrenzte iso- bis hypointense Masse, evtl. mit zystischen Anteilen oder Blutungen. Nach Applikation von Kontrastmittel (Gadolinium) wird typischerweise eine kräftige, inhomogene und randständige Anreicherung des Tumors beobachtet.

Die T2-gewichteten Bilder zeigen einen heterogenen, hyperintensiven Tumor mit perifokalem Hirnparenchymödem. Die Suszeptibilitätswichtung (SWI) kann Mikroblutungen oder Blutabbauprodukte mit hoher Sensitivität nachweisen.

Diffusionsgewichtete Aufnahmen können zeldichte Tumorareale mit eingeschränkter interstitieller Wasserdiffusion aufzeigen.

Zusätzliche Untersuchungsverfahren stellen die MR-Spektroskopie und die MR-Perfusion (T2* dynamic contrast-enhanced weighted imaging) dar (**Abbildung 2**).

In der MR-Spektroskopie zeigen maligne Gliome eine relative Absenkung des N-Acetyl-Aspartats (NAA) als Marker für die gestörte Zellintegrität und ein erhöhtes Cholin (Cho) als Ausdruck der gesteigerten Zellproliferation. Weiterhin kann das Vorhandensein eines Laktat/Lipid-Peaks (1.33 ppm) das Vorliegen einer tumorbedingten Zellnekrose aufzeigen.

Die MR-Perfusion kann blutgefäßreiche Tumoranteile mit einem erhöhten relativen zerebralen Blutvolumen (rCBV) anzeigen; gleichzeitig ist eine gestörte Permeabilität der Bluthirnschranke nachzuweisen.

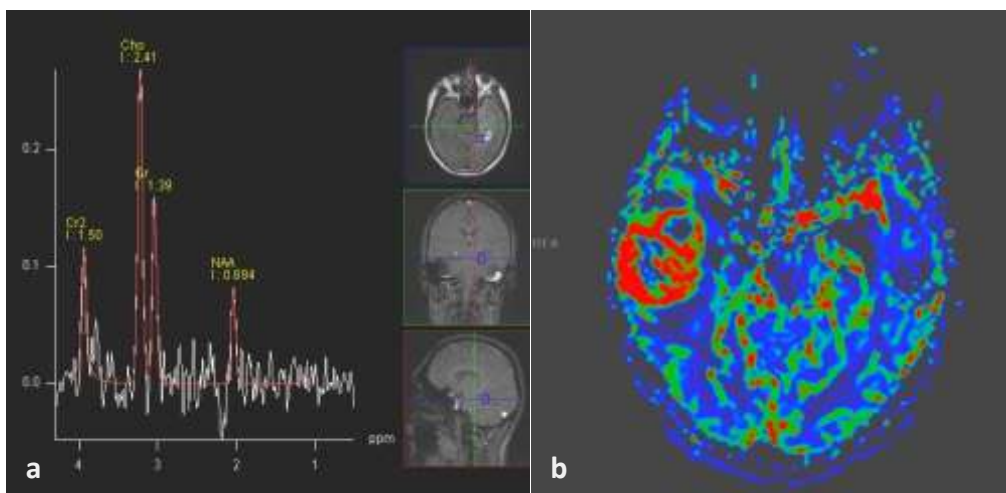


Abbildung 2: typischer Befund einer a) MR-Spektroskopie und b) MR-Perfusion bei malignem Gliom

Zum Zeitpunkt der Erstsymptomatik hat der Tumor oft schon ein Volumen von etwa 15 ml (Vertosick 1991).

Auch wenn die oben genannten Signalveränderungen in der MRT das Vorliegen eines Glioblastoma multiforme wahrscheinlich machen, sind zahlreiche mögliche Differenzialdiagnosen vorhanden und machen die abschließende Differenzierung des intrakraniellen Tumors schwierig. So können intrakranielle Abszesse, Metastasen nicht hirneigener Tumore, primär zerebrale Lymphome, akute Demyelinisierungen und subakute Hirninfarkte eine ähnliche Morphologie vorweisen.

Die endgültige Diagnose und Zuordnung des Tumors ist daher von der operativen Gewebegewinnung mit histologischer Diagnostik abhängig.

Die Einschätzung der Dignität fällt leichter; der in der MRT vom Radiologen diagnostizierte Grad nach WHO, korreliert eng mit der postoperativ erhobenen, histopathologischen Graduierung (Castillo et al. 1992).

Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel ist die Anwendung der Emissionstomographie (PET). Auf dieses Verfahren möchte ich, aufgrund der untergeordneten Bedeutung für den Gegenstand dieser Dissertation, nicht näher eingehen.

1.1.4 Bildgebende Verlaufskontrolle der malignen Gliome nach Therapie

Das Ansprechen der multimodalen Therapie bei malignen Gliomen wird postoperativ durch regelmäßige Magnetresonanztomographien kontrolliert.

Wesentlicher Anspruch an die Bildgebung ist dabei, die Vollständigkeit der Tumorresektion zu kontrollieren, sowie die Abnahme (Regression) oder Zunahme (Progression) des Tumolvolumens im Verlauf zu registrieren. Der frühen Erkennung eines Tumorrezidivs kommt dabei besondere Bedeutung zu, um eventuell zeitnahe therapeutische Konsequenzen zu erwägen.

Zur einheitlichen Bewertung des Therapieansprechens im Verlauf wurden 1990 diagnostische Kriterien nach MacDonald et al. definiert (Macdonald et al. 1990).

Grundlage dieser Kriterien ist die Vermessung des Kontrastmittel-anreichernden soliden Tumorgewebes in der T1-Wichtung der MRT (**Tabelle 2**).

Die Kontrastmittelanreicherung innerhalb des Hirnparenchyms reflektiert dabei das Ausmaß der Permeabilitätssteigerung/-störung der Bluthirnschranke (BHS), wie es bei malignen Gliomen (WHO III^o und IV^o) zu erwarten ist.

Therapieansprechen maligner Gliome: Kriterien nach MacDonald et al.	
Ansprechen	Kriterien
Komplettes Ansprechen <i>(CR-complete response)</i>	Alle der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> - Komplette Rückbildung aller KM-aufnehmenden Tumoranteile nachweisbar über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen - Keine neuen Läsionen - Keine Kortikosteroide - Stabiler oder verbesserter klinischer Befund
partiell Ansprechen <i>(PR-partial response)</i>	Alle der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> - $\geq 50\%$ Reduktion der Summe der Flächenmaße des KM-aufnehmenden Tumors im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nachweisbar über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen - Keine neuen Läsionen - Stabile oder reduzierte Kortikosteroiddosis - Stabiler oder verbesserter klinischer Befund
Stabiler Verlauf <i>(SD-stable disease)</i>	Alle der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> - Kriterien für CR, PR, PD sind nicht erfüllt - Stabiler klinischer Befund
Progression <i>(PD-progressiv disease)</i>	Eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> - $\geq 25\%$ Zunahme der Summe der Flächenmaße des KM-aufnehmenden Tumors - Jede neu nachweisbare Läsion - Verschlechterung des klinischen Befundes

Tabelle 2: Kriterien nach MacDonald et al. (1990) [modifiziert aus Bendszus (2010); Nervenarzt 81(8) Seite 952]

1.1.5 Definition der Pseudoprogession

Im Jahr 2008 wurde das gehäuft auftretende Phänomen einer Radiochemotherapie-assoziierten Bluthirnschrankenstörung mit konsekutiver Kontrastmittelanreicherung in der T1-Wichtung der MRT in nicht-neoplastischem Gewebe erstmals beschrieben (Brandsma und van den Bent 2009).

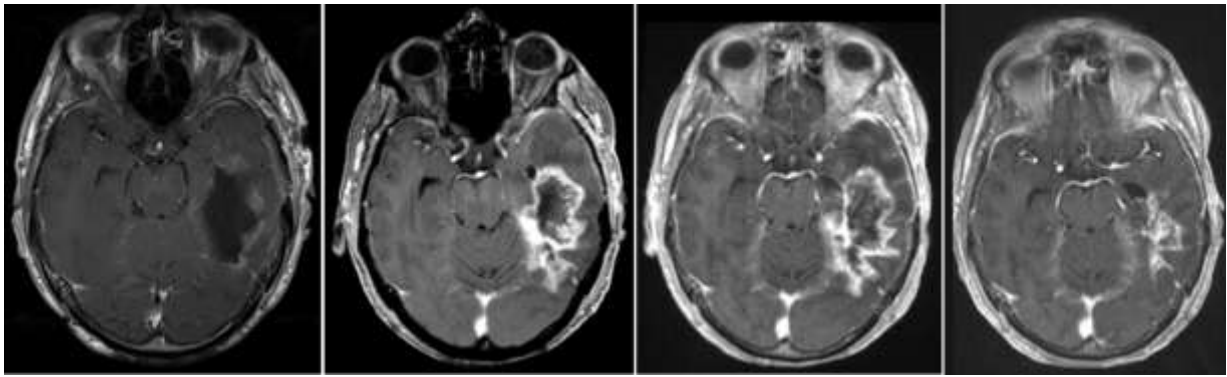
Eine bildmorphologisch Tumor-suspekte Zunahme der Kontrastmittelanreicherung sowie des perifokalen Hirnparenchymödems zeigten sich in weiteren bildgebenden Verlaufskontrollen stationär oder spontan rückläufig (de Wit et al. 2004).

Vorausgehende Studien haben diesen Effekt über einen verschieden langen Zeitraum untersucht. Dabei imponieren die Therapie-assoziierten Effekte vorwiegend innerhalb der ersten sechs Monate nach Beendigung der Strahlentherapie und damit bis acht Monate nach Operation (Brandsma und van den Bent 2009).

Damit wurde klar, dass das Auftreten neuer Kontrastmittel-anreichernder Läsionen bzw. die Zunahme der Fläche bekannter Läsionen nicht zwingend eine „echte“ Tumorprogression bedeutet.

Zur Unterscheidung eines progressiven, rezidivierenden malignen Glioms von einer evtl. Radiochemotherapie-assoziierten Zunahme des KM-anreichernden Tumors ohne anhaltende Zeichen einer Wachstumsprogression im Verlauf wurde der Begriff der Pseudoprogession geprägt.

Per Definition liegt eine Pseudoprogession vor, wenn eine neu aufgetretene oder größenprogrediente Kontrastmittel-anreichernde Läsion im weiteren Verlauf, ohne Umstellung oder Intensivierung der Chemotherapie, unverändert bleibt oder rückläufig ist (Brandsma und van den Bent 2009) (**Abbildung 3**).



48 Stunden nach OP

drei Monate

vier Monate

11 Monate

Abbildung 3: typischer bildmorphologischer Befund einer Pseudoprogression früh postoperativ und in Monaten nach Strahlentherapie.

Ein weiterer Aspekt der Pseudoprogression ist das Ausbleiben einer klinischen Verschlechterung der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose eines Kontrastmittelanreichernden Tumors in der Bildgebung. Dieser Erfahrungswert ist derzeit nicht in repräsentativen Studien belegt.

Pseudoprogression ist nach jüngsten Erkenntnissen ein häufig auftretendes Phänomen nach der kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid (de Wit et al. 2004).

Die Häufung des Phänomens der Pseudoprogression bei der Verwendung von Temozolomid ist nicht abschließend geklärt. Auch der Einsatz anderer Chemotherapeutika und die alleinige Strahlentherapie können eine Pseudoprogression verursachen.

Eine Hypothese macht den durch Temozolomid besonders effektiv verursachten Tumorzelltod und die daraus resultierende Bluthirnschrankenstörung für diesen Effekt verantwortlich (Brandes et al. 2008).

Hervorgehoben werden sollen drei Studien zur Häufigkeit des Auftretens einer Pseudoprogression. In einem Kollektiv von 32 Patienten mit malignem Gliom wurde nach alleiniger Strahlentherapie mit 60 Gray bei drei Patienten (9%) eine Pseudoprogression nach oben genannten Kriterien festgestellt (de Wit et al. 2004).

In einer anderen Studie wurde bei kombinierter Radiochemotherapie mit Temozolomid eine Pseudoprogression bei 18 von 85 Patienten (21%) identifiziert (Taal et al. 2008).

Eine weitere Untersuchung an 103 Patienten mit der kombinierten Radiochemotherapie zeigte bei 32 (31%) der Probanden das Phänomen der Pseudoprogession in der Bildgebung (Brandsma und van den Bent 2009).

Daraus resultiert bei Patienten mit der oben genannten Standardtherapie eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Pseudoprogession von etwa 25%.

Das Auftreten einer Pseudoprogession wird innerhalb des Bestrahlungsfeldes erwartet, eine KM-anreichernde Läsion außerhalb des primären Tumorbetts schließt diese jedoch nicht aus.

Rezidive der malignen Gliome treten zu etwa 80% als Lokalrezidive auf (Iacob und Dinca 2009).

1.1.6 Radionekrose nach Strahlentherapie maligner Gliome

Im Zusammenhang mit der Pseudoprogession muss ein weiterer Therapieeffekt nach Strahlentherapie bedacht werden.

Die Radionekrose wurde erstmals 1952 beschrieben (Guillaume et al. 1952). Die Radionekrose kann in der MRT prinzipiell von gleichem Signalcharakter wie die Progession und Pseudoprogession sein. Über die Inzidenz der Radionekrose ist wenig bekannt. In einer Kohorten-Studie mit 426 Patienten mit malignem Gliom wurde eine Inzidenz von 4,9% erhoben (Ruben et al. 2006). Dabei wurde das mittlere Auftreten nach Strahlentherapie mit 11,6 Monaten ermittelt. Zudem zeigten diese Patienten eine deutliche Verschlechterung der neurologischen Beschwerdesymptomatik. In der Bildgebung imponierte ein raumgebender Hirnparenchymdefekt.

Die beiden letztgenannten Aspekte, sowie das lange Zeitintervall zwischen Strahlentherapie und Auftreten einer Strahlennekrose können als wesentliche Unterschiede zur Pseudoprogession gewertet werden. Eine definitionsgemäße Abgrenzung beider Phänomene besteht jedoch nicht. Vielmehr ist ein Übergang der Pseudoprogession in eine Radionekrose denkbar.

1.1.7 Pseudoprogression und der methylierte MGMT-Promotor

Die Wirkung des Temozolomids auf molekularer Ebene, wie vorangehend beschrieben (1.1.2), kann durch das DNS-Reparatur-Enzym O6-Methylguanin-Methyltransferase (MGMT) eingeschränkt sein (Hammond et al. 2004).

MGMT hebt die durch Temozolomid verursachte Alkylierung des Guanins auf.

Bei etwa 45% aller Glioblastome liegt eine MGMT-Promoter-Methylierung vor und eine Expremierung des Reparaturenzyms wird verhindert, ein besseres Ansprechen auf Temozolomid ist die Folge (Hegi et al. 2004).

Die klinische Relevanz wird in der **Abbildung 4** verdeutlicht, das mediane Überleben der Patienten mit Glioblastomen und methyliertem MGMT-Promoter ist deutlich verlängert.

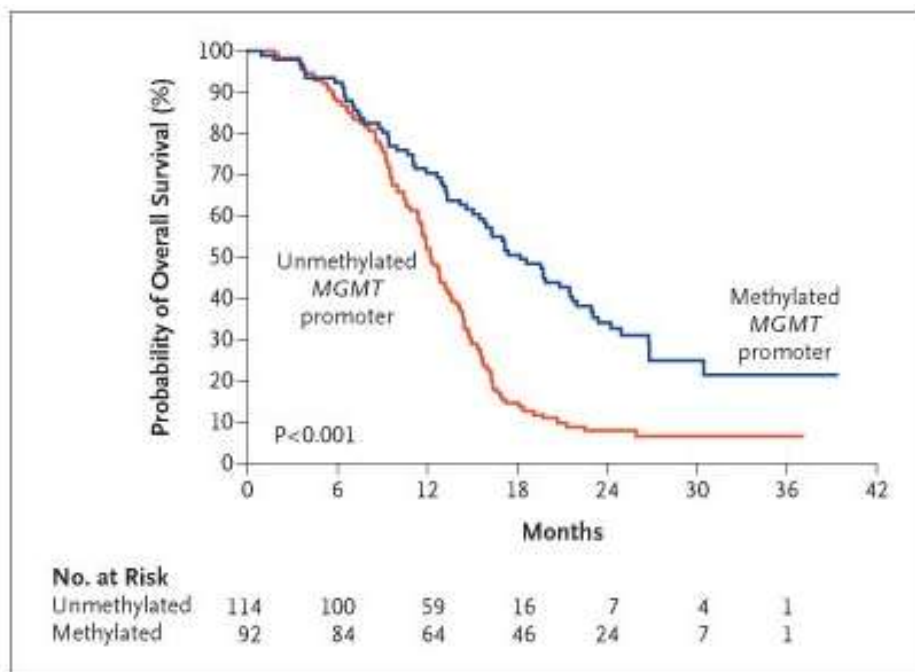


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Methylierungsstatus des MGMT-Promoters (Hegi et al. 2004 10(6): pg. 1872)

Der Methylierungsstatus des MGMT-Promoters im Glioblastom ist auch bedeutend für die Diagnose einer Pseudoprogression. Die Wahrscheinlichkeit einer auftretenden Pseudoprogression ist in dieser Gruppe signifikant erhöht (Brandes et al. 2008).

In meiner Studienpopulation lag leider keine ausreichend große Anzahl an genetischen Untersuchungen des Tumorgewebes vor, um diesen wichtigen Aspekt einzubeziehen.

1.1.8 Ausblick zum Thema Pseudoprogression

Die Komplexität der bildgebenden Therapieevaluation bei malignen Gliomen wird durch die Phänomene der Progression, Pseudoprogression, Radionekrose und die Anwendung zahlreicher unterschiedlicher Therapieregime offenkundig.

In jüngster Zeit und seit der Anwendung von Angiogenesehemmern (z.B. Bevacizumab, Cediranib) in der Therapie maligner Gliome ist ein weiterer Therapieeffekt hinzugekommen. Diese Medikamente bewirken die Bindung des „vascular endothelial growth factors“ (VEGF) und hemmen die Neovaskularisation des Tumors (Batchelor et al. 2007).

In der kernspintomographischen Bildgebung ist hierbei ein deutlicher Rückgang der kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteile und des perifokalen Ödems festzustellen. In der MR-Perfusion zeigen die so behandelten Tumore auch ein geringeres zerebrales Blutvolumen (rCBV). Bildmorphologisch wird der Rückgang des Tumors suggeriert, gleichzeitig besteht jedoch eine Progression der nicht Kontrastmittel-anreichernden Tumoranteile.

Dieses Phänomen wird neuerdings mit dem Begriff der Pseudoregression bedacht.

Zum aktuellen Zeitpunkt erscheinen die Therapieevaluations-Kriterien nach MacDonald nicht mehr ausreichend, um die Komplexität und Vielzahl der bildmorphologischen Therapieeffekte zu berücksichtigen.

Abschließend zur einführenden Erläuterung der Pseudoprogression möchte ich daher noch die kürzlich etablierten RANO-Kriterien (Response Assessment in Neuro-Oncology) vorstellen.

Diese können als Modifikation der etablierten MacDonald-Kriterien aufgefasst werden (**Tabelle 3**).

Therapieansprechen maligner Gliome: RANO-Kriterien	
Ansprechen	Kriterien
komplettes Ansprechen <i>(CR-complete response)</i>	<p>alle der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine KM-aufnehmenden Tumoranteile - keine neuen Läsionen - keine Kortikosteroide - stabiler oder verbesserter klinischer Befund - stabile oder abnehmende Tumormasse in der T2/FLAIR-Wichtung
partielles Ansprechen <i>(PR-partial response)</i>	<p>alle der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - $\geq 50\%$ Reduktion der Summe der Flächenmaße des KM-aufnehmenden Tumoranteils - keine neuen Läsionen - stabile oder reduzierte Kortikosteroiddosis - stabiler oder verbesserter klinischer Befund - stabile oder abnehmende Tumormasse in der T2/FLAIR-Wichtung
stabiler Verlauf <i>(SD-stable disease)</i>	<p>alle der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kriterien für CR, PR, PD sind nicht erfüllt - keine neuen Läsionen - stabile oder reduzierte Kortikosteroiddosis - Stabiler oder verbesserter klinischer Befund - stabile oder abnehmende Tumormasse in der T2/FLAIR-Wichtung
Progression <i>(PD-progressiv disease)</i>	<p>eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - $\geq 25\%$ Zunahme der Summe der Flächenmaße des KM-aufnehmenden Tumors - jede neu nachweisbare Läsion - Verschlechterung des klinischen Befundes - zunehmende Tumormasse in der T2/FLAIR-Wichtung

Tabelle 3: RANO-Kriterien [modifiziert aus Bendszus (2010); Nervenarzt 81(8) pg. 954]

Die RANO-Kriterien berücksichtigen im Vergleich zu den MacDonald-Kriterien erstmals auch die nicht Kontrastmittel-anreichernden Tumoranteile. Zudem repräsentiert ein gesteigerter Bedarf an Kortikosteroiden nicht gleichzeitig eine progressive Erkrankung.

1.2 Gegenstand meiner Untersuchung

In der Universitätsmedizin Göttingen erfolgt die Behandlung der Patienten mit malignem Gliom durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit durch die Abteilungen für Neurochirurgie, Strahlentherapie, Neurologie und Neuroradiologie.

Dabei sind die Patienten in der Regel nach einem stationären Aufenthalt mit Operation in ambulanter Betreuung durch die Abteilung Strahlentherapie und die neurochirurgisch-onkologische Ambulanz.

Die Tumornachsorge basiert dabei auf regelmäßiger Überwachung der Chemotherapie-Regime und der bildgebenden Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie.

Aufgrund einer konsistenten Führung der Datenbank mit wichtigen klinischen und radiologischen Parametern seit 2004 und einer großen Fallanzahl an betreuten Hirntumorpatienten (Stand Februar 2011: 496 Patienten) war mir eine retrospektive Auswertung der uns vorliegenden Bilddaten der MRT möglich.

Der Fokus wurde dabei auf Patienten mit malignen Gliomen (WHO III° und IV°) und erfolgter Standardtherapie, wie vorangehend beschrieben, gelegt.

Mit dem aktuellen Wissen um die zahlreichen Therapie-assoziierten Veränderungen in der Bildgebung wurde eine Reevaluation der Befunde der postoperativen MRT-Bilder durchgeführt. Insbesondere Patienten mit dem Erscheinungsbild einer Pseudoprogression sollten im Langzeitintervall beurteilt werden.

Neben den MRT-Standardsequenzen T1-Wichtung mit und ohne Kontrastmittel, sowie der T2-Wichtung [in der Regel als FLAIR-Sequenz (fluid attenuated inversion recovery)], wie sie zur Anwendung der MacDonald- und RANO-Kriterien notwendig sind, habe ich zusätzlich die funktionellen Untersuchungstechniken Diffusions- und Perfusionswichtung ausgewertet.

1.2.1 Diffusionswichtung (DWI) in der MRT

Als diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bezeichnet man ein bildgebendes Verfahren, das auf den gleichen physikalischen Grundlagen wie die herkömmliche MRT beruht und die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen im Extrazellularraum misst und räumlich aufgelöst darstellt.

Dabei wird die durch thermische Energie verursachte Eigendiffusion von Wassermolekülen (Brownsche Molekularbewegung) gemessen. Die Molekularbewegung wird durch Hindernisse auf zellulärer Ebene eingeschränkt.

Vermehrte oder verminderte Einschränkungen der Mobilität der Wasserprotonen können somit Informationen über die Balance zwischen Extra- und Intrazellularraum geben (**Abbildung 5**).

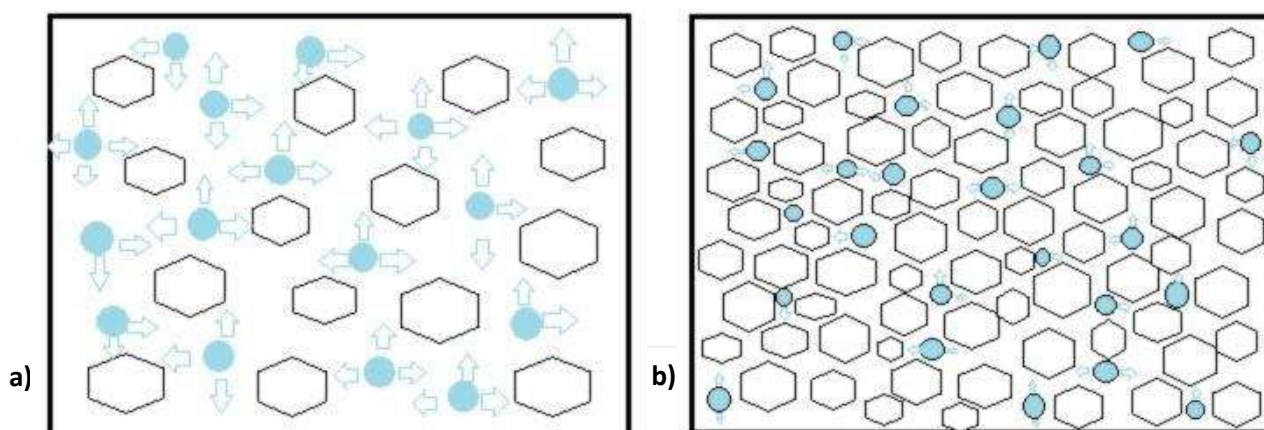


Abbildung 5: a) physiologische Wasserdiffusion; b) eingeschränkte Wasserdiffusion im Tumor

Da auch unter physiologischen Bedingungen im Hirnparenchym keine absolut freie Diffusion vorliegt, sondern die Molekularbewegung durch Hindernisse auf zellulärer Ebene eingeschränkt ist, berücksichtigt der scheinbare Diffusionskoeffizient ADC (apparent diffusion coefficient) nicht nur die Richtung, sondern auch die Diffusionslänge. Die Einschränkung der Molekularbewegung in Richtung und Diffusionslänge vermindert den ADC (Beaulieu 2002).

Aufgrund der hohen Zelldichte eines malignen Tumors ist die Wasserdiffusion erwartungsgemäß stärker eingeschränkt.

Die histologische Beschaffenheit einer Pseudoprogression weist ein Mischbild aus Zellnekrose, Inflammation und Ödem auf (Yaman et al. 2010) und sollte im Vergleich einen höheren ADC zeigen.

Diese Annahme wird durch verschiedene vorangehende Studien gestützt, von denen eine im Folgenden exemplarisch aufgeführt ist.

Bei 18 Patienten, mit Progression eines malignen Glioms im MRT, wurden, einen Monat nach Beendigung der Strahlentherapie, ADC-Werte aus dem Tumor-suspekten Gewebe mit dem späteren histologischen Ergebnis der Biopsie verglichen. Dabei konnte ein signifikant niedriger ADC-Wert für echte Tumorrezidive gegenüber Therapie-assoziierten Veränderungen festgestellt werden (Hein et al. 2004).

1.2.2 Perfusionswichtung (PWI) in der MRT

Als Perfusion wird die Mikrozirkulation des Blutes im Kapillarnetz des untersuchten Gewebes bezeichnet. Die Einheit bezeichnet dabei das Blutvolumen in Milliliter pro Masse des Gewebes in Gramm und Zeit in Minuten (ml/100g/min). Unterschiedliche Parameter werden in der Literatur häufig synonym verwendet. In der MRT werden hauptsächlich die Begriffe zerebraler Blutfluss (CBF), zerebrales Blutvolumen (CBV) und mittlere Transitzeit (MTT) verwendet.

Das CBF repräsentiert dabei die „eigentliche“ Perfusion am besten, während das CBV für die Tumordiagnostik die höchste Bedeutung hat. Die MTT spielt vorwiegend in der Schlaganfallsdiagnostik eine Rolle (Cha et al. 2002).

Das Verfahren beruht auf der Passage eines Trägermoleküls (Tracer) durch das Kapillarnetz des untersuchten Gewebes mit dem Ziel, diese zu quantifizieren.

Von den zahlreichen unterschiedlichen Verfahren soll in dieser Dissertation nur die kontrastmittelgestützte T2*-Dynamik Beachtung finden. Hierbei wird ein exogener, paramagnetischer Tracer in Form des Kontrastmittels Gadopentetat-Dimeglumin verwendet. Die T2*-Wichtung ist eine schnelle Gradienten-Echo-Sequenz, die sensitiv ist für Suszeptibilität. Die magnetische Suszeptibilität (lat. susceptibilitas „Übernahmefähigkeit“) ist eine physikalische Größe, die die Magnetisierbarkeit von Materie in einem externen Magnetfeld angibt (Young et al. 1989). Der Wertebereich reicht von -1 bis nahezu unendlich, wobei negative Werte eine Magnetisierung entgegen dem äußeren Magnetfeld bedeuten.

In der Literatur ist die vollständige Bezeichnung „dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI“ (T2*-DSC-WI) (Weber et al. 2005). Im Folgenden werde ich zur Vereinfachung nur noch den Begriff dynamische Suszeptibilität gebrauchen.

Das Prinzip der dynamischen Suszeptibilität basiert auf der intravenösen Verabreichung eines paramagnetischen Kontrastmittels als Bolus und der Anfertigung von echoplanaren T2*-gewichteten Bildern in mehreren Schichten des Gehirns mit einer hohen zeitlichen Auflösung. Das Kontrastmittel verursacht in der Umgebung seiner Moleküle eine lokale Änderung des Magnetfeldes (paramagnetische Wirkung) (Weber et al. 2005).

Der Konzentrations-Zeit-Verlauf des Kontrastmittelbolus kann dann aus dem Signal-Zeit-Verlauf ermittelt werden (**Abbildung 6**).

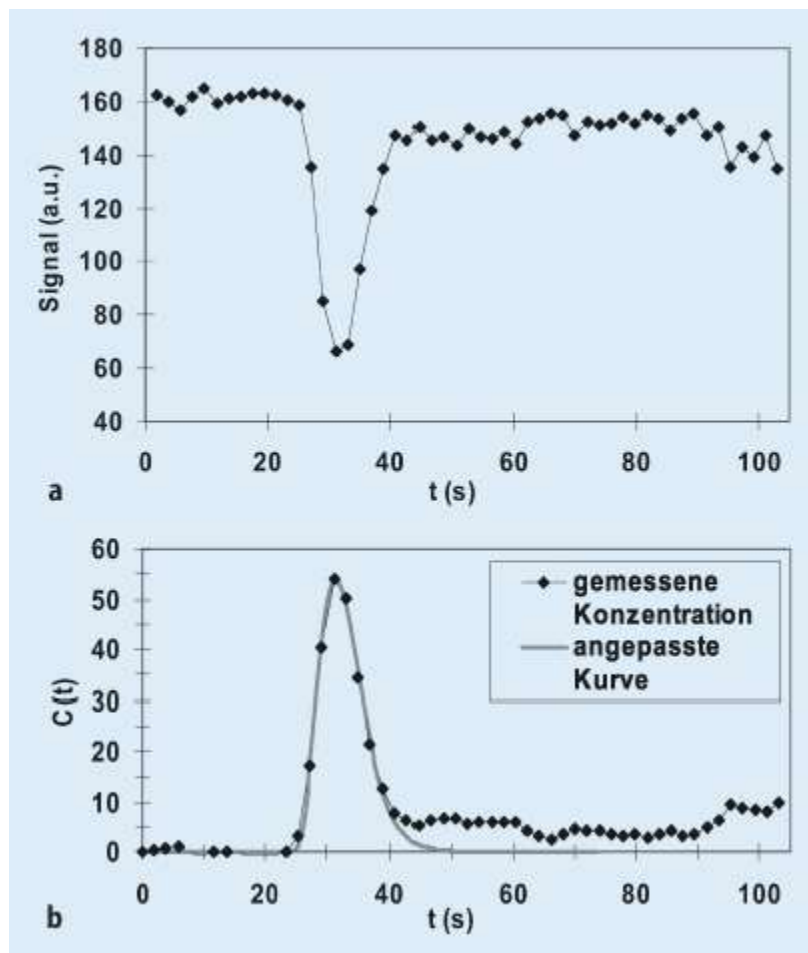


Abbildung 6: a) Signal-Zeit-Kurve mit der zunehmenden Suszeptibilität (Signalabsenkung) bei KM-Bolus-Passage im Hirngewebe. b) Konvertierung zu einer Konzentrations-Zeit-Kurve. Die Fläche unter der Kurve (AUC) ist proportional zum relativen zerebralen Blutvolumen (CBV) (Weber 2005 Radiologe; 45(7): pg. 620)

Mit den Ergebnissen der dynamischen Suszeptibilität kann eine semiquantitative und qualitative Einschätzung der Tumorperfusion erreicht werden. Dazu werden alle erhobenen Parameter in ein Verhältnis zu der Durchblutung der gesunden Hirnhälfte gesetzt. Aus diesem Grund spricht man vom relativen zerebralen Blutvolumen.

Die Methode ist durch einen Messartefakt, verursacht durch den paravasalen Austritt von Kontrastmittel in Bluthirnschranken-gestörtem Tumorgewebe, deutlich limitiert (sog. T1-Effekt). In der Regel wird dadurch das zerebrale Blutvolumen unterschätzt (Uematsu et al. 2001).

1.2.3 Erwartungen an die eigenen Untersuchungen

Unter Zugrundelegung der Pathophysiologie der Progression oder Pseudoprogession bei malignen Gliomen und der zur Verfügung stehenden Daten der MRT-Bildgebung wird in der retrospektiven Untersuchung der selektierten Population ein großer Anteil an Pseudoprogessionen (20-30% in der Literatur) erwartet. Die Auswertung der vorliegenden MRT-Daten soll eine Option zur genaueren Differenzierung beider Entitäten bei zukünftigen Untersuchungen aufzeigen.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl; Ein- und Ausschlusskriterien

Aus einer Patientendatenbank der neurochirurgischen/neuroonkologischen Ambulanz wurden im Zeitraum vom 01.04.2007 bis zum 31.07.2010 alle Patienten mit der Erstdiagnose eines malignen Glioms (WHO III° und WHO IV°) und anschließender Standardtherapie in der Universitätsmedizin Göttingen selektiert. Patienten die vor dem 01.04.2007 in der Klinik behandelt wurden, konnten aufgrund der nicht digital vorliegenden Bilddaten nicht berücksichtigt werden.

Die Standardtherapie umfasste dabei eine möglichst totale mikrochirurgische Tumorresektion, die vollständige, fraktionierte Bestrahlung des Tumorbetts mit einer Gesamtdosis von 57.4 bis

63.3 Gray, sowie die konkomitante Chemotherapie mit dem alkylierenden Zytostatikum Temozolomid (Temodal®).

Patienten mit vorzeitigem Abbruch der Strahlen- oder Chemotherapie, oder einarmiger Behandlung (nur Strahlentherapie bzw. Chemotherapie) wurden ebenso ausgeschlossen.

Auch Patienten mit lokalen Tumortherapien (Brachytherapie, z.B. Gliadel®), sowie Chemotherapien mit unterschiedlichen Agenzien (z.B. Lomustin, Vincristin und Irinotecan) wurden von der Studie ausgeschlossen.

Ziel war die Elimination der variablen Therapieeffekte durch verschiedene Chemotherapie. Somit konnte eine homogene Patientengruppe mit der Temozolomid-Standardtherapie selektiert werden.

Patienten mit frühen postoperativen Wundheilungsstörungen und Entzündungsreaktionen im Operationsgebiet (Abszessen, Empyemen) und konsekutiv veränderten Therapiemodalitäten wurden ebenfalls nicht in die Untersuchung eingeschlossen.

Nach Analyse der Bilddaten wurden von 126 initial selektierten Patienten, mit Erfüllung der Einschlusskriterien, weitere 52 Patienten aufgrund unvollständiger oder, im Sinne der Messverfahren, fehlerhafter Bilddaten ausgeschlossen.

Somit verblieben 74 Patienten in der Studie.

36 Probanden (49%) erhielten frühe postoperative Magnetresonanztomographien, alle Studienteilnehmer wurden nach Abschluss der Strahlentherapie im dreimonatigen Intervall mittels MRT untersucht.

2.2 Aufteilung der Patienten in Studiengruppen

Zur finalen Analyse wurden magnetresonanztomografische Bilder von 74 Patienten verwendet.

Die Patienten wurden in drei unterschiedliche Gruppen aufgeteilt (**Tabelle 4**).

Progression > als sechs Monate nach der Strahlentherapie oder Tod	Progression ≤ sechs Monate nach der Strahlentherapie	
	Progression	Pseudoprogression
27 (37%)	29 (39%)	18 (24%)
14 Männer (52%)	15 Männer (52%)	9 Männer (50%)

Tabelle 4: Zuordnung der Patienten zu den unterschiedlichen Studiengruppen.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt wird das Auftreten einer Pseudoprogression innerhalb der ersten sechs Monate nach Beendigung der Strahlentherapie erwartet (Brandsma und van den Bent 2009). 27 der 74 Patienten wiesen eine Progression nach mehr als sechs Monaten auf und wurden nicht in die Auswertung der Bilddaten einbezogen.

Die radiologischen Befunde der verbleibenden 47 Probanden wurden überprüft. Dabei wurden Kontrastmittel-anreichernde Läsionen, die nach der Definition einer Pseudoprogression, wie in der Einführung erörtert, einen stabilen oder rückläufigen Tumorbefund in der nächstfolgenden MRT aufwiesen, eingehender betrachtet.

Bei gleichzeitig bestehendem stabilem oder verbessertem klinischen Zustand, zum Zeitpunkt der Diagnose einer Progression/Pseudoprogression, und einem im gesamten Krankheitsverlauf langen Gesamtüberleben, erfolgte die Zuordnung zur Gruppe der Pseudoprogression.

Der klinische Zustand wurde dabei nach dem Karnofsky-Index (Karnofsky performance status scale) ermittelt (**Tabelle 5**).

Karnofsky-Index in % und Eastern Cooperative Oncology Group = n	
100 % ECOG = 0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90 % ECOG = 0	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
80 % ECOG = 1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70 % ECOG = 1	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60 % ECOG = 2	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
50 % ECOG = 2	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40 % ECOG = 3	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30 % ECOG = 3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20 % ECOG = 4	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10 % ECOG = 4	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0 % ECOG = 5	Tod.

Tabelle 5: Karnofsky-Index in Prozent; neben diesem Index wird auch der Index zur Lebensqualität der Eastern Cooperative Oncology Group aufgeführt (Verger et al. 1992 Eur J Cancer 28A(8-9): pg. 1329).

Eine Reduktion um 20% wird in der Verlaufskontrolle von Patienten mit malignem Gliom mit einer klinischen Verschlechterung gleichgesetzt. Änderungen um weniger als 20% gelten als stabiler bzw. verbesserter klinischer Zustand (Brandsma und van den Bent 2009).

Das erwartete Gesamtüberleben wurde in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Tumorerkrankung und der Graduierung (nach WHO) getroffen.

Ein weiteres Kriterium zur Einordnung in die Gruppe der Pseudopressionen war das Überschreiten des mediane Überlebens [bei WHO III°-Tumoren 36 Monaten bzw. bei WHO IV° 12 Monaten (DeAngelis 2003)] um mehr als drei Monate.

Die T2-gewichteten Bilder können neben den KM-anreichernden Läsionen auch vermeintlich niedrigmaligne, nicht anreichernde Tumoranteile nachweisen. Patienten mit deutlicher Progression dieser Tumoranteile im kurzfristigen Untersuchungsintervall wurden nicht in die Gruppe der Pseudopression eingeordnet.

Dabei ist hervorzuheben, dass nur bei Erfüllung aller vier Bedingungen:

1. typische MRT-Morphologie einer Pseudopression
2. stabiler oder verbesserter klinischer Zustand und
3. verlängertes medianes Überleben (OAS)
4. Kein deutlicher Progress der niedrigmalignen Tumoranteile

eine endgültige Zuordnung in die Gruppe der Pseudopression zur Folge hatte.

Die Patienten ohne die für die Pseudopression geforderten Bedingungen wurden der Gruppe der Progression zugeordnet.

2.3 Auswertungen der Magnetresonanztomographie

Die Untersuchungen wurde ausnahmslos an dem MRT unserer Abteilung für Neuroradiologie, einem Siemens Magnetom Trio™ 3-Tesla durchgeführt.

Die Patienten erhielten ein standarisiertes Untersuchungsprotokoll für maligne Hirntumore (**Tabelle 6**).

Messesequenz	Ebene	TR	TE	FOV	Auflösung	ST	SG
T1-Wichtung GE vor KM*	3D-Datensatz	4,6	1,67	256	256 x 256	1**	-
T2-Wichtung (FLAIR)	transversal	9000	84	240	256 x 320	4	0,2
T2* -DSC-Wichtung	transversal	1400	32	230	128 x 128	5	1,5
Diffusionswichtung EPI	transversal	4800	135	230	192 x 192	6	0,6
T2-Wichtung TSE	koronar	3150	106	220	281 x 448	4	0,4
T1-Wichtung GE nach KM	3D-Datensatz	4,6	1,67	256	256 x 256	1**	-

Tabelle 6: Untersuchungsprotokoll für maligne Hirntumore; TR=Repetitionszeit in Millisekunden; TE=Echozeit in Millisekunden; FOV=Gesichtsfeld in Millimetern; ST=Schichtdicke in Millimetern; SG=Schichtabstand in Millimetern; GE=Gradienten-Echo; EPI=echoplanar imaging; TSE=Turbospin-Echo;

KM - Gadopentetat-Dimeglumin (Magnograf®) 0,5 mmol/ml in der Dosierung 0,5 ml/kg Körpergewicht.

2.3.1 Auswertungen der T1- und T2-Wichtung

Die T1-gewichteten Bilder wurden nach Generierung eines 3D-Datensatzes in drei Raumebenen (sagittal, transversal und koronar) mit Schichtdicken von vier Millimetern rekonstruiert. Die frühe postoperative MRT bzw. die erste MRT nach Beendigung der Strahlentherapie und konkomitanten Chemotherapie wurde als Referenz für die weiteren Untersuchungen genommen. Unter Anwendung der Kriterien nach MacDonald wurde eine dreidimensionale Vermessung der Kontrastmittel-anreichernden Läsionen durchgeführt. In allen Fällen, korrespondierend zum vorliegenden ursprünglichen Befund des Radiologen, wurden die jeweiligen Diagnosen bestätigt (**Tabelle 2**).

Die Patienten aus der Pseudoprogressionsgruppe zeigten dabei definitionsgemäß in zwei aufeinanderfolgenden MRT-Untersuchungen eine stabile oder abnehmende Kontrastmittelanreicherung.

Kein Proband aus der Pseudoprogessionsgruppe zeigte eine deutliche Zunahme der nicht Kontrastmittel-anreichernden Tumoranteile im Verlauf.

Unter Zuhilfenahme einer Software (General Electric Advantage Workstation, Volume Viewer Version 1TM) wurde das Kontrastmittel-aufnehmende Gewebe und das Perifokalödem volumetriert.

2.3.2 Auswertung der Diffusionswichtung (DWI)

Die in der T1-Wichtung markierten Kontrastmittel-anreichernden Läsionen wurden in gleicher Lokalisation in den Diffusionskarten markiert. Das wurde ein ROI-Analyse-Werkzeug (region of interest) der Software Siemens Syngo View Version 4TM verwendet (**Abbildung 7**).

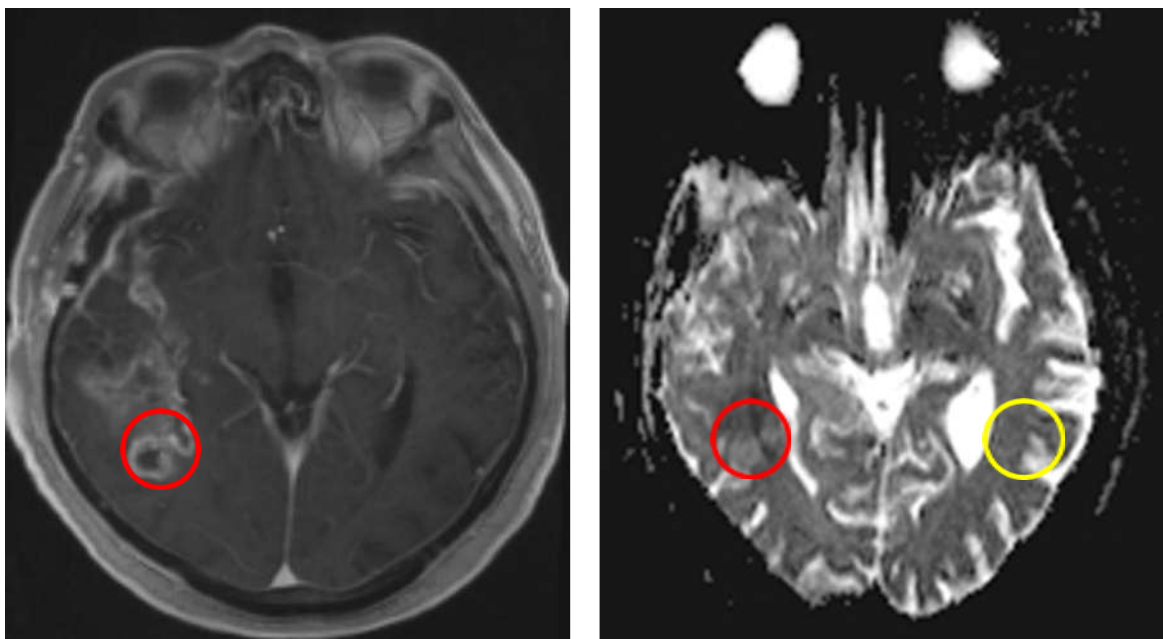


Abbildung 7: Platzierung des ROI-Analysewerkzeugs in der KM-anreichernden Läsion und Übertragung auf den ADC der Diffusionswichtung. Als Referenz wurde eine ROI in die entsprechende kontralaterale Hemisphäre gelegt.

Die Planung der transversalen Schichtung in den sekundären Rekonstruktionen wurde dabei für beide Sequenzen analog gewählt.

Grundlage für die Erhebung der Messwerte war dabei die Auswertung der Diffusionskarte des ADC. Innerhalb der ROI errechnet die Software den Mittelwert der Diffusion in der SI-Einheit m^2s^{-1} (Meter zum Quadrat/Sekunde).

Bei jedem Patienten wurde als Referenz auch der Diffusionskoeffizient des Hirnparenchyms in der gesunden Hirnhälfte vermessen. Als medianer Wert wurde dabei ein Koeffizient von $760 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, mit einer Standardabweichung von $57 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ermittelt. Diese Ergebnisse finden Übereinstimmung mit den aus der Literatur bekannten ADC-Werten (Castillo et al. 2001).

Die Standardabweichung repräsentiert dabei die Homogenität der vermessenen ROI. Eine niedrige Standardabweichung lässt auf eine homogene Diffusionseigenschaft schließen.

Die Beschaffenheit des Gewebes ist nach Operation und Bestrahlung erwartungsgemäß sehr inhomogen und enthält Mikroblutungen, zystische Liquor-haltige Areale, Ödem, Tumorzellen und lokale Entzündungsreaktionen. Folgerichtig führt die Auswahl einer großen ROI zu einer steigenden Standardabweichung und zunehmenden Artefakten im Wert des ADC.

2.3.3 Auswertung der MR-Perfusion

Analog zur Auswertung des Diffusionskoeffizienten (ADC) wurde in den dynamischen T2*-dynamischen Kontrast-verstärkten Suszeptibilitäts-gewichteten Bildern die ROI innerhalb der Kontrastmittel-anreichernden Läsionen gewählt (**Abbildung 8**).

In der gesunden Hirnhälfte wurde eine Referenz-ROI vermessen. Da, wie in der Einleitung erklärt, die Parameter der Perfusion stets als relative Werte, mit dem Verhältnis des Tumorgewebes zum physiologischen Hirngewebe, angegeben werden.

Die Berechnung erfolgte unter Anwendung einer Software-basierten Mittelwert-Kurve (**Abbildung 9**).

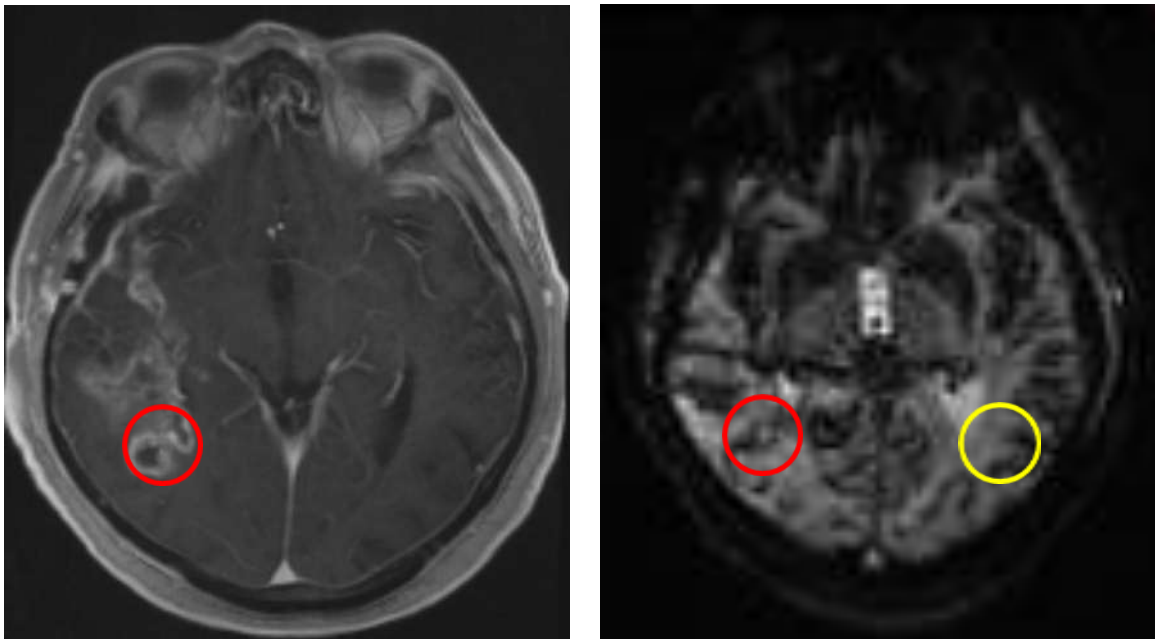


Abbildung 8: Platzierung des ROI-Analysewerkzeugs in der KM-anreichernden Läsion und Übertragung auf die T2*-DSC-Wichtung. Als Referenz wurde eine ROI in die entsprechende kontralaterale Hemisphäre gelegt.

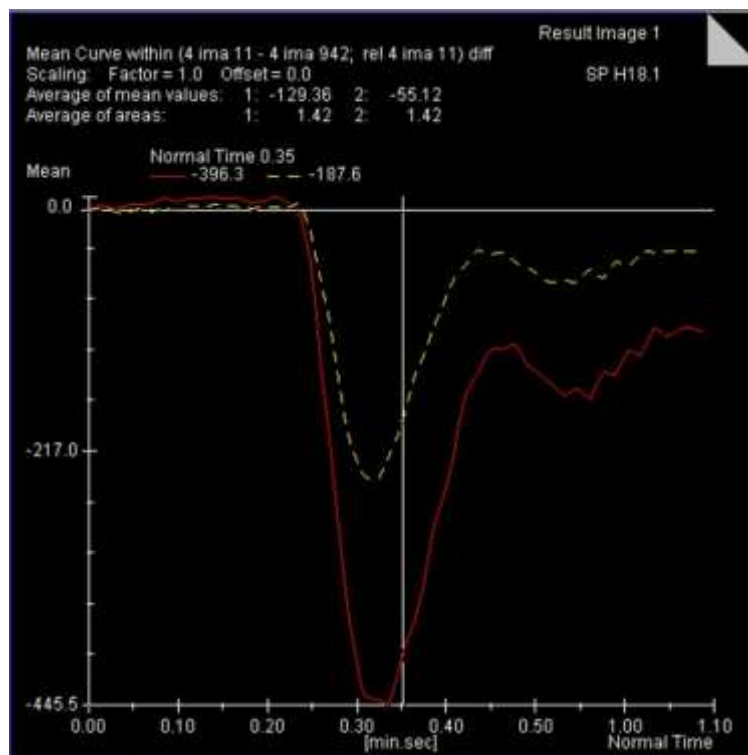


Abbildung 9: Mittelkurven-Analyse der ROI innerhalb der T2*-DSC-Wichtung. Rot dargestellt ist die Kurve innerhalb des Tumors, gelb die innerhalb der Referenz-ROI der kontralateralen Hirnhälfte.

Daraus ergibt sich eine Signal-Zeit-Kurve (*siehe auch Kapitel 1.2.2*). Die Messdauer betrug eine Minute und 10 Sekunden.

Die dynamische Suszeptibilität ergibt dabei im Tumor maximale Werte von -1 bis -546 und in der gesunden Hirnhälfte von -1 bis -405. Die Werte haben keine Einheit und stellen ein relatives Maß dar.

Die genaue Quantifizierung des zerebralen Blutvolumens (CBV) ist methodisch bedingt schwierig (Weber et al. 2005). Das CBV ist proportional zur Fläche unter der Kurve. Diese wird artifiziell durch den, in der Einleitung erläuterten Kontrastmittelaustritt ins Hirngewebe, verändert.

Eine Annäherung an die Berechnung der quantifizierbaren CBV ist experimentellen Studien vorbehalten und den mit mir zur Verfügung stehenden Bilddaten und Software-Werkzeugen nicht zu realisieren.

Um diese Problematik zu lösen, habe ich einen anderen Ansatz gewählt.

Dazu wird der Wert der maximalen Suszeptibilität (DSC-peak) ins Verhältnis zum Ausgangswert gesetzt.

Dabei besteht die Hypothese, dass die Ausprägung der dynamischen Suszeptibilität hauptsächlich durch die Passage des paramagnetischen Kontrastmittels im Kapillarnetz des Gewebes repräsentiert wird. Eine starke Korrelation zwischen Hypervaskularisation des Gewebes und dynamischer Suszeptibilität wird dabei angenommen.

Ein Quotient von Höchstwert (DSC-peak) der Suszeptibilität in der gesunden Hirnhälfte zur Kontrastmittel-anreichernden Läsionen wurde berechnet.

3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

Nach vorangehend erläuterten Studienmodell und der Auswertung der MRT-Bilddaten nach genannter Methodik ergaben sich folgende Ergebnisse.

3.1 Klinische Parameter

Alle 74 eingeschlossenen Patienten litten an einem malignen Hirntumor. Alter, Geschlecht Progressions-freies- und Gesamtüberleben, wurden unter Anwendung eines Zweistichproben-t-Testes verglichen. Das Signifikanzlevel für alle Tests wurde gewählt mit $\alpha = 5\%$.

Das Lebensalter betrug von 24 bis 82, das mittlere Alter betrug 56 Jahre; 38 Patienten sind männlichen, 36 weiblichen Geschlechts (**Tabelle 4**). In Bezug auf Lebensalter und Geschlecht bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

Die Auswertung der Operationsberichte und der frühen postoperativen MRT, ergab die Einteilung der Patienten in vier Gruppen (**Tabelle 7**).

Resektionsausmaß	Patientenanzahl (n=74)
totale Resektion	57
subtotale, aber weitestgehend Resektion	13
stereotaktische Biopsie	4

Tabelle 7: Resektionsausmaß nach Einschätzung des Neurochirurgen

Die postoperative histologische Diagnose ergab folgende Verteilung (**Tabelle 8**):

Histologie	Patientenanzahl (n=74)
Glioblastoma multiforme WHO IV°	53
anaplastisches Astrozytom WHO III°	12
anaplastisches Oligodendrogliom WHO III°	5
anaplastisches Oligoastrozytom WHO III°	2
Gliosarkom WHO IV°	1
Riesenzellglioblastom WHO IV°	1

Tabelle 8: Histologie der Tumore

Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen der Gruppe der Progression und Pseudoprogression beim Gesamtüberleben (**Tabelle 9**). Patienten mit einer Pseudoprogression hatten ein um im Mittel verlängertes Überleben von 8,1 Monaten.

Im Progressionsfreien Überleben besteht nur ein geringer, statistisch nicht signifikanter Unterschied.

	Pseudoprogression (n = 18)	Progression (n = 29)	Signifikanzwert p
Gesamtüberleben (OAS)	20.8	12.7	0.01
Progressions-freies Überleben (PFÜ)	3.9	4.9	0.30

Tabelle 9: Gesamtüberleben und Progressions-freies Überleben in Monaten

Zur grafischen Darstellung des Gesamtüberlebens wurde geschätzte Wahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier) gewählt (**Abbildung 10**).

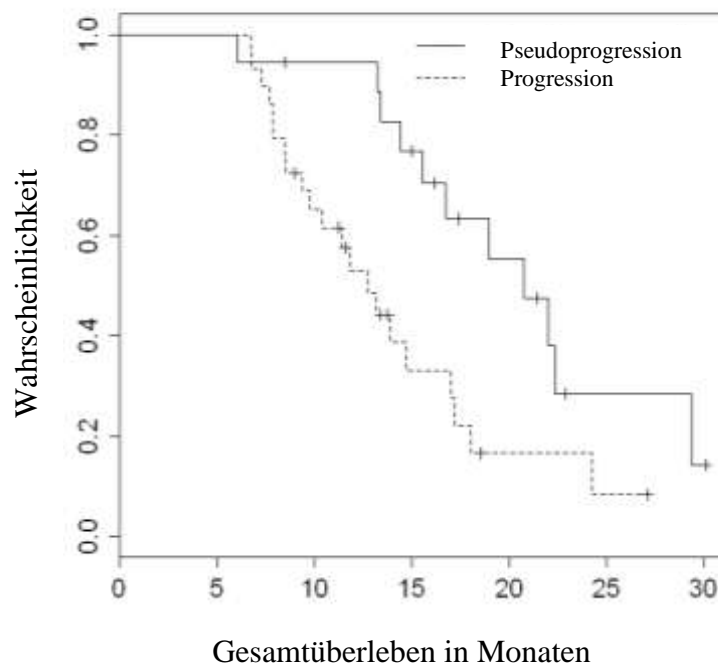


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens für die Gruppe der Pseudoprogression und Progression.

3.2 Ergebnisse der Diffusionswichtung

Im Folgenden werden die Ergebnisse des ADC dargestellt (**Tabelle 10**).

Parameter	Pseudoprogression (n = 18)	Progression (n = 29)	Signifikanzwert p
medianer ADC der gesunden Hirnhälfte	772.9	745.5	0.11
medianer ADC: Standardabweichung der gesunden Hirnhälfte	83.6	76.4	0.35
medianer ADC der KM-anreichernden Läsion	1075.6	880.9	< 0.01
medianer ADC: Standardabweichung der KM-anreichernde Läsion	112.9	89.4	0.13

Tabelle 10: ADC der Diffusionswichtung ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$)

Ein signifikanter Unterschied besteht zwischen dem medianen ADC in der Kontrastmittel-anreichernden Läsion, für die Gruppe „Pseudoprogression“ und „Progression“.

Ein Quantil-Quantil-Diagramm wurde benutzt um die Verteilung der zwei statistischen Variablen zu vergleichen (**Abbildung 11**).

Zur Bewertung des diagnostischen Werts in Bezug auf Sensitivität, Spezifität und diagnostischer Vorhersagekraft wurde eine „Receiver Operating Characteristic“ (ROC) – Kurve erstellt (**Abbildung 11**).

Die ROC-Kurve ist eine Methode zur Bewertung und Optimierung von Analyse-Strategien. Die ROC-Kurve stellt visuell die Abhängigkeit der Effizienz mit der Fehlerrate für verschiedene Parameterwerte dar. Sie ist eine Anwendung der Signalentdeckungstheorie (Youden 1950).

Diese Analyse wurde unter Zuhilfenahme der Software R (Version 2.8) durchgeführt.

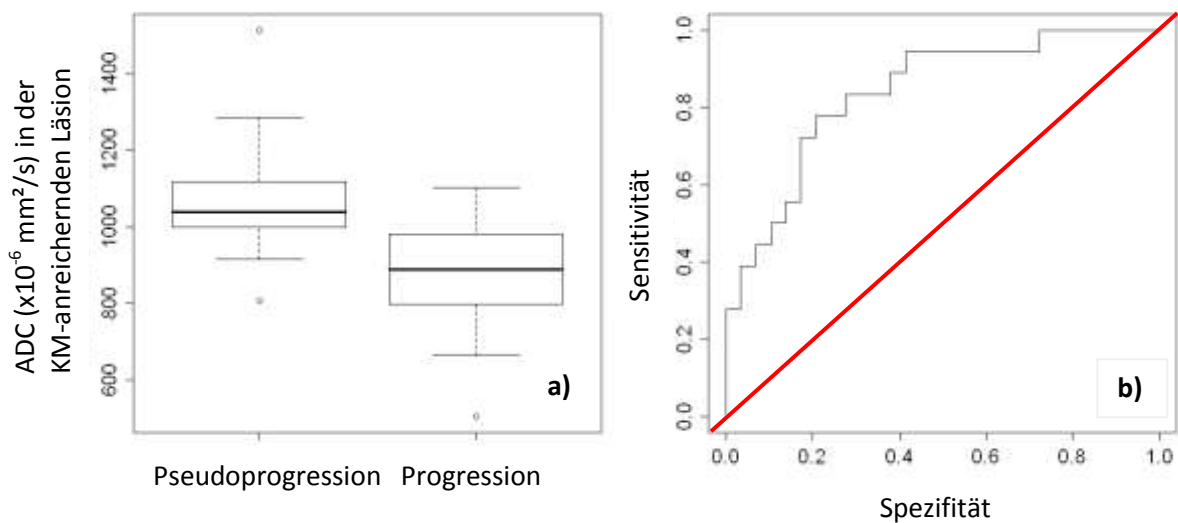


Abbildung 11: a) Quantil-Quantil-Diagramm mit der Verteilung des ADC zwischen beiden Gruppen. b) ROC-Kurve mit Sensitivität (y-Achse) und Spezifität (x-Achse).

Zur Interpretation der ROC-Kurve sei kurz erklärt:

Eine ROC-Kurve, nahe der Diagonalen (rot), deutet auf einen Zufallsprozess hin.

Die „ideale“ ROC-Kurve steigt zunächst senkrecht an (die Trefferquote liegt nahe bei 100%, während die Fehlerquote anfangs noch nahe bei 0% bleibt), erst danach steigt die Falsch-Positiv-Rate an. Eine ROC-Kurve, die deutlich unterhalb der Diagonalen bleibt, deutet darauf hin, dass die Werte falsch interpretiert wurden (Youden 1950).

In tabellarischer Darstellung ergeben sich folgende Werte (**Tabelle 11**).

Parameter	Sensitivität	Spezifität	AUC
ADC der KM-anreichernden Läsion	78 %	79%	0.84

Tabelle 11: Ergebnisse aus der ROC für den ADC, Sensitivität, Spezifität und Fläche unter der Kurve (AUC).

In unserem Patientenkollektiv erreicht die Diffusionswichtung als Unterscheidungskriterium zwischen der Pseudoprogession und Progression eine Sensitivität und Spezifität von fast 80%.

3.3 Ergebnisse der MR-Perfusion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der dynamischen T2*-dynamischen Kontrast-verstärkten Suszeptibilitäts-Wichtung dargestellt (**Tabelle 12**).

Parameter	Pseudoprogession (n = 18)	Progression (n = 29)	Signifikanzwert p
medianer DSC-Peak der gesunden Hirnhälfte	202.3	125.5	< 0.01
medianer DSC-Peak: Standardabweichung der gesunden Hirnhälfte	70.4	34.3	< 0.01
medianer DSC-Peak der KM-anreichernden Läsion	190.6	256.4	0.03
medianer DSC-Peak: Standardabweichung der KM-anreichernden Läsion	77.6	74.7	0.75
Quotient DSC-Peak gesunde Hirnhälfte / KM-anreichernde Läsion	1.21	0.51	< 0.01

Tabelle 12: Ergebnisse des T2*-DSC-Peaks.

Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht demnach für den medianen DSC-Peak in der KM-anreichernden Läsion, sowie für den Quotienten des DSC-Peaks der gesunden Hirnhälfte und der KM-anreichernden Läsion.

Der Signifikanzwert des medianen DSC-Peaks in der gesunden Hirnhälfte und der Standardabweichung ist unerwartet. In der Interpretation würde dabei ein erhöhtes zerebrales Blutvolumen auch in der gesunden Hirnhälfte für Patienten mit Progression bestehen.

Auch für die Perfusionsdaten habe ich, entsprechend dem ADC, ein Quantil-Quantil-Diagramm, sowie eine ROC-Kurve erstellt (**Abbildung 12**). Die Verteilung und ROC-Analyse ist dabei mithilfe des Quotienten (DSC-peak gesunde Hirnhälfte/KM-anreichernde Läsion) durchgeführt worden.

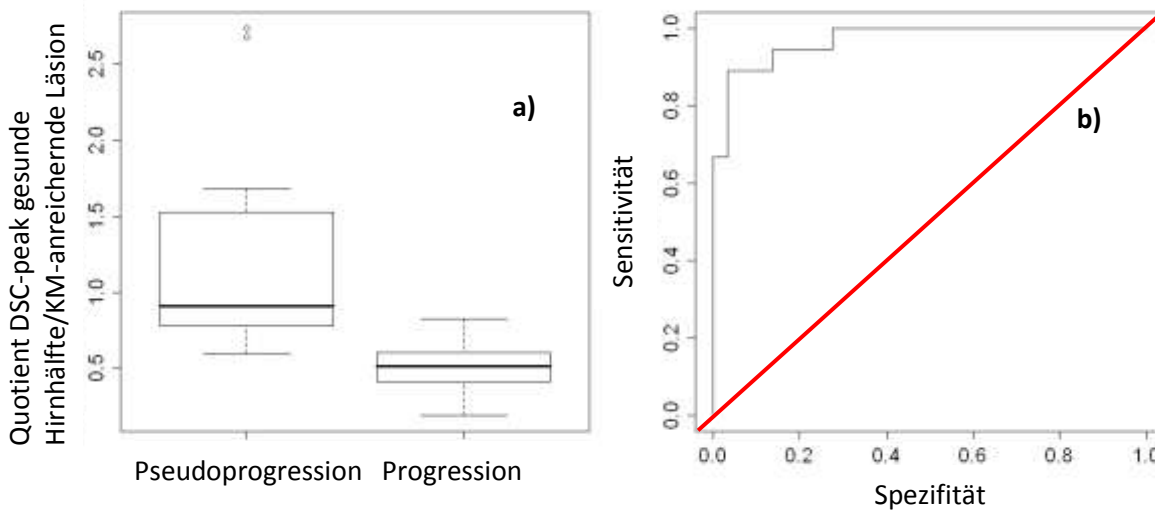


Abbildung 12: a) Quantil-Quantil-Diagramm mit der Verteilung des Quotienten des DSC-peaks zwischen beiden Gruppen. b) ROC-Kurve mit Sensitivität (y-Achse) und Spezifität (x-Achse).

Die Patientengruppe mit der Progression zeigt erwartungsgemäß einen kleineren Quotienten und somit eine vermehrte dynamische Suszeptibilität als die Patienten mit Pseudoprogession.

Die Ergebnisse aus der ROC-Analyse werden im Folgenden tabellarisch aufgelistet (**Tabelle 13**).

Parameter	Sensitivität	Spezifität	AUC
Quotient DSC-peak gesunde Hirnhälfte/KM-anreichernde Läsion	89%	97%	0.97

Tabelle 13: Ergebnisse aus der ROC für die DSC, Sensitivität, Spezifität und Fläche unter der Kurve (AUC).

In unserem Patientenkollektiv wird durch diese Messmethode eine annähernd 90%ige Sensitivität und eine 97%ige Spezifität für die T2*-dynamischen Kontrast-verstärkten Suszeptibilitäts-Wichtung erreicht.

3.4 Kombination der Ergebnisse aus Diffusions- und Perfusionswichtung

Abschließend wurden, unter Anwendung einer multiplen, logistischen Regression eine Kombination beider Parameter und eine anschließende ROC-Kurvenanalyse durchgeführt (**Abbildung 13**).

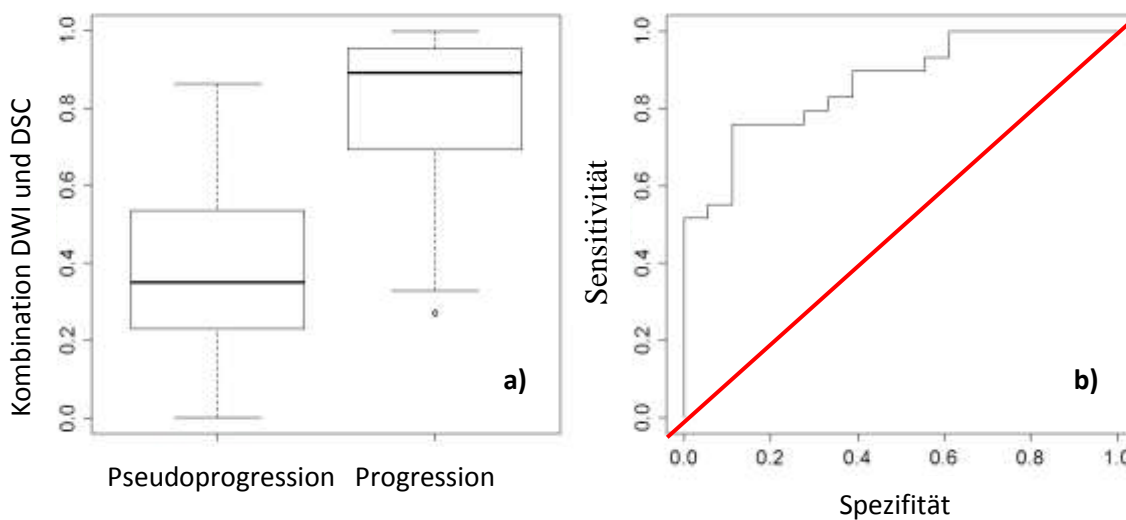


Abbildung 13: a) Quantil-Quantil-Diagramm mit der Verteilung der kombinierten Werte der DWI und DSC. b) ROC-Kurve mit Sensitivität (y-Achse) und Spezifität (x-Achse).

Die Ergebnisse aus der ROC-Analyse der Kombination können folgender Tabelle entnommen werden (**Tabelle 14**).

Parameter	Sensitivität	Spezifität	AUC
Kombination aus DWI und DSC in der KM-anreichernden Läsion	76%	89%	0.87

Tabelle 14: Ergebnisse aus der ROC für die Kombination aus DWI und DSC, Sensitivität, Spezifität und Fläche unter der Kurve (AUC).

Die Kombination beider MR-Parameter ergibt keine höhere Sensitivität als der jeweilige Einzelparameter. Die Spezifität liegt in der Kombination unter dem der DSC alleine, ist aber höher als der DWI alleine.

4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

Durch die retrospektive Analyse der MRT-Bilddaten zur Verlaufskontrolle maligner Gliome nach Standardtherapie konnte wie erwartet eine bedeutende Anzahl an Therapie-assoziierten Veränderungen nachgewiesen werden.

Der Fokus lag dabei auf der nachträglichen Identifikation von Fällen der Pseudoprogression gegenüber echter Tumorprogressionen. Durch das, zum Zeitpunkt der Diagnose, fehlende Wissen über das Phänomen der Pseudoprogression, wurde, vorwiegend vor 2008, häufig eine Fehleinschätzung des Therapieverlaufs vorgenommen.

In unserem Patientenkollektiv zeigten 18 (24%) Patienten eine vorübergehende Pseudoprogression. Die Häufigkeit dieses Phänomens deckt sich in unserer Studie mit den Angaben aus der Literatur (Brandsma und van den Bent 2009).

Die Erscheinung einer Pseudoprogression trat bei unseren Patienten im Mittel vier Monate nach Beendigung der Strahlentherapie und konkomitanten Chemotherapie auf, also etwa im Zeitraum zwischen 2. und 3. Chemotherapie-Zyklus bzw. sieben Monate nach Operation.

Beachtlich war die Koinzidenz zwischen bildmorphologischer Pseudoprogression und stabilem bzw. verbessertem klinischen Zustand der Patienten.

Alle Kontrastmittel-anreichernden Läsionen, die einer Pseudoprogression zugeordnet werden konnten, traten innerhalb des Tumorbetts oder in unmittelbarer Nähe desselben auf. Zumindest aber niemals ausserhalb des Bestrahlungsfeldes. Diese Beobachtung geht mit vorangehenden Studien einher (Iacob und Dinca 2009).

Lebensalter und Geschlecht zeigten keine Präferenz für eine bestimmte Studiengruppe.

Die Häufigkeit der Pseudoproggression war nicht abhängig von der Graduierung des Tumors (WHO III° bzw. WHO IV°).

Die klinische Relevanz einer korrekten Einordnung des Tumorbefundes in Progression und Pseudoproggression wird am besten durch das Gesamtüberleben verdeutlicht. Patienten mit einer Pseudoproggression hatten ein im Mittel um acht Monate verlängertes Überleben gegenüber der Progressionsgruppe (20,8 versus 12,7 Monate). Dabei sollte bedacht werden, dass die Gesamtprognose eines malignen Glioms in Bezug auf die Überlebenszeit, trotz deutlicher Fortschritte im letzten Jahrzehnt, weiterhin schlecht ist.

Auch nachdem eine Pseudoproggression identifiziert ist, müssen weiterhin engmaschige bildgebende Verlaufskontrollen erfolgen. Die aktuelle 5-Jahres-Überlebensrate der Glioblastome beträgt unter Ausschöpfung aller therapeutischer Optionen und in Abhängigkeit vom Alter nur 4 - 14% (Krex et al. 2007).

Korrespondierend zu den Ergebnissen verschiedener vorangehender Studien ist die Diffusionswichtung in der Tumorverlaufskontrolle eine Untersuchungstechnik, die wichtige zusätzliche Informationen liefern kann (Hein et al. 2004).

In meiner Untersuchung konnte gezeigt werden, dass zur Differenzierung zwischen Pseudoproggression und Progression ein niedriger ADC in der Diffusionswichtung eher Hinweis für eine Tumorprogression ist. Die Etablierung von Grenzwerten (cut off-values) verbietet sich aufgrund der deutlichen Überlappung der Werte zwischen den beiden Gruppen. Damit wird auch der histologischen Inhomogenität des Kontrastmittel-anreichernden Gewebes Rechnung getragen. Allein die Ausprägung des Ödems ist von Fall zu Fall unterschiedlich und verändert die Werte des ADC deutlich.

Eine Sensitivität von 78% und Spezifität von 79% in der ROC-Analyse unterstreicht die bedeutende Zusatzinformation der Diffusion bei gleichzeitig suboptimaler diagnostischer Trennschärfe.

Ebenso vielversprechend zeigen sich in unserer Studie die Ergebnisse der MR-Perfusion.

Das progressive, maligne Gliom weist im Gegensatz zur Pseudoprogression eine tumorbedingte Angiogenese mit konsekutiver Hypervaskularisation auf (Batchelor et al. 2007).

Dieser Aspekt ist mithilfe der T2*-dynamischen Kontrast-verstärkten Suszeptibilitäts-Wichtung abzubilden. Die Ergebnisse zeigen dabei ein deutlicheres, relatives Maximum der dynamischen Suszeptibilität (DSC-peak) in der Progression gegenüber der Pseudoprogression. Nach ROC-Analyse meiner Studiendaten besteht bei einer hohen Sensitivität von 89% eine Spezifität von 97% zur Unterscheidung beider Entitäten. In der klinischen Praxis entspricht das einem sehr guten Ergebnis für ein diagnostisches Analyseverfahren.

Diese Ergebnisse lassen die Interpretation zu, dass, bei einer deutlichen Steigerung der dynamischen Suszeptibilität der Kontrastmittel-anreichernden Läsion gegenüber der gesunden Hirnhälfte, in annähernd 100% der Fälle ein echter Tumorprogress besteht.

Die Wertigkeit dieser Feststellung kann aufgrund der bisher nicht vorhandenen Publikationen zur T2*-dynamischen Kontrast-verstärkten Suszeptibilitäts-Wichtung im Zusammenhang mit der Pseudoprogression beurteilt werden.

Der hohe Stellenwert der MR-Perfusion zur Graduierung der Gliome wurde jedoch bereits beschrieben (Liu et al. 2011) und (Morita et al. 2010).

Die MR-Perfusion scheint somit für die Differenzierung der bessere Einzelparameter.

Die ROC-Analyse der kombinierten Parameter ADC und DSC ergibt erwartungsgemäß keine höhere Sensitivität und keine höhere Spezifität.

5. Zusammenfassung

Die Studie kann bestätigen, dass die Pseudoprogession ein häufiges Phänomen nach Standardtherapie maligner Gliome ist (20-30%).

Die bisher gültigen MacDonald-Kriterien zur Therapieevaluation in der MRT sind nicht mehr ausreichend. Therapie-assoziierte KM-Anreicherungen wie bei einer Pseudoprogession und Radionekrose finden keine Berücksichtigung. Auch das Phänomen der Pseudoregression bei neuen Chemotherapien mit Angiogenesehemmern bleibt unerkannt.

Die Erkennung einer Pseudoprogession hat hohe Bedeutung, da die Patienten ein längeres Gesamtüberleben zeigen.

Im Verdachtsfall einer Pseudoprogession ist eine kurzfristige bildgebende Verlaufskontrolle angeraten, noch bevor eine Intensivierung bzw. Umstellung der Chemotherapie oder eine Re-Operation erfolgt. Einen wichtigen Surrogatparameter in der Therapieevaluation stellt das progressionsfreie Überleben (PFÜ) dar. Die Einordnung der Patienten mit Pseudoprogession in die Gruppe der frühen Tumorprogression führt zu einem falsch hohen Wert. Vor Bestätigung einer Progression sollte also die kurzfristige MRT-Kontrolle nach Auftreten eines großenprogredienten KM-anreichernden Tumors in die Beurteilung einfließen wie in den RANO-Kriterien gefordert.

Der Autor dieser Dissertation unterstützt dabei die Etablierung der neuen RANO-Kriterien zur Beurteilung des Therapieerfolgs im MRT.

Darüber hinaus sieht die Empfehlung, innerhalb der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), eine frühe postoperative MRT-Bildgebung (innerhalb von 72 Stunden) sowie eine regelmäßige MRT-Verlaufsuntersuchung in dreimonatigen Intervallen vor.

Auch dieser Empfehlung kann ich mich in Hinblick auf die Erfahrungen und Ergebnisse dieser Studie anschließen.

Das Routineuntersuchungsprotokoll in der MRT bei malignen Hirntumoren sollte neben der üblichen T1- und T2-Wichtung immer eine Diffusionswichtung und Perfusionswichtung beinhalten.

Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass im Zweifelsfall einer Pseudoprogession wichtige Zusatzinformationen gewonnen werden können.

Dabei gibt es den Effekt eines niedrigen ADC und einer hohen dynamischen Suszeptibilität in der Kontrastmittel-anreichernden Progression und einen gegenteiligen Trend in der Pseudoprogession.

Studien mit größeren Patientenzahlen und einer prospektiven Erhebung von Diffusions- und Perfusionsdaten könnten in Zukunft dazu beitragen, die RANO-Kriterien um die Informationen aus diesen Untersuchungstechniken zu bereichern.

6. Abkürzungsverzeichnis

ADC	-	apparent diffusion coefficient
BHS	-	Bluthirnschranke
CBF	-	cerebral blood flow
CBV	-	relatives zerebrales Blutvolumen
Cho	-	Cholin
CR	-	complete response
CT	-	Computertomographie
DGN	-	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DNS	-	Desoxyribonukleinsäure
DSC	-	dynamic susceptibility
DWI	-	diffusion weighted imaging
FLAIR	-	fluid attenuated inversion recovery
KM	-	Kontrastmittel: Gadopentetat-Dimeglumin
MGMT	-	O6-Methylguanin-Methyltransferase
MRT	-	Magnetresonanztomographie
MTIC	-	3-Methyl-(Triazen-1-yl) Imidazol-4-Carboxamid
MTT	-	mean transit time
NAA	-	N-Acetyl-Aspartat
RANO	-	Response Assessment in Neuro-Oncology
ROC	-	receiver operating characteristic
ROI	-	region of interest
PD	-	progressive disease
PET	-	Positronen-Emissions-Tomographie
PFÜ	-	Progressionsfreies Überleben
PPM	-	parts per million
PR	-	partial response
SD	-	stable disease
SI	-	système international d'unités
SWI	-	susceptibility weighted imaging
VEGF	-	vascular endothelial growth factors
WHO	-	Weltgesundheitsorganisation

7. Literaturverzeichnis

Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, Zhang WT, Duda DG, Cohen KS, Kozak KR, Cahill DP, Chen PJ, Zhu M et al. (2007). "AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients." *Cancer Cell* 11(1): 83-95.

Beaulieu C (2002). "The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review." *NMR Biomed* 15(7-8): 435-455.

Bendszus M and Platten M (2010). "Neuroradiological Response Criteria for High-grade Gliomas." *Nervenarzt* 81(8): 950-5.

Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, Bertorelle R, Bartolini S, Calbucci F, Andreoli A et al. (2008). "MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients." *J Clin Oncol* 26(13): 2192-2197.

Brandsma D and van den Bent MJ (2009). "Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas." *Curr Opin Neurol* 22(6): 633-638.

Castillo M, Scatliff JH, Bouldin TW, Suzuki K (1992). "Radiologic-pathologic correlation: intracranial astrocytoma." *AJNR* 13(6): 1609-1616.

Castillo M, Smith JK, Kwock L, Wilber K (2001). "Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas." *AJNR* 22(1): 60-64.

Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D (2002). "Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging." *Radiology* 223(1): 11-29.

Davis FG, Freels S, Grutsch J, Barlas S, Brem S (1998). "Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991." *J Neurosurg* 88(1): 1-10.

DeAngelis LM (2003). "Benefits of adjuvant chemotherapy in high-grade gliomas." *Semin Oncol* 30(6 Suppl 19): 15-18.

de Wit MC, de Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevs Smitt PA, van den Bent MJ (2004). "Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression." *Neurology* 63(3): 535-537.

Guillaume J, Bertrand I, Gerard PL, Pecker J (1952). "Experimental, cerebral radionecrosis induced by contact radiotherapy." *Presse Med* 60(12): 242-243.

Hammond LA, Eckardt JR, Kuhn JG, Gerson SL, Johnson T, Smith L, Drenkler RL, Campbell E, Weiss GR, Von Hoff DD et al. (2004). "A randomized phase I and pharmacological trial of sequences of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea and temozolomide in patients with advanced solid neoplasms." *Clin Cancer Res* 10(5): 1645-1656.

Hegi ME, Diserens AC, Godard S, Dietrich PY, Regli L, Ostermann S, Otten P, Van Melle G, de Tribolet N, Stupp R (2004). "Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide." *Clin Cancer Res* 10(6): 1871-1874.

Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, Hug EB (2004). "Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury." *AJNR* 25(2): 201-209.

Hickman MJ and Samson LD (1999). "Role of DNA mismatch repair and p53 in signaling induction of apoptosis by alkylating agents." *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(19): 10764-10769.

Iacob G and EB Dinca (2009). "Current data and strategy in glioblastoma multiforme." *J Med Life* 2(4): 386-393.

Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, Sabel M, Steinbach JP, Heese O, Reifenberger G et al. (2007). "Long-term survival with glioblastoma multiforme." *Brain* 130(Pt 10): 2596-2606.

Liu X, Tian W, Kolar B, Yeane GA, Qiu X, Johnson MD, Ekholm S (2011). "MR diffusion tensor and perfusion-weighted imaging in preoperative grading of supratentorial nonenhancing gliomas." *Neuro Oncol* 13(4): 447-455.

Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG (1990). "Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma." *J Clin Oncol* 8(7): 1277-1280.

Morita N, Wang S, Chawla S, Poptani H, Melhem ER (2010). "Dynamic susceptibility contrast perfusion weighted imaging in grading of nonenhancing astrocytomas." *J Magn Reson Imaging* 32(4): 803-808.

Ohgaki H and Kleihues P (2005). "Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas." *J Neuropathol Exp Neurol* 64(6): 479-489.

Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P (2006). "Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65(2): 499-508.

Silbergeld DL and Chicoine MR (1997). "Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain." *J Neurosurg* 86(3): 525-531.

Stupp R, Hegi ME, van den Bent MJ, Mason WP, Weller M, Mirimanoff RO, Cairncross JG (2006). "Changing paradigms--an update on the multidisciplinary management of malignant glioma." *Oncologist* 11(2): 165-180.

Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PA, van Es CA, van den Bent MJ (2008). "Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide." *Cancer* 113(2): 405-410.

Uematsu H, Maeda M, Sadato N, Matsuda T, Ishimori Y, Koshimoto Y, Kimura H, Yamada H, Kawamura Y, Yonekura Y et al. (2001). "Blood volume of gliomas determined by double-echo dynamic perfusion-weighted MR imaging: a preliminary study." *AJNR* 22(10): 1915-1919.

Verges E, Salamero M, Conill C (1992). "Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa?" *Eur J Cancer* 28A(8-9): 1328-1330.

Vertosick FT (1991). "Brain tumor biology and therapy." *Curr Opin Neurol Neurosurg* 4(1): 24-28.

Walker MD, Strike TA, Sheline GE (1979). "An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5(10): 1725-1731.

Weber MA, Risse F, Giesel FL, Schad LR, Kauczor HU, Essig M (2005). "Perfusion measurement using the T2* contrast media dynamics in neuro-oncology. Physical basics and clinical applications." *Radiologe* 45(7): 618-632.

Weller M (2008). "[Chemotherapy for brain tumors in adult patients]." *Nervenarzt* 79(2): 231-241.

Yaman E, Buyukberber S, Benekli M, Oner Y, Coskun U, Akmansu M, Ozturk B, Kaya AO, Uncu D, Yildiz R (2010). "Radiation induced early necrosis in patients with malignant gliomas receiving temozolomide." *Clin Neurol Neurosurg* 112(8): 662-667.

Youden WJ (1950). "Index for rating diagnostic tests." *Cancer* 3(1): 32-35.

Young IR, Bydder GM, Khenia S, Collins AG (1989). "Assessment of phase and amplitude effects due to susceptibility variations in MR imaging of the brain." *J Comput Assist Tomogr* 13(3): 490-494.

Bedanken möchte ich mich für Anregungen, Betreuung und wissenschaftliche Unterstützung bei: Hans Christoph Bock, Angelika Gutenberg, Klaus Jung, Peter Schramm und Michael Knauth.

