

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

**Diffusion-weighted Imaging (DWI) und Diffusion-tensor Imaging (DTI) zur  
Analyse möglicher Ausbreitungswege/-formen von malignen Gliomen**

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Torben Goldmann  
aus  
Neustadt am Rübenberge

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. med. M. P. Schön

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

II. Berichterstatter/in: PD Dr. med. F. Stockhammer

Tag der mündlichen Prüfung: 04.06.2013

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	5
1. Einleitung .....	6
1.1 Technik der Magnetresonanztomographie .....	6
1.1.1 Magnetresonanztomograph .....	6
1.1.2 MR-Physik .....	6
1.1.2.1 Allgemeines.....	6
1.1.2.2 Diffusion.....	9
1.1.2.3 Diffusionsbildgebung .....	9
1.1.2.4 Prinzipien des „Fiber-tracking“ .....	12
1.2 Gehirntumore .....	13
1.2.1 Biologie und Klinik.....	13
1.2.2 Diagnostik und Therapie .....	16
1.2.3 Prognose .....	17
1.2.4 Corpus callosum – Aufbau und Bedeutung bei der Tumorzellmigration .....	18
1.3 Neue Verfahren .....	20
1.3.1 Magnetresonanzspektroskopie (MRS) .....	20
1.3.2 Diffusion-tensor Imaging (DTI).....	21
1.4 Studienziele .....	22
2. Material und Methoden .....	23
2.1 Ethik .....	23
2.2 Ein-/Ausschlusskriterien .....	23
2.2.1 Auswahl der Patienten.....	23
2.2.2 Auswahl der gesunden Kontrollprobanden .....	23
2.2.3 Patientengruppe .....	24
2.3 MRT-Untersuchung .....	24
2.4 Auswertung der MRT-Untersuchung.....	25
2.4.1 Auswahl der ROIs im Patientenkollektiv .....	25
2.4.2 Auswahl der ROIs im Kontrollkollektiv .....	28
2.4.3 Messung der Diffusionswerte.....	29
2.4.4 Datenanalyse .....	29
3. Ergebnisse .....	31
3.1 Allgemeine epidemiologische Daten .....	31
3.2 Corpus callosum – Verteilung der betroffenen Hirnregionen .....	31

3.3 Apparenter Diffusionskoeffizient (ADC).....	32
3.3.1 ADC im Tumorareal.....	32
3.3.2 ADC im Corpus callosum .....	33
3.3.3 ADC in der contralateralen weißen Substanz.....	34
3.4 Fraktionelle Anisotropie (FA) .....	38
3.4.1 FA im Tumorareal .....	38
3.4.2 FA im Corpus callosum.....	39
3.4.3 FA in der contralateralen weißen Substanz .....	42
3.5 Überlebenszeit .....	44
3.6 Patientenbeispiel.....	45
4. Diskussion .....	48
5. Zusammenfassung .....	68
6. Literaturverzeichnis.....	70
7. Abbildungsverzeichnis .....	80
8. Tabellenverzeichnis.....	82

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADC	Apparenter Diffusionskoeffizient
CC	Corpus callosum
DT	Diffusion-tensor
DTI	Diffusion-tensor Imaging
DWI	Diffusion-weighted Imaging
ECM	extrazelluläre Matrix
EPI	echo planar imaging
FA	Fraktionelle Anisotropie
FLASH	fast low-angle shot
GC	Gyrus cinguli
LJ	Lebensjahr
mm	Millimeter
MR	Magnetresonanz
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
Pat w Inf	Patienten mit Balkeninfiltration
Pat w/o Inf	Patienten ohne Balkeninfiltration
POCS	reconstruction onto convex subjects
rADC	relativer Apparenter Diffusionskoeffizient
rFA	relative Fraktionelle Anisotropie
ROI	region of interest
s	Sekunde
STEAM	single-shot stimulated echo acquisition mode
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

# **1. Einleitung**

## **1.1 Technik der Magnetresonanztomographie**

### **1.1.1 Magnetresonanztomograph**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich seit den 1980er Jahren zunehmend in der bildgebenden Diagnostik etabliert und in vielen Bereichen die konventionelle Computertomographie als diagnostisches Medium abgelöst (Kauffmann et al. 2006). Zur Bilderzeugung werden dabei keine Röntgenstrahlen, sondern ein starkes Magnetfeld und Hochfrequenzimpulse verwendet (Kauffmann et al. 2006). Der grundlegendste Bestandteil des Magnetresonanztomographen ist ein heliumgekühltes, supraleitendes Magnetsystem zur Erzeugung eines konstanten, statischen Magnetfeldes. Notwendig sind des Weiteren die im Magneten eingebauten Gradientenspulen, die für die Zuordnung des Signals im Raum (x-,y-,z-Richtung) zuständig sind und die für die Homogenisierung des Magnetfeldes erforderlichen Spulen enthalten (Kauffmann et al. 2006). Außerdem besteht das MRT aus einem Hochfrequenzsender für die Anregung von Wasserstoffkernen und Erzeugung der Messimpulse, einer Hochfrequenz-Abschirmung zum Schutz vor externen Störeinflüssen und dem Schutz der Umgebung vor den hochenergetischen Hochfrequenzsignalen, einer magnetischen Abschirmung zur Reduktion des Streumagnetfeldes und eventuell einer organspezifischen Spule (Loewenhardt 2006). Diese organspezifischen Spulen werden eingesetzt, um das vom darzustellenden Gewebe ausgehende Signal möglichst effektiv zu messen. Dabei verwendet man häufig sogenannte Oberflächenspulen, die sich direkt am zu untersuchenden Körperabschnitt befinden. So wird beispielsweise bei Untersuchungen des Neurokraniums eine spezielle Kopfspule verwendet. Für die letztendliche Bilderrekonstruktion ist der Anschluss eines leistungsfähigen Rechners nötig, dieser wandelt die elektromagnetischen Signale in Bildsignale um (Loewenhardt 2006).

### **1.1.2 MR-Physik**

#### **1.1.2.1 Allgemeines**

Die MRT beruht auf dem physikalischen Prinzip der Kernspinresonanz von Atomkernen (Loewenhardt 2006). Die im Atomkern befindlichen Protonen besitzen einen sogenannten Eigendrehimpuls (Spin), wodurch ein Strom und damit ein magnetisches Feld induziert wird (Loewenhardt 2006). Die Grundlage der MR-Bildgebung bildet eine synchrone Anregung von Atomkernen mittels elektromagnetischer Signale in einem starken Magnetfeld und der daraufhin folgenden Messung der elektromagnetischen Signale, welche von den Atomkernen ausgehen, während diese in ihren Ruhezustand zurückkehren.

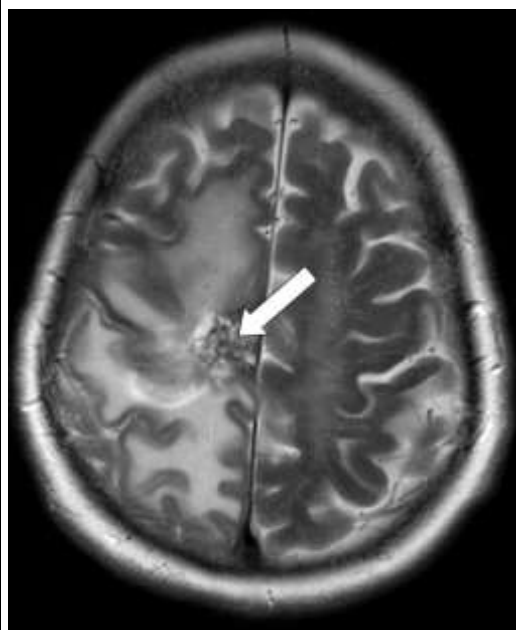
Im menschlichen Körper ist das Wasserstoffatom das am häufigsten vertretene Atom. Durch die Protonen des Wasserstoffatoms werden eine unzählbare Anzahl von ungerichteten Magnetfeldern erzeugt, da keine geordnete Rotation der Protonen in den jeweiligen Wasserstoffkernen stattfindet (Kauffmann et al. 2006). In der MRT wird zunächst durch ein von außen einwirkendes Magnetfeld bewirkt, dass sich die in einem Gewebe befindlichen Protonen entlang einer Achse ausrichten, wobei sie in unterschiedlichen Phasen mit einer Frequenz von 42,6 MHz/Tesla (Präzessionsfrequenz) um die von außen vorgegebene Hauptmagnetfeldachse zirkeln, dies wird auch als Präzessionsbewegung bezeichnet (Loewenhardt 2006). Wirkt nun ein Hochfrequenzimpuls mit der gleichen Frequenz auf die Protonen ein, so werden einige der Protonen in einen energetisch höheren Zustand überführt und es kommt gleichzeitig zu einer Synchronisierung der Zirkelbewegungen der Protonen (Kauffmann et al. 2006). Dieser Vorgang wird auch als Prinzip der Resonanz bezeichnet und hat als Folge, dass sich alle Protonen nach der erfolgten Anregung durch den HF-Impuls in einer gemeinsamen Phase auf der Kreisbahn um die in der MRT von außen vorgegebene Hauptmagnetfeldachse befinden (Kauffmann et al. 2006). Nach der Anregung durch das Hochfrequenzsignal geben die angeregten Protonen die aufgenommene Energie in Form von registrierbaren Radiowellen wieder nach außen ab, dieses Phänomen bildet die Grundlage der in der Magnetresonanztomographie errechneten Bilder. Für die MR-Bildgebung ist allerdings nicht das Signal der einzelnen Protonen entscheidend, sondern entscheidend ist der aus den Echosignalen aller Protonen resultierende Gesamtmagnetisierungsvektor (Kauffmann et al. 2006).

Das Zurückfallen einzelner Protonen in einen energieärmeren Zustand wird „Längsrelaxation“ genannt, während die Dephasierung der Protonen als „Querrelaxation“ bezeichnet wird (Kauffmann et al. 2006). Für die Längsrelaxation müssen die zuvor angeregten Protonen ihre Energie an ihre Umgebung abgeben können und die Zeit, die die Protonen für diesen Vorgang benötigen, ist größtenteils davon abhängig, in welcher Gewebestruktur sich die Protonen befinden (Loewenhardt 2006). Diese Zeit wird auch als „T1-Relaxationszeit“ oder „Spin-Gitter-Relaxation“ bezeichnet und beschreibt die Zeit, die benötigt wird, bis der ursprüngliche Gesamtmagnetisierungsvektor in Richtung des Hauptmagnetfeldes wieder hergestellt ist (Loewenhardt 2006). Für die Querrelaxation ist entscheidend, dass sich die Protonen nach Erlöschen des HF-Impulses in unterschiedlichen Phasen befinden und damit auch der Gesamtmagnetisierungsvektor in der transversalen Richtung, die sogenannte „Quermagnetisierung“, zum Hauptmagnetfeld abnimmt (Loewenhardt 2006). Diese Zeit wird als „T2-Relaxationszeit“ oder „Spin-Spin-Relaxation“ bezeichnet und ist umso länger, je

freier sich die Protonen im Gewebe bewegen können. So ist zum Beispiel in Tumoren die T2-Relaxationszeit länger, wodurch sich Tumorgewebe in T2-gewichteten MRT-Sequenzen signalintensiver darstellt. Ein solches Bildbeispiel ist in **Abbildung 1** dargestellt. In der MR-Bildgebung gibt es allerdings keine reinen Bilder mit T1- oder T2-Kontrast, deswegen spricht man lediglich von T1- oder T2-gewichteten Bildern. Mittels der T1-gewichteten Sequenzen lässt sich aufgrund der allgemein höheren Signalstärke eine bessere Ortsauflösung erzielen, während T2-gewichtete Sequenzen einen besseren Gewebekontrast liefern.

Die Signalintensität von MRT-Bildern hängt von verschiedenen Faktoren ab, dazu gehören die Protonendichte im gemessenen Volumen, der Sequenztyp (z.B. T1- oder T2-Sequenz) und die Auswahl verschiedener Parameter. Zu diesen Parametern gehören zum Beispiel die sogenannte „time of repetition“ (TR, Repetitionszeit) und die „time of echo“ (TE, Echozeit). Die TR beschreibt den Zeitabstand zwischen aufeinanderfolgenden Anregungsimpulsen, die TE die Zeit vom anregenden Hochfrequenzimpuls bis zur Aufnahme des vom Gewebe zurückgesendeten Hochfrequenzsignals (Loewenhardt 2006).

Die zusätzliche Zuordnung eines MRT-Signals zum Ort der Entstehung erfolgt dabei mit Hilfe sogenannter Gradientenspulen, welche das Hauptmagnetfeld mit drei senkrecht zueinander stehenden Magnetfeldgradienten in X-, Y- und Z-Achse überlagern können (Kauffmann et al. 2006). Sie machen es mit Hilfe des Prinzips der „Ortskodierung“ möglich, dass lediglich in einer bestimmten räumlichen Lage befindliche Protonen die Präzessionsfrequenz erreichen und somit auch nur diese Protonen durch das Hochfrequenzsignal angeregt werden und zum MR-Signal beitragen (Kauffmann et al. 2006).



**Abb.1:** Transversalschnitt eines Glioblastoma multiforme in T2-gewichteter MR-Sequenz

Der weiße Pfeil markiert den Tumorkern in der weißen Substanz der rechten Großhirnhemisphäre des Patienten, wobei zu erkennen ist, dass sich dieser sehr inhomogen darstellt. Außerdem zu erkennen ist das Tumoredem, welches als Hyperintensität in der gesamten rechten Hemisphäre erscheint.



### **1.1.2.2 Diffusion**

Als Diffusion wird generell die regellose Bewegung von Molekülen aufgrund thermischer Prozesse bezeichnet, bekannt als die Brown'sche Molekularbewegung (Huisman 2003). Diffundierende Teilchen vollziehen dabei eine Bewegung, die von der thermodynamischen Kraft aufgrund eines Konzentrationsgradienten in einer Lösung oder im Gewebe verursacht wird. Der Teilchenstrom erfolgt von hoher zu niedriger Konzentration. Die Darstellung der Diffusion von Wassermolekülen im MRT ist dabei indirekt durch eine spezielle Gradientenschaltung möglich.

### **1.1.2.3 Diffusionsbildgebung**

Beim „Diffusion-weighted Imaging“ (DWI) wird der Bildkontrast durch die zufällige mikroskopische Bewegung von Wassermolekülen bestimmt (Bammer 2003). Durch das Einwirken zweier zusätzlicher Gradientenimpulse zum eigentlichen Hochfrequenz-Standardimpuls wird dabei die molekulare Diffusion detektierbar (Huisman 2003). Dies geschieht durch das symmetrische Einfügen von zwei starken Gradientenimpulsen in die MR-Sequenz vor und nach dem Hochfrequenzimpuls (Huisman 2003, Hartmann et al. 2002). Man macht sich dabei zu Nutze, dass Wasserstoffkerne, welche sich in einem homogenen Magnetfeld befinden und sich dabei mit gleicher Frequenz drehen, durch einen zusätzlich einwirkenden Gradienten eine Phasenverschiebung erfahren (Stejskal und Tanner 1965). Beim DWI führt dabei der erste Gradientenimpuls zu einer Phasenverschiebung der Wasserstoffmoleküle (Dephasierung), der zweite Gradientenimpuls führt zu einer Aufhebung der Phasenverschiebung, also zu einer Rephasierung der Eigendrehimpulse der Protonen (Huisman 2003). Hat zwischen dem Anfang der Dephasierungsphase, bedingt durch den ersten Impuls, und dem Beginn der Rephasierungsphase, bedingt durch den zweiten Impuls, keine örtliche Bewegung der Protonen stattgefunden, so können alle Wasserstoffkerne zu dem daraufhin entstehenden MRT-Signal beitragen (Stejskal and Tanner 1965). Aufgrund der Brown'schen Molekularbewegung finden allerdings unabhängig von den Gradientenimpulsen regellose Diffusions-Bewegungen von Wasserstoffkernen statt, wodurch es zu regellosen Phasenverschiebungen kommt. Daraus resultiert eine unvollständige Rephasierung der Wassermoleküle und es entsteht ein Signalverlust (Huisman 2003, Essig et al. 2007). Als weitere Faktoren tragen zu diesem Signalverlust die Gradientendauer und die Gradientenstärke bei, diese werden im so genannten b-Wert zusammengefasst (Essig et al. 2007). In Abhängigkeit von diesem b-Wert gilt die Signalabnahme als das Maß der Diffusionsstärke und kann in Form des „Apparent-diffusion-coefficient“ (ADC) dargestellt

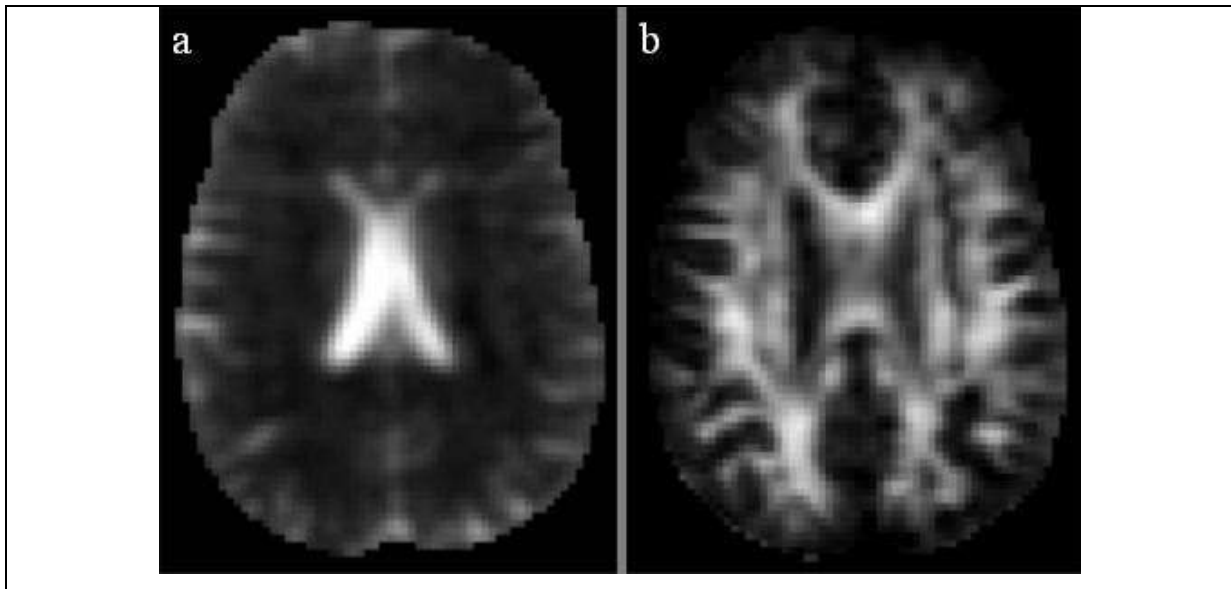
und quantifiziert werden (Essig et al. 2007). Zur Errechnung der Diffusionsrate sind mindestens zwei Messreihen notwendig, eine mit niedrigem b-Wert (b-Wert nahe 0) und eine Messung mit hohem b-Wert (typischerweise  $b=1000 \text{ s/mm}^2$ ) (Huismann 2003). Aus der Steigung der logarithmischen Auftragung der Signalintensität gegen den b-Wert kann dann die Diffusionsrate abgeleitet werden, wobei der resultierende ADC in der Einheit  $\text{mm}^2/\text{s}$  angegeben wird (Huismann 2003).

Die Abnahme der Signalintensität ist umso stärker, je mehr Molekularbewegung und damit Diffusion stattfindet. Im Gegensatz dazu ist die Signalabnahme umso niedriger, je mehr eine eigenständige Molekularbewegung der Wasserstoffkerne durch die Dichte neuronaler Strukturen behindert wird. Der ADC ist somit direkt abhängig vom Diffusionskoeffizienten, allerdings haben zum Beispiel auch der axonale Transport und der kapilläre Blutfluss einen Einfluss auf das entstehende Signal (Pierpaoli et al. 1996). Auch wenn noch nicht alle Einflussfaktoren bekannt sind, so ist die Abhängigkeit des ADC von physikalischen und chemischen Eigenschaften des Gewebes (z.B. Viskosität und Temperatur) und strukturellen Komponenten (Makromoleküle, Membranen und intrazelluläre Organellen) unbestritten (Pierpaoli et al. 1996).

Bezogen wird der ADC in der MR-Bildgebung auf ein sogenanntes Voxel, welches die dreidimensionale Darstellung eines Bild-Pixels darstellt. Durch simultane Darstellung der ADC-Werte der einzelnen Voxel können ADC-Karten generiert werden, wodurch die räumliche Verteilung der verschiedenen Diffusionswerte einer Hirngewebsschicht möglich ist (Huismann 2003). Areale mit hoher Diffusionsrate zeigen dabei einen hohen ADC-Wert und erscheinen in der ADC-Abbildung hyperintens, während hingegen Areale mit geringer Diffusion und einem kleinen ADC-Wert hypointens erscheinen (Huismann 2003). Ein Beispiel einer ADC-Karte ist in **Abbildung 2** zu sehen.

Die weiße Substanz ist jedoch hochgradig strukturiert und die Wasserdiffusion ist hier richtungsabhängig, auch „anisotrop“ genannt (Schlüter et al. 2005). Das heißt, sie findet nicht in alle Richtungen gleich stark statt, sondern bevorzugt in eine durch die Gewebearchitektur vorgegebene Richtung. Dabei spielen sowohl die Membranen von Axonen als auch die wohlgeordneten, miteinander in Verbindung stehenden Proteinstrukturen innerhalb der Axone eine wesentliche Rolle (Mori und van Zijl 2002), so dass entlang von Faserbahnen die effektive molekulare Diffusion größer ist als quer zur Achse der Faserbahnen (Huismann 2003). Die Myelinscheiden, welche die Axone umgeben, könnten ebenfalls signifikant zur Anisotropie der Diffusion von intra- und extrazellulären Wassermolekülen beitragen

(Beaulieu 2002). Demzufolge wird die Wasserdiffusion der weißen Substanz nicht ausschließlich durch den ADC beschrieben, sondern auch durch den Grad und die Orientierung dieser „Anisotropie“ (Richtungsabhängigkeit) der Diffusion. Messungen der Anisotropie reflektieren den Grad, zu welchem die Diffusion entlang einer Richtung relativ gesehen zu anderen Richtungen bevorzugt wird (Basser und Pierpaoli 1996). Die Anisotropie muss daher genereller gefasst durch einen „Diffusionstensor“ (DT) beschrieben werden (Schlüter et al. 2005). Der Tensor hat drei Freiheitsgrade und kann mittels „Diffusion-tensor Imaging“ (DTI) bestimmt werden, eine Generalisation des „Diffusion-weighted Imaging“ (DWI) (Schlüter et al. 2005). Dabei werden Diffusionswerte aus mindestens 6 unabhängigen räumlichen Orientierungen benötigt, wodurch dreidimensionale Diffusions-Vektoren, sogenannte „Eigenvektoren“, errechnet werden können, von denen der längste Vektor der Hauptdiffusionsrichtung entspricht und die Faserrichtung im entsprechenden Voxel beschreibt (Essig et al. 2007). Durch dieses Verfahren wird ein dreidimensionales Bild der Diffusion erfasst und es können Abbildungen der räumlichen Verteilung und Größe der anisotropen Komponente der Diffusion generiert werden (Huismann 2003). Der DT gibt dadurch lokale Informationen über die Orientierung von Faserbündeln wieder und erlaubt durch eine Verarbeitung der DT-Daten Aussagen über die Richtung von Faserbahnen zu machen und eine Darstellung von Faserbündeln durchzuführen (Mori und van Zijl 2002). DTI ist somit eine Technik, welche empfindlich für die „anisotrope“ (geordnete) Diffusion von Wasser entlang von Faserbahnen in der weißen Substanz ist (Price et al. 2004). Dargestellt wird die anisotrope Komponente der Diffusion als „Fraktionelle Anisotropie“ (FA). Der FA-Wert ist besonders hilfreich als Messwert für funktionelle Integrität und spezifische Organisation von myelinisierten Axonfasern, dabei reicht dieser Messwert von 0 als Zeichen einer Diffusion, die in alle Richtungen gleichstark stattfindet, bis hin zu einem FA-Wert von 1, welcher eine komplette Richtungsabhängigkeit der Diffusion repräsentiert (Madden et al. 2004).



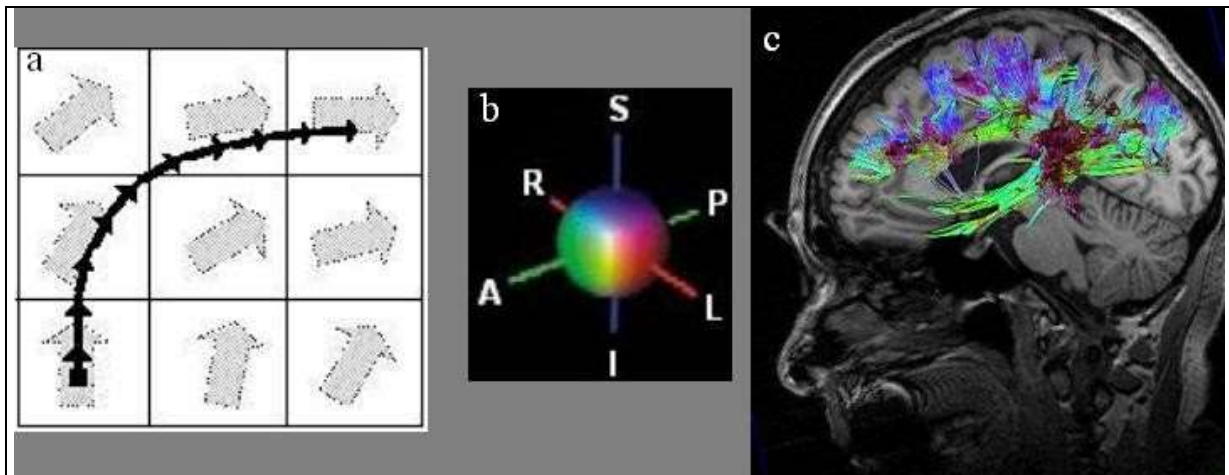
**Abb. 2: Beispiel einer ADC- und FA-Karte**

**a** → Beispiel einer ADC-Karte. Die hyperintensiven Regionen in der Bildmitte stellen die beiden liquorgefüllten Seitenventrikel dar, in denen der „Apparente Diffusionskoeffizient“ aufgrund nicht vorhandener Diffusionsbarrieren hoch ist, während hingegen in den Großhirnhemisphären zahlreiche Zellmembranen und weitere Faktoren zu einem niedrigen ADC und somit ein hypointenses Signal führen.

**b** → Beispiel einer FA-Karte. Während es in der weißen Substanz beider Großhirnhemisphären durch eine hohe Faserdichte zu einem hyperintensiven Signal kommt, welches mit einem hohen Wert für die „Fraktionelle Anisotropie“ korreliert, zeigen die Hirnrinde und die Seitenventrikel aufgrund der niedrigen bzw. nicht vorhandenen Nervenfasern eine niedrige FA mit einem hypointensen Signal.

**1.1.2.4 Prinzipien des „Fiber-tracking“**

Das Ziel des „Fiber-tracking“ ist es, eine Verbindung zwischen benachbarten Voxeln basierend auf der anisotropen Komponente der Wasserdiffusion zu ermitteln. Der klinische und wissenschaftliche Nutzen dieses Verfahrens besteht sowohl in der Lokalisation als auch der quantitativen Bewertung von spezifischen neuronalen Nervenbahnen (Mukherjee et al. 2008) Beim Fiber-tracking macht man sich zu Nutze, dass die DTI-Daten nicht nur eine Methode zur quantitativen Messung der anisotropen Komponente der Diffusion zur Verfügung stellen (Pierpaoli und Basser 1996), sondern ebenfalls die vorherrschende Richtung der Wasserdiffusion in einem Voxel anzeigt (Pajevic und Pierpaoli 1999). Unter der Annahme, dass die Hauptachse des Diffusionstensors eines Voxels die an dieser Stelle vorliegende Faserorientierung widerspiegelt, offenbart Fiber-tracking beruhend auf der durch DTI ermittelten Größe und Orientierung der Diffusionsvektoren eine dreidimensionale Rekonstruktion der Architektur der Faserbahnen in der weißen Substanz. Dabei werden die Informationen der in den einzelnen Voxeln gemessenen Diffusionsvektoren in einer



**Abb. 3: Übersicht über die 3D-Rekonstruktion von Nervenfaserverläufen mittels Fiber-tracking**

**a** → schematisierte Darstellung des FACT-Algorithmus mit Interpolation beruhend auf dem Hauptdiffusionsvektor jedes einzelnen Voxels. Dabei soll jedes Kästchen ein Voxel repräsentieren, die grauen Pfeile den Hauptdiffusionsvektor des jeweiligen Voxels und die schwarzen Pfeile zeigen den daraus berechneten Faserverlauf an.

**b** → In der 3D-Bilddarstellung wird den rekonstruierten Nervenfasern jeweils für den Verlauf in x-, y- und z-Richtung zur Visualisierung eine Farbe zugeordnet: Von Superior nach Inferior oder umgedreht verlaufenden Fasertrakte sind in Blau dargestellt, von Anterior nach Posterior oder umgekehrt verlaufende Trakte in Grün und von rechts nach links oder umgekehrt verlaufende Fasern in Rot (S = superior, I = inferior, A = anterior, P = posterior, R = rechts, L = links).

**c** → Beispiel eines mittels Fiber-tracking ermittelten 3D-Faserverlaufs in der Großhirnhemisphäre eines Probanden.

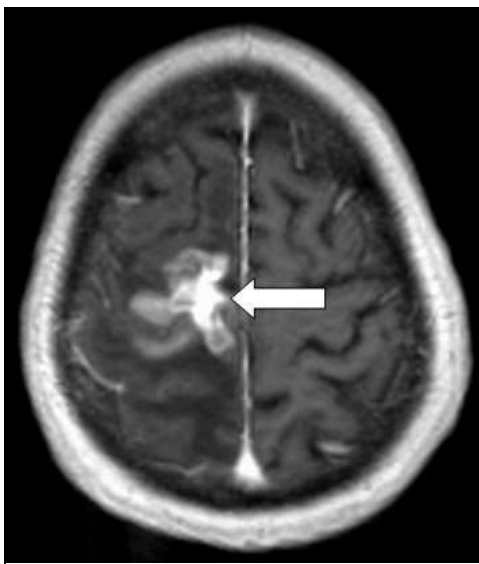
dreidimensionalen Art und Weise so verbunden, dass letztendlich eine Kartierung von Faserbahnen möglich ist. Die Berechnung axonaler Projektionen wurden in dieser Studie mit Hilfe des „fiber-assignment-by-continuous-tracking“ (FACT) Algorithmus, wie von Mori et al. beschrieben (Mori et al. 1999), durchgeführt (siehe **Abbildung 3**). Basierend auf der Richtung des Hauptdiffusionsvektors jedes einzelnen Voxels wird dabei eine kontinuierliche Linie von Voxel zu Voxel gezogen, welche am Ende den Verlauf einer einzelnen Faserbahn widerspiegelt (Mori und van Zijl 2002).

## 1.2 Gehirntumore

### 1.2.1 Biologie und Klinik

Die zentrale Rolle des menschlichen Gehirns und die funktionellen Konsequenzen einer Neoplasie-bedingten Destruktion von neuronalem Gewebe spiegeln den Schweregrad von

Tumorerkrankungen des Hirnparenchyms wider (Behin et al. 2003). Der Begriff „Hirntumor“ umfasst eine Gruppe von Neoplasien, in der alle Tumoren ihre eigene Biologie, Behandlung und Prognose mit sich bringen (DeAngelis 2001). Trotzdem zeigen viele intrakranielle Tumore ein ähnliches klinisches Krankheitsbild, bedürfen einer ähnlichen diagnostischen Herangehensweise und führen anfänglich zum selben Behandlungsschema, wobei die Schwere und der Entwicklungszeitraum der klinischen Symptome dabei meistens im Zusammenhang mit dem Malignitätsgrad des Tumors steht (DeAngelis 2001). Viele der am häufigsten vorkommenden primären Hirntumoren besitzen eine physiologische Grundlage für eine aggressive Tumorausbreitung im Gehirn, welche unsere ausgeklügeltesten Technologien und sämtliche existierenden pharmakologischen Wirkstoffe an ihre Grenzen stoßen lässt (Krishnan et al. 2008). Der bisher einzig identifizierte Risikofaktor, der unbestritten im Zusammenhang mit Neoplasien der Glia und Meningen steht, ist ionisierende Strahlung (DeAngelis 2001).



**Abb. 4: Axiale Ansicht einer kontrastmittelunterstützten T1-gewichteten MR-Sequenz bei einem Glioblastompatienten**

Der weiße Pfeil markiert den Tumor, welcher durch die Kontrastmittelaufnahme als unregelmäßige hyperintense Struktur in der rechten Hemisphäre imponiert.

Zu den primären Hirntumoren gehört die Gruppe der Astrozytome (Behin et al. 2003). Diese gehen aus hirneigenem Gewebe, den Zellen des neuroglialen Parenchyms, hervor und stellen somit keine metastatischen Ablagerungen hirnfremder Tumore dar (Tysnes und Mahesparan 2001). Sie sind für rund die Hälfte aller primären Hirn- und Rückenmarkstumore verantwortlich, wobei man zwischen benignen und malignen Astrozytomen unterscheidet (DeAngelis 2001). Eine Übersicht über die astrozytären Tumoren ist in **Tabelle 1** dargestellt. Dabei erfolgt eine Einteilung in WHO-Grade (Grad I-IV), welche nach pathologischen Kriterien wie Zellteilungsrate, Kernatypien, mikrovaskulärer Proliferation und dem Vorhandensein von Nekrosen erfolgt (Legler et al. 1999). Zu den hochgradig malignen Astrozytomen gehören das „Anaplastische Astrozytom“ (WHO-Grad III) und das

„Glioblastoma multiforme“ (WHO-Grad IV), welche zusammen eine jährliche Inzidenz von 5-10 auf 100.000 Einwohner zeigen (Legler et al. 1999). Glioblastome sind schnellwachsende Astrozytome, die meistens bereits Areale von nekrotischen Tumorzellen enthalten (Louis et al. 2007). Histologisch findet man dichte Formationen astrozytär differenzierter Zellen (Behin et al. 2003). Gliome können überall im Gehirn auftreten, in den meisten Fällen sind jedoch die Großhirnhemisphären betroffen (DeAngelis 2001), im Cerebellum oder im Hirnstamm findet man höhergradige Astrozytome dagegen nur selten. Beim Erwachsenen manifestiert sich dieser Tumor häufig in den frontalen und temporalen Hirnregionen und bei den Betroffenen zeigt sich eine Verteilung zwischen männlichen und weiblichen Patienten von 3:2 (Behin et al. 2003). Sie sind deswegen hochmaligne Neoplasien, weil sie meistens lokal rezidivieren und durch fortschreitende Zerstörung neuronaler Strukturen oder Erhöhung des intrakraniellen Drucks zum Tode führen (Geer und Grossman 1997). Neurologische Symptome entstehen durch die Infiltration von Tumorzellen in gesundes Gewebe oder durch Kompression von Hirnstrukturen durch den Tumor oder ein peritumorales Hirnödem (Geer und Grossman 1997). Neuere Studienergebnisse lassen eine 5-Jahres-Überlebensrate bei Glioblastompatienten von gerade einmal 2% vermuten, wobei sich gezeigt hat, dass zu den Langzeitüberlebenden vor allem jüngere Patienten gehören (McLendon und Halperin 2003). Die durch den Tumor bedingte körperliche Morbidität und die emotionale Herausforderung sowie die hohen Behandlungskosten von mehr als 500.000 US\$ pro Patient unterstreichen die Bedeutung einer Behandlungseffektivität und individuellen Ergebnis-Prognose (DeAngelis 2001).

<b>Übersicht über Tumore astrozytären Ursprungs</b>		
<b>Entität</b>	<b>Wachstumsverhalten</b>	<b>Altersgipfel</b>
<b>Pilozytisches Astrozytom</b> (WHO-Grad I)	langsame und umschriebene Ausbreitung, nicht infiltrierend, gut differenzierter Tumor	häufigster Hirntumor im Kindesalter
<b>Diffuses Astrozytom</b> (WHO-Grad II)	langsames Wachstum ohne scharfe Abgrenzung zur Umgebung, gut differenzierter Tumor, Übergang in WHO-Grad III und IV möglich	vorzugsweise im jungen Erwachsenenalter (Altersgipfel zwischen 30. und 40. LJ)
<b>Anaplastisches Astrozytom</b> (WHO-Grad III)	rasches, diffuses Wachstum und histologische Zeichen der Anaplasie	Altersgipfel zwischen dem 35. und 45. LJ
<b>Glioblastom</b> (WHO-Grad IV)	häufigster und bösartigster astrozytärer Tumor, diffuse Infiltration in die weiße Substanz	Altersgipfel zwischen dem 45. und 70. LJ
<b><u>Tabelle 1:</u> WHO-Einteilung astrozytärer Tumore</b>		

### 1.2.2 Diagnostik und Therapie

Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik von Hirntumoren ist die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie (MRT), denn durch sie erhält man detaillierte Informationen über die Lokalisation, Größe, Form und Struktur des Tumors (Hartmann et al. 2002, Di Constanzo et al. 2006). Maligne Gliome zeigen dabei normalerweise eine Kontrastmittelanreicherung und ein peritumorales Ödem (Kono et al. 2001). Dies ist in **Abbildung 4** zu erkennen. Zudem gelten nekrotische Areale, Einblutungen und Zystenbildung in der Bildgebung als wegweisender Befund von hochmalignen Gliomen (Zhang et al. 2007).

Die Behandlung von anaplastischen Astrozytomen und Glioblastomen ist identisch, wobei zunächst eine maximal mögliche chirurgische Resektion angestrebt wird (DeAngelis 2001), gefolgt von einer Radio- und Chemotherapie. Höhergradige Astrozytome gelten allerdings auch heute noch als unheilbar, obwohl betroffene Patienten oftmals eine kleine Tumormasse aufweisen und diese Tumoren in modernen Bildgebungsverfahren örtlich begrenzt erscheinen, sehr selten systemisch metastasieren und für eine operative und strahlentherapeutische Therapie zugänglich sind (Geer und Grossman 1997). Das Ziel der Behandlung besteht daher



lediglich in einer Verbesserung der neurologischen Defizite inklusive kognitiver Funktionen und einer Verlängerung der Lebenszeit mit Aufrechterhaltung der bestmöglichen Lebensqualität (Behin et al. 2003). Die Fortschritte in der Diagnosestellung (z.B. Computertomographie, Positronenemissions-Tomographie, Magnetresonanztomographie) und in der Therapie (stereotaktische Hirnoperation, Strahlen- und Chemotherapie) haben die schlechte Prognose der betroffenen Patienten von einer mittleren Überlebenszeit von weniger als 2 Jahren ab Diagnosestellung über die letzten 30 Jahre nur unwesentlich verbessert (Cohen et al. 2005).

### **1.2.3 Prognose**

Es gibt zahlreiche Gründe für die schlechte Prognose von malignen Gliomen. Denn obwohl eine systemische Metastasierung ausgesprochen selten stattfindet, infiltrieren die Tumorzellen weitläufig in das umgebende Hirnparenchym, wodurch einer kompletten chirurgischen Resektion erhebliche Grenzen gesetzt sind (Stupp et al. 2007) und sich eine lokale Radiotherapie als wenig effektiv erweist (Tysnes und Mahesparan 2001). Maligne Tumoren wie das Glioblastoma multiforme tendieren dabei zu einem infiltrativen Wachstum in umliegendes Gewebe, besonders in die weiße Substanz (Scherer 1940), dies betrifft auch Areale zentimeterweit vom offensichtlichen Krankheitsgeschehen entfernt (DeAngelis 2001). Histologische Untersuchungen haben ergeben, dass die Infiltration des Hirngewebes durch Gliomzellen eine deutliche Tendenz zur Ausbreitung entlang von horizontal verlaufenden Faserbahnen in der weißen Substanz zeigt (Johnson et al. 1989), anstatt sich in senkrechte Richtungen auszubreiten. Über Strukturen wie das Corpus callosum kann eine Tumorzellmigration in die nicht betroffene Hemisphäre erfolgen und es resultiert die Entstehung sogenannter „Schmetterlingsgliome“. Kommt es dabei zu einer generalisierten, diffusen Infiltration des Hirnparenchyms, so spricht man von einer „Gliomatosis cerebri“, welche meistens innerhalb weniger Monate zum Tode führt (Jennings et al. 1995).

Bei der Behandlung stellt die Blut-Hirnschranke ein Hindernis für die adäquate Zuführung von Chemotherapeutika dar, besonders in den infiltrierten Regionen, in denen sich die malignen Zellen zwischen gesundem Hirnparenchym befinden (Stupp et al. 2007). Diese mikroinvasiven Tumorzellen tragen zu der schlechten Prognose von Glioblastompatienten bei (Wang W et al. 2009) und erklären, warum diese Tumoren mit aggressiven lokalen Therapieschemata nicht geheilt werden können und die Entwicklung einer effektiven Therapie ein besseres Verständnis des Verhaltens dieser Tumoren zu Grunde legt. Weitere Schwierigkeiten entstehen durch die Heterogenität dieser Tumorentität und ständig

ablaufende genetische Transformationen, welche oftmals bereits nach wenigen Monaten zu einer Resistenzentwicklung gegen die angewendeten Chemotherapeutika führen (Stupp et al. 2007).

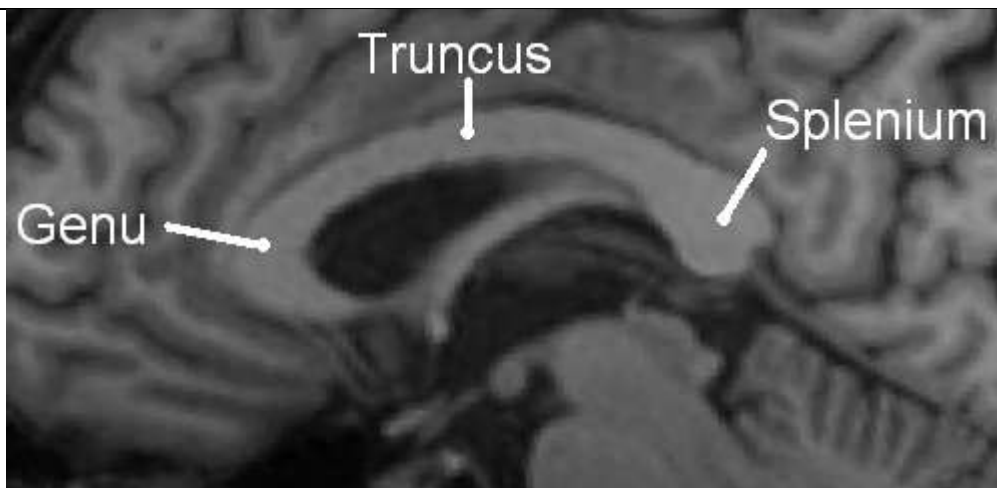
Die schwere Abgrenzbarkeit gegenüber dem umliegenden Gewebe und das Ausbreitungsverhalten ist ein bedeutender Faktor bezüglich der Malignität höhergradiger Gliome. Tumorzellen von infiltrativ wachsenden Tumoren wie malignen Gliomen bewegen sich bei ihrer Disseminierung hauptsächlich entlang von Faserbahnen der weißen Substanz, welche aus dicht gepackten Axonen zusätzlich zu diversen Zelltypen der Neuroglia und anderen kleinen Zellpopulationen bestehen (Mori und van Zijl 2002), und führen im Verlauf zur Zerstörung dieser Nervenfasern (Scherer 1938). Dies ist ein multifaktorieller Prozess, welcher sich durch Interaktionen der malignen Zellen mit der extrazellulären Matrix und umliegenden Zellen sowie durch begleitende biochemische Prozesse, die die aktive Zellbewegung unterstützen, vollzieht (Demuth und Berens 2004). Matsukado et al. haben schon vor Jahrzehnten zeigen können, dass sich bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einem malignen Gehirntumor vor dem Beginn der Behandlung bereits Tumorzellen in der contralateralen Hemisphäre nachweisen lassen (Matsukado et al. 1961). Dabei fanden sie eine bedeutende Anzahl invasiver Tumorzellen in makroskopisch gesund erscheinendem Hirnparenchym.

Mit konventionellen Techniken wie der MRT-Bildgebung oder Computertomographie ist es jedoch nicht möglich, die beschriebenen mikroskopischen Invasionsprozesse zu detektieren (DeAngelis 2001, Watanabe et al. 1992). Somit können lediglich makroskopisch sichtbare Veränderungen beurteilt werden und Therapieansätze sind größtenteils nur gegen die Regionen gerichtet, welche mittels der Standard-MRT als maligne erkannt werden können. Im gleichen Sinne können oftmals auch die Erfolge einer Tumorthherapie nur nach makroskopischen Gesichtspunkten beurteilt werden. Die Detektion und zuverlässige Quantifikation der Infiltration der weißen Substanz stellt daher immer noch eine große Herausforderung dar (Schlüter et al. 2005). Eine Möglichkeit, den Befall der weißen Substanz festzustellen und zu kennzeichnen, sollte einen effizienteren Einsatz der momentan verfügbaren Therapieoptionen ermöglichen und könnte sich als ein bedeutendes Hilfsmittel bei der Überwachung des Ansprechens auf die Therapie erweisen (Price et al. 2004).

#### **1.2.4 Corpus callosum – Aufbau und Bedeutung bei der Tumorzellmigration**

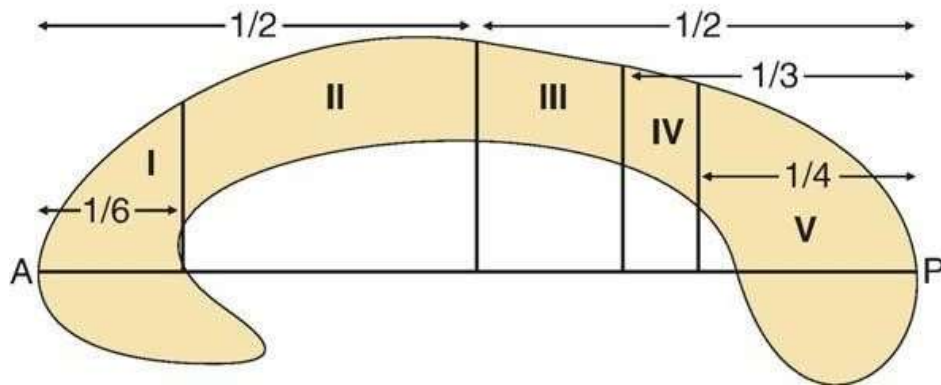
Aufgrund der Tendenz maligner Gliome, sich bei ihrer Disseminierung hauptsächlich entlang von horizontal verlaufenden Faserbahnen der weißen Substanz auszubreiten, fällt bei der

Zellmigration insbesondere jenen Großhirnregionen eine zentrale Rolle zu, deren Aufbau diesem Migrationsmuster zu Gute kommt. Horizontal laufenden Fasern finden sich in großer Dichte vor allem im Corpus callosum (CC). Eine makroskopische Darstellung des CC ist in **Abbildung 5** zu sehen. Es enthält bei weitem die größte Dichte an Nervenfaserbündeln im menschlichen Gehirn und verbindet dabei die zwei Großhirnhemisphären mit mehr als 300 Millionen Nervenfasern (Hofer und Frahm 2006). Lichtmikroskopische Untersuchungen des Balkens haben offengelegt, dass die Faserzusammensetzung des menschlichen CC eine definierte Architektur mit einem einheitlichen Muster regionaler Strukturunterschiede enthält (Aboitiz et al. 1992). Es konnte gezeigt werden, dass das CC in topographisch geordnete Regionen einteilbar ist, welche jeweils den Durchtritt von Kommissurenfasern aus bestimmten korrespondierenden Hirnregionen widerspiegeln (Witelson 1989, Hofer und Frahm 2006). Dies führte dazu, dass S.F. Witelson bereits 1989 eine Einteilung des Balkens in 5 vertikale Regionen vornahm, welche sich an einem bestimmten mathematischen Verhältnis der jeweiligen Region zum maximalen Längsdurchmesser des CC orientierten (Witelson 1989). In Anlehnung an Witelsons Schema veröffentlichten Hofer und Frahm 2006 einen überarbeiteten Vorschlag zur Einteilung des CC in 5 vertikale Regionen, welcher auf der Erhebung von DTI-Daten beruhte, wie in **Abbildung 6** dargestellt.



**Abb. 5: Sagittale Seitensicht auf das Corpus callosum in T1-gewichteter MR-Sequenz**

Von Anterior nach Posterior gesehen die anatomische Einteilung in Genu (Knie), Truncus (Stamm) und Splenium (Schwanz).



Aus: Hofer und Frahm 2006, S. 992.

**Abb. 6: Sagittale Ansicht des Corpus callosum mit der von Hofer und Frahm vorgeschlagenen Einteilung in 5 Regionen**

Dabei steht jede Region in einem bestimmten Verhältnis zum maximalen Längsdurchmesser (Anterior-Posterior-Durchmesser; A= anterior, P= posterior) des CC:

Die Region I repräsentiert den Durchtritt derjenigen Nervenfasern, welche in die präfrontalen Hirnregionen projizieren und nimmt das erste Sechstel des CC ein. Der Rest der ersten Hälfte des CC wird von der Region II eingenommen, sie enthält Fasern, die in die prämotorischen und supplementär motorischen Kortexareale projizieren. Region III wird definiert als die zweite Hälfte des CC abzüglich des letzten Drittels und enthält Faserbündel, die in den primär motorischen Kortex, den sogenannten „Gyrus praecentralis“, projizieren. Die Region IV wird definiert als das hintere Drittel des CC abzüglich des hinteren Viertels und repräsentiert Fasern aus dem primär sensorischen Kortex, welcher im „Gyrus postcentralis“ liegt. Das letzte Viertel des CC stellt die Region V dar, hier durchziehen Faserbündel aus der parietalen, temporalen und okzipitalen Hirnrinde das Corpus callosum (Hofer und Frahm 2006).

**1.3 Neue Verfahren**

**1.3.1 Magnetresonanztomographie (MRS)**

Einen Ansatz zur Detektierung der lediglich mikroskopisch fassbaren Ausbreitungsprozesse maligner Gliome bieten weiterführende MR-Verfahren. Mittels Magnetresonanztomographie (MRS), einem Verfahren zur Analyse von Stoffwechselmetaboliten, konnte bereits gezeigt werden, dass die globalen Konzentrationen von N-acetylaspartat, einem Marker für die Intaktheit neuronalen Gewebes, auch nach Entfernung des Tumorgewebes im Gehirn von Gliompatienten signifikant erniedrigt waren (Cohen et al. 2005). Dieses Ergebnis wurde als Bestätigung für das Vorhandensein von Infiltrations- und Zerstörungsprozessen durch Gliomzellen gewertet, welche die in der strukturellen MRT erkennbaren Veränderungen bei weitem überschreiten und somit bei der primären Tumorthherapie nicht erfasst werden (Cohen et al. 2005). Kallenberg et al. haben in Spektroskopieuntersuchungen der tumorgespiegelten Hirnregion in der contralateralen Hemisphäre erhöhte Werte des Astrozyten-Stoffwechsels

gemessen. Dieses Ergebnis enthält zusätzliche Hinweise für die Existenz einer tumorbedingten Infiltration des korrespondierenden contralateralen Hirnareals durch Gliomzellen und spiegelt somit das mögliche Vorhandensein von Frühzeichen einer neoplastischen Infiltration wider (Kallenberg et al. 2009).

### **1.3.2 Diffusion-tensor Imaging (DTI)**

Da intrakranielle Neoplasien normalerweise immer zu Veränderungen der Gewebearchitektur führen, kann davon ausgegangen werden, dass diese Veränderungen nicht nur die lokalen Stoffwechselprozesse, sondern auch die Bewegung von intraparenchymalem Gewebewasser, also die Diffusion, beeinflussen. Ein vielversprechendes diagnostisches MR-Verfahren zum unmittelbaren Nachweis der gewebedestruierenden Infiltrationsprozesse stellt daher die Diffusions-Bildgebung mittels MRT dar. Es ist ein funktionell-dynamisches Verfahren, mit dem sich die zerebrale Wasserdiffusion erfassen lässt und es erlaubt damit eine bessere Gewebecharakterisierung als herkömmliche MR-Methoden (Hartmann et al. 2002). In gesundem Hirnparenchym können Wassermoleküle fast ausschließlich parallel und nur zu einem geringen Grad quer zur Längsachse von myelinisierten Fasern diffundieren (Essig et al. 2007). Dabei ist der ADC ein Maß für die Größe der molekularen Diffusion von Wasser (Wieshmann et al. 1999). Beim Diffusion-tensor Imaging (DTI) wird der Gerichtetheit der Diffusion ein Wert, sog. FA-Wert, zugeordnet. Die FA ist somit ein Maß für die Direktionalität der Diffusion. In gesundem Hirnparenchym findet man eine stark richtungsabhängige Wasserdiffusion und darauf beruhend einen hohen FA-Wert (Beppu et al. 2005), der bei Kommissurenfasern höher ist als bei Projektionsfasern, welche wiederum eine höhere Anisotropie als Assoziationsfasern aufweisen (Price et al. 2004). Chepuri et al. postulierten, dass diese Unterschiede auf eine größere Faserdichte, weniger durchlässige Myelinscheiden oder einen unterschiedlichen Radius der jeweiligen Axone zurückzuführen sind (Chepuri et al. 2002). Da die Infiltration von Tumorzellen zur Zerstörung von Gewebe der weißen Substanz führt, sollten sich im Zuge dieses Vorgangs die Eigenschaften der Wasserdiffusion in den betroffenen Faserbahnen ändern (Schlüter et al. 2005) und damit in einer Änderung der ADC- und/oder FA-Werte manifestieren. Mit Hilfe der nicht-invasiven Diffusionsbildgebung lassen sich strukturelle Veränderungen des Hirnparenchyms nachweisen, bevor diese auf Standardaufnahmen sichtbar werden (Moseley et al. 1990, Price et al. 2004, Inglese et al. 2006). Die quantitative Messung der Fraktionellen Anisotropie wird dabei als hochsensitiver Messwert für Veränderungen der Faserarchitektur aufgrund von Tumorzellwachstum beschrieben (Stieltjes et al. 2006).

## 1.4 Studienziele

Ziel dieser Studie ist es, die intracerebrale Verbreitung bzw. die Ausbreitungswege maligner Gliome mit Hilfe des „Diffusion Weighted Imaging“/„Diffusion Tensor Imaging“ zu analysieren. Dazu werden die Diffusionswerte des Balkens und der weißen Substanz der Großhirnhemisphäre contralateral zum Primärtumor von Patienten, die an einem anaplastischen Astrozytom oder Glioblastoma multiforme erkrankt sind, mit denen von gesunden Kontrollprobanden verglichen. Es ergeben sich aus dem bisher Gesagten mehrere Hypothesen:

1. Da eine Mikroinvasion maligner Zellen vom Primärtumor aus in die kontralaterale Hemisphäre eine Affektion des Balkens als wichtige anatomische Verbindung der beiden Großhirnhemisphären voraussetzt, ist in den mit dem Tumorareal in Verbindung stehenden Balkenarealen mit Diffusionsveränderungen zu rechnen. Dabei erwartet man bei sichtbarer Infiltration des CC eine ausgeprägtere Zerstörung der Faserintegrität.
2. Bei Vorhandensein von Tumorzellen in der kontralateralen Großhirnhemisphäre im Zuge einer stattgefundenen Tumorzellmigration sollte sich dies in einem Anstieg des ADC bei gleichzeitigem Abfall der FA äußern. Diese Veränderungen müssten aufgrund der Migration von Gliomzellen entlang horizontal verlaufender Kommissurenfasern und der vor allem homotopischen Verbindungen der Hemisphären über den Balken am ehesten in der zum Tumor contralateralen korrespondierenden Hirnregion messbar sein.
3. Die Diffusionsveränderungen sollten mit dem Fortschritt des Tumors korrelieren und sich daher auf die Prognose der Patienten auswirken. Legt man die Annahme zu Grunde, dass maligne Gliome durch eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks und Infiltration von lebenswichtigen Hirnzentren zum Tode der betroffenen Patienten führen, so erwartet man eine kürzere Überlebenszeit bei fortgeschrittenem Tumorwachstum.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Ethik**

Die Studie wurde vom Ethikkomitee der Georg-August-Universität Göttingen genehmigt (Antragsnummer 27/9/04) und unter Beachtung der ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen beruhend auf der Deklaration von Helsinki von 1964 bzw. den mehrfach revidierten Fassungen durchgeführt. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen Teilnehmern vor Durchführung der MRT-Untersuchung eingeholt.

### **2.2 Ein-/Ausschlusskriterien**

#### **2.2.1 Auswahl der Patienten**

Alle Patienten, die im Zeitraum von Mai 2005 bis August 2007 im Universitätsklinikum Göttingen behandelt wurden und auf die die Einschlusskriterien für diese Studie zutrafen, wurden in diese prospektive Studie eingeschlossen. Die Auswertung erfolgte retrospektiv. Als Einschlusskriterien galten ein neu diagnostizierter und bislang unbehandelter intraparenchymaler Hirntumor und eine spätere histologische Sicherung eines Anaplastischen Astrozytoms (WHO-Grad III) oder eines Glioblastoma multiforme (WHO-Grad IV), sowie die Durchführbarkeit einer MRT-Untersuchung beim jeweiligen Patienten. Alle Patienten unterzogen sich der MRT-Untersuchung inklusive Diffusionssequenzen freiwillig und gaben vor der Durchführung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme und für die Verwendung ihrer Daten. Ausschlusskriterien waren eine Kontraindikation gegen eine Untersuchung im Hochfeld-MRT beispielsweise durch das Vorhandensein ferromagnetischer oder unklarer Implantate, Platzangst oder andere psychische Störungen und eine fehlende Einverständniserklärung.

#### **2.2.2 Auswahl der gesunden Kontrollprobanden**

Für die Aufnahme in das Kontrollkollektiv galten folgende Kriterien als Voraussetzung:

- 1) Alle Kontrollprobanden nahmen freiwillig an dieser Studie teil und mussten vor der Durchführung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme und für die Verwendung ihrer Daten geben.
- 2) Die Kontrollprobanden durften unter keiner systemischen Erkrankung (z.B. Leberversagen) oder einer des peripher- oder zentral-neuronalen Systems leiden (z.B. multiple Sklerose, ALS, andere neurodegenerative Erkrankungen).

- 3) Bei Tumorerkrankungen eines Kontrollprobanden musste eine Beteiligung des ZNS als ausgeschlossen gelten (z.B. vorheriger Ausschluss von Hirnmetastasen).
- 4) Probanden, die sich im Zuge einer vorher durchgemachten oder aktuellen Erkrankung einer prophylaktischen Radiotherapie des ZNS unterzogen haben (z.B. Lymphompatienten), wurden nicht mit in die Studie einbezogen.
- 5) Bei Zufallsbefunden einer Erkrankung, die sich im ZNS manifest zeigte, wurde der Proband aus dem Kontrollkollektiv ausgeschlossen und die Daten fanden in dieser Studie keine Verwendung.
- 6) Probanden, die die generellen Kriterien für die Durchführung einer MRT-Untersuchung nicht erfüllten (Herzschrittmacher, Metallimplantate, Klaustrophobie, Spirale, etc.), konnten auch an dieser Studie nicht als Proband teilnehmen.

Durch die Auswahl der beschriebenen Ausschlusskriterien sollte eine Verfälschung der DWI/DTI-Daten des Kontrollkollektivs durch etwaige mögliche Störfaktoren ausgeschlossen werden.

### **2.2.3 Patientengruppe**

In der Patientengruppe erfolgte retrospektiv eine Aufteilung des Patientenkollektivs in Patienten ohne sichtbare Balkeninfiltration („Pat w/o Inf“) und Patienten mit bereits MR-morphologisch erkennbarer Infiltration des Corpus callosum („Pat w Inf“).

### **2.3 MRT-Untersuchung**

Die MRT-Untersuchungen wurden prä-operativ mit einem Magnetresonanztomograph mit einer Feldstärke von 3 Tesla (Magnetom Trio; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt, wobei eine 8-Kanal-Kopfspule verwendet wurde. Anatomische Bilder basierten auf einer T1-gewichteten dreidimensionalen „fast low-angle shot“ (FLASH) MRT-Sequenz (Repetitionszeit TR 11msec; Echozeit TE 4,9 msec; Flipwinkel 15°; isotrope Auflösung  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ ). Für die Gewinnung der Diffusionswerte wurde eine hochaufgelöste diffusionsgewichtete „single-shot stimulated echo acquisition mode“ (STEAM) MRT-Sequenz gewählt mit einer 5/8 Partial Fourier Phasen-Auflösung in Kombination mit einem „reconstruction onto convex subjects“ (POCS) Rekonstruktions-Algorithmus wie von Rieseberg et al. beschrieben (Rieseberg et al. 2005). Das Messprotokoll beinhaltete 24 unabhängige Diffusionsgradienten-Richtungen und b-Werte von 0 s/mm<sup>2</sup> und 1000 s/mm<sup>2</sup>, wobei insgesamt 38 transversale Schichten mit einer isotropen Auflösung von



2,2 × 2,2 × 2,2 mm<sup>3</sup> gemessen wurden. Zur Erhöhung des Signal-Rauschverhältnisses, welches als ein Gütekriterium der MRT-Messung gilt und einfach beschrieben das Verhältnis von einem ausgesendeten Nutzsignal zu einem von der gleichen Quelle ausgesendeten Störsignals beschreibt, wurde die Diffusionsmessung insgesamt dreimal durchgeführt und anschließend offline gemittelt und zusammengeführt. Die Nachbearbeitung der Daten sowie die Analyse der Diffusionswerte inklusive der Berechnung des Diffusionstensors wurde mit einer hauseigenen Software durchgeführt („DeffCoN“, entwickelt von M. Küntzel/Biomedizinische NMR Forschungs GmbH am Max Planck Institut, Göttingen). Dabei wurden die mit einer 2,2 mm isotropen Auflösung gewonnenen Daten linear auf eine 1mm isotrope Auflösung interpoliert und mittels eines 3D Gauß-Filters verfeinert. Die Berechnung des Diffusionstensors erfolgte nach dem „least-linear-square“ Algorithmus. Die Datenerhebung erfolgte bei den Gliompatienten und bei der alters- und geschlechts-„gematchten“ Kontrollgruppe identisch.

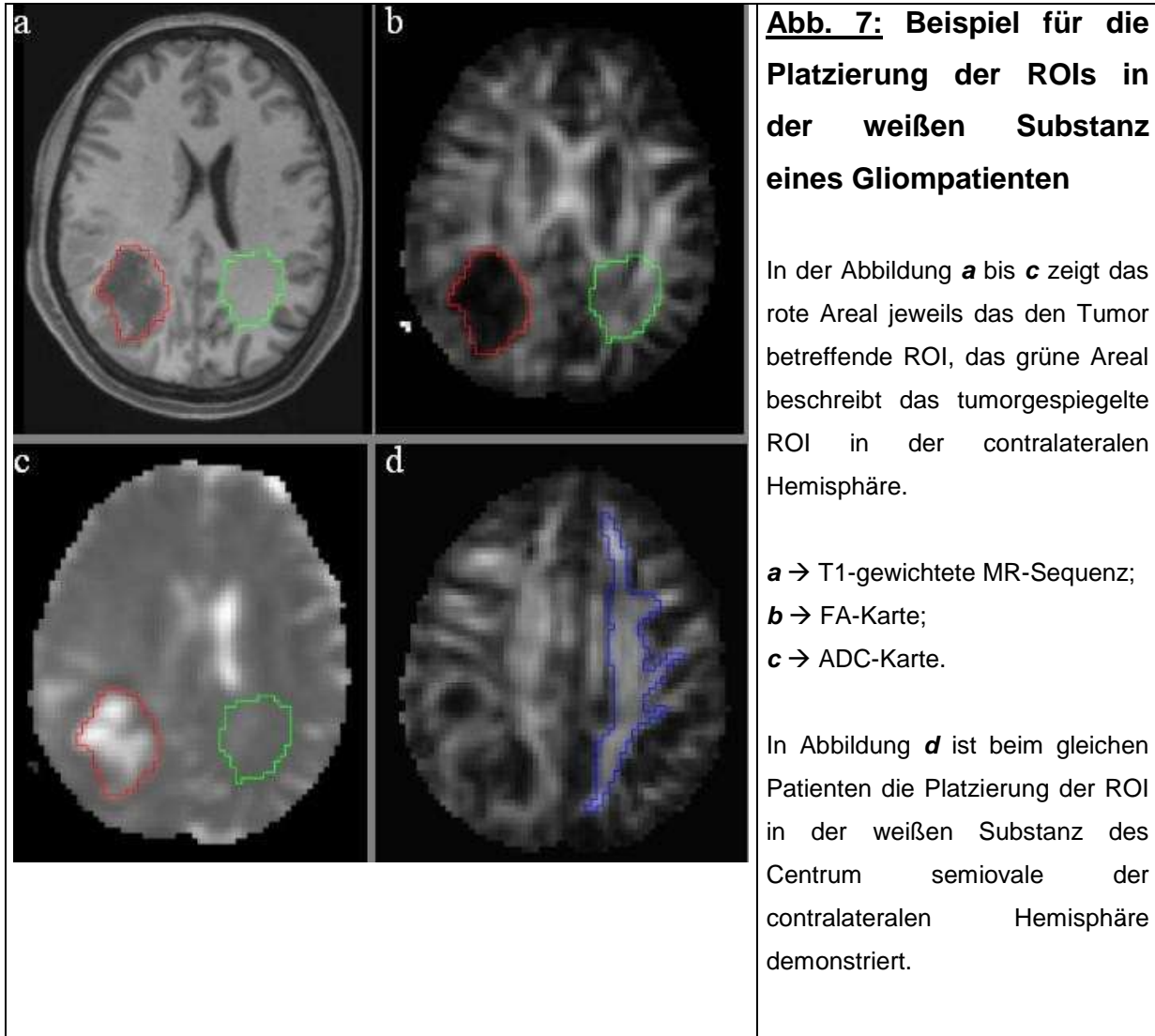
## **2.4 Auswertung der MRT-Untersuchung**

### **2.4.1 Auswahl der ROIs im Patientenkollektiv**

Alle Areale, in denen die Diffusionsdaten erhoben wurden, werden als sogenannte „Region of interest“ (ROI) bezeichnet und wurden in allen zu Grunde liegenden Schnittbildern frei Hand manuell definiert. Aufgrund der vielen verschiedenen Hirnregionen, welche in diese Studie eingingen, waren mehrere Schritte nötig, um die Daten eines an der Studie teilnehmenden Patienten sowie der gesunden Kontrollprobanden zu ermitteln.

Bei der Auswahl der ROIs in der weißen Substanz der Großhirnhemisphären bei den Gliompatienten wurde zunächst im anatomischen MRT-Bild diejenige axiale Schicht gesucht, welche die größte Tumorausdehnung zeigte, um dann in der korrespondierenden FA-Karte die jeweiligen ROIs zu definieren. Diese wurden wie in **Abbildung 7** dargestellt so gewählt, dass eine ROI die reine Tumormasse ohne umliegendes Tumorödem enthielt und eine weitere ROI die zum Tumor contralaterale Hirnregion. Die ROI im zum Tumor direkt contralateral gelegenen Hirnareal wurde so gewählt, dass sie in Größe und Lokalisation bestmöglich dem Tumorareal übereinstimmte. Um einen eventuellen Unterschied zwischen den Diffusionsdaten der weißen Substanz der tumorgespiegelten Hirnregion und der gesamten weißen Substanz der dem Tumor gegenüberliegenden Hemisphäre erfassen zu können, wurde eine weitere ROI unter Beachtung der anatomischen Strukturen größtmöglich (mindestens 200 Voxel) in die weiße Substanz des gesamten contralateralen Centrum semiovale gelegt. Dabei wurden die DWI/DTI-Daten dieser ROI bei allen Patienten in der DTI-Schicht über den Seitenventrikeln

erhoben, wobei ein Sicherheitsabstand von einer Schicht zum oberen Ende der Ventrikel eingehalten wurde (**Abbildung 7**). Dadurch sollte eine eventuelle Verfälschung der Messergebnisse durch Strukturen der Liquorräume ausgeschlossen werden, sogenannte Partialvolumeneffekte.

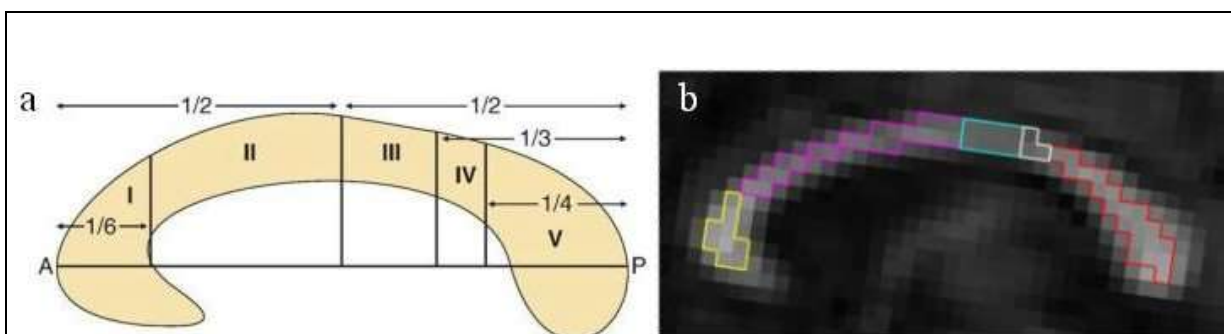


Bei der Platzierung der ROIs im Corpus callosum wurde ein gezieltes Augenmerk auf die komplexe topographische Anordnung der horizontal verlaufenden Faserbündeln in dieser Struktur gelegt. Um in dieser Studie eine durchgehend identische Einteilung des CC zu gewährleisten und eine bessere Vergleichbarkeit der im CC gemessenen Werte zu erzielen, fand eine Aufteilung des CC in 5 Regionen in Anlehnung an die Ergebnisse einer DTI-basierten Studie von Hofer und Frahm statt. Deren in **Abbildung 8** gezeigtes Schema wurde mittels Fiber-Tracking entwickelt (Hofer und Frahm 2006).

Unter Berücksichtigung dieser Einteilung des Balkens in 5 Regionen wurden auch die ROIs im CC platziert, so dass dementsprechend der CC-Datensatz eines jeden Studienteilnehmers

Werte aus 5 unabhängigen ROIs enthielt. Dies ist ebenfalls in **Abbildung 8** demonstriert. Zunächst wurde dabei die mittsagittale Schicht im DTI-Bild ermittelt und die ROIs wurden daraufhin in diese sowie in die beiden direkt benachbarten Schichten gelegt. Damit sollte sichergestellt werden, dass alle Werte vergleichbar aus dem Zentrum des Balkens stammen und keine Verfälschung durch Platzierung der ROIs in Bereichen mit unterschiedlicher Faserdichte erfolgte.

Im Patientenkollektiv wurden speziell die Diffusionsdaten aus den „tumor-abhängigen“ CC-Regionen untersucht. Der Begriff „tumor-abhängig“ beschreibt hier jene Regionen des Balkens, welche vom Primärtumor in die contralaterale Großhirnhemisphäre führenden Nervenfaserbündel enthielten. Unter Betrachtung der bereits erwähnten Migrationswege auswandernder Gliomzellen stehen diese Faserbahnen als erste unter dem Verdacht, ein integraler Bestandteil des Ausbreitungswegs maligner Astrozytome zu sein. Ermittelt wurden diese tumor-abhängigen Regionen des CC mittels Fiber-tracking.

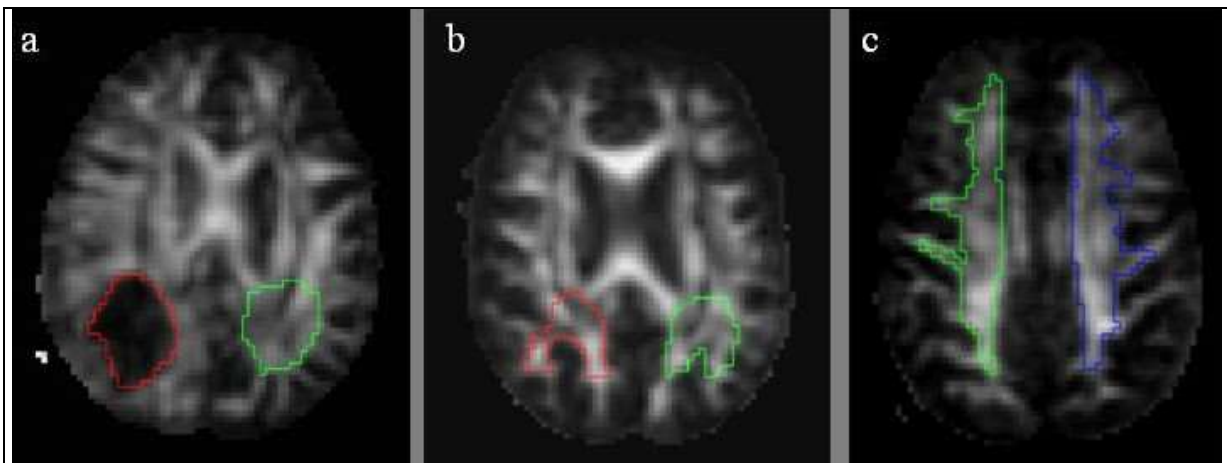


**Abb. 8: Corpus callosum im Sagittalschnitt**

**a** → Sagittale Ansicht des Corpus callosum mit der von Hofer und Frahm vorgeschlagenen Einteilung in 5 Regionen. Dabei steht jede Region in einem bestimmten Verhältnis zum maximalen Längsdurchmesser (Anterior-Posterior-Durchmesser; A= anterior, P= posterior) des CC. Aus: *Hofer und Frahm 2006, S. 992.*

**b** → Beispiel einer sagittalen anatomischen Ansicht des Corpus callosum eines Gliompatienten mit farblich getrennter Einteilung in die 5 Regionen: Gelb = Region I; Lila = Region II; Hellblau = Region III; Weiß = Region IV; Rot = Region V.

## 2.4.2 Auswahl der ROIs im Kontrollkollektiv



**Abb. 9:** Darstellung der ROIs in der weißen Substanz der gesunden Kontrollprobanden

**a** → FA-Karte eines Glioblastompatienten: in Rot dargestellt die den Tumor umfassende ROI, in Grün dargestellt die tumorgespiegelte ROI.

**b** → FA-Karte des alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollprobanden: in Rot und Grün ist jeweils die ROI dargestellt, die der tumorgespiegelten ROI des in **a** abgebildeten Gliompatienten entspricht.

**c** → FA-Karte eines Kontrollprobanden: in Grün und Blau dargestellt ist jeweils die im gesamten Centrum semiovale der Hemisphäre platzierte ROI zu sehen.

Die Platzierung der ROIs erfolgte bei den gesunden Kontrollprobanden nach demselben Schema wie bei den Gliompatienten. Es wurde im Corpus callosum die gleiche Einteilung in 5 CC-Regionen vorgenommen und es wurden ebenso ROIs in der midsagittalen CC-Schicht sowie der davorliegenden und darauffolgenden Schicht platziert.

Unterschiedlich war jedoch die Platzierung der ROIs in der axialen Projektion der Großhirnhemisphären. Da es hier kein Tumorareal und keine tumorabhängige contralaterale Hirnregion zu evaluieren gab, wurde zunächst für jeden Gliompatienten ein geschlechts- und bestmöglichst altersentsprechender („gematchter“; +/- 5 Jahre) Kontrollproband gewählt. Bei dieser gesunden Kontrolle wurde in beiden Großhirnhemisphären eine ROI in dem Areal der weißen Substanz platziert, in dem beim dazugehörigen Patienten der Tumor lokalisiert war. Für den Vergleich mit den contralateralen Hemisphären der Gliompatienten wurden bei den Kontrollprobanden ROIs in der DTI-Schicht über den Seitenventrikeln ins Centrum semiovale der beiden Großhirnhemisphären gelegt. In der Gruppe der gesunden Kontrollen wurde dabei analog zum Patientenkollektiv verfahren. Ein Beispiel für die Platzierung der ROIs in der weißen Substanz der gesunden Kontrollen ist in **Abbildung 9** dargestellt.

### **2.4.3 Messung der Diffusionswerte**

Die quantitativen Messungen der ADC- und FA-Werte erfolgten sowohl in den ROIs der Gliompatienten als auch denen des Kontrollkollektivs. Alle Diffusionswerte wurden bei den Patienten im Tumorareal, dem zum Tumor contralateralen Areal der weißen Substanz und in der gesamten contralateralen Hemisphäre erhoben. Bei den Kontrollprobanden wurden die ADC- und FA-Werte in den für jeden Patientenfall tumorkorrelierenden Arealen in der weißen Substanz beider Großhirnhemisphären gemessen und aus beiden Messungen der Mittelwert gebildet. Zudem erfolgte die Messung der Diffusionswerte in der gesamten weißen Substanz beider Hemisphären der gesunden Kontrollen, hier wurde ebenfalls der Mittelwert aus den Messungen beider Seiten gebildet.

Im CC beider Kollektive erfolgten Messungen der DWI/DTI-Werte in der midsagittalen und den zwei benachbarten CC-Schichten. Dabei wurde bei allen durchgeführten Berechnungen der mittlere ADC- und FA-Wert aus den Einzelergebnissen aller drei sagittalen Schichten benutzt. Zur besseren Vergleichbarkeit der Studiendaten der anisotropen Diffusion, wurden die gemessenen FA-Werte sowohl der Patienten als auch der gesunden Kontrollen durch einen vorher ermittelten Normalwert für das CC dividiert. Dieser Normalwert entspricht dem Mittelwert aller FA-Werte für alle 5 CC-Regionen der gesunden Kontrollen. Somit wurde letztendlich für jeden Gliompatienten und Kontrollprobanden für jede CC-Region ein relativer FA-Wert (rFA) errechnet.

### **2.4.4 Datenanalyse**

In der statistischen Auswertung der Diffusionsdaten erfolgte der Vergleich der Werte mittels eines studentischen t-Tests. Alle Ergebnisse wurden im einseitigen t-Test bei einem p-Wert unter 0,05 als statistisch signifikant angesehen. Verglichen wurden sowohl die ADC- als auch die rFA-Werte aus dem Balken der „Pat w/o Inf“ und „Pat w Inf“ mit den Werten der gesunden Kontrollprobanden. Ebenso erfolgte ein Vergleich der ADC- und FA-Werte aus der Tumorregion sowie der tumorgespiegelten Region und der weißen Substanz der gesamten kontralateralen Großhirnhemisphäre der jeweiligen Patientengruppe mit den Diffusionsdaten aus den Hemisphären des Kontrollkollektivs. Gleichzeitig erfolgte in beiden Patientengruppen ein interner Vergleich der Diffusionswerte aus dem tumorgespiegelten Hirnareal mit den Werten der gesamten contralateralen Großhirnhemisphäre.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Veränderungen der Diffusionswerte im CC und den Überlebenszeiten der Patienten ermitteln zu können, erfolgte eine Analyse der Korrelation der individuellen Überlebenszeit sowohl mit den im CC

gemessenen ADC-Werten als auch mit den rFA-Werten. Um eine anschaulichere Darstellung der ADC-Werte in der Korrelationsanalyse zu erreichen, wurden hierbei ähnlich wie für die FA ein relativer ADC-Wert (rADC) ermittelt, welcher den Quotienten des Absolutwertes aus dem jeweiligen CC-Areal des Patienten und dem für dieses CC-Areal gemessenen Mittelwert der Werte aller Kontrollprobanden darstellt. Somit wurden die Daten von Patienten ohne Infiltration des CC und Patienten mit Infiltration des CC zusammengenommen betrachtet und der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt. Dieser stellt ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen dar und kann Werte zwischen  $-1$  und  $1$  annehmen. Auch hierbei galt das Ergebnis bei einem p-Wert kleiner als  $0,05$  als signifikant. Zudem erfolgte ein Vergleich der Überlebenszeit beider Patientengruppen, wobei hier ein statistischer Log-rank (Mantel-Cox) Test zur Ermittlung des Signifikanzniveaus verwendet wurde. Dieser stellt ein nichtparametrisches Verfahren in der Überlebenszeitanalyse dar und gilt hierbei als Standardverfahren (Ziegler et al. 2007).

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Allgemeine epidemiologische Daten**

42 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und im MRT untersucht. Allerdings mussten 11 Patienten vor der Analyse der Diffusionsdaten aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen werden, denn bei 5 Patienten konnte die Diffusionssequenz aufgrund von Platzangst oder Unwohlsein nicht durchgeführt werden oder wurde vorzeitig abgebrochen; bei den ersten 6 Patienten wurde die DTI-Messung mit einer Schichtdicke von 4mm durchgeführt, welche sich für die Erhebung der Diffusionsdaten im teilweise nur unwesentlich dickeren CC als ungeeignet erwies, da eine Verfälschung der Ergebnisse durch umliegende Strukturen resultierte, sogenannte Partialvolumeneffekte.

In die statistische Auswertung wurden aus der Gruppe der Gliompatienten 31 Patienten eingeschlossen (19 Männer, 12 Frauen; Durchschnittsalter 56,9 Jahre; Altersverteilung 22-77 Jahre): Bei 8 Patienten wurde postoperativ histologisch ein Anaplastisches Astrozytom (WHO-Grad III) gesichert und bei 23 Patienten ein Glioblastoma multiforme (WHO-Grad IV). Bei 22 Patienten („Pat w/o Inf“) war zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung keine Infiltration des Balkens erkennbar (12 Männer, 10 Frauen; Durchschnittsalter 55,7; Altersverteilung 22-77 Jahre) und bei 9 Patienten („Pat w Inf“) bereits zu einer, im nativen MRT sichtbaren Infiltration des Balkens gekommen (7 Männer, 2 Frauen; Durchschnittsalter 59,7; Altersverteilung 41-71 Jahre). Die Kontrollgruppe umfasste 24 gesunde Probanden (16 Männer, 8 Frauen; Durchschnittsalter 58,7 Jahre; Altersverteilung 23-81 Jahre).

#### **3.2 Corpus callosum – Verteilung der betroffenen Hirnregionen**

Während die malignen Gliome bei den „Pat w/o Inf“ häufiger in den temporalen und okzipitalen Hirnlappen lokalisiert waren, befanden sich die Tumore bei den „Pat w Inf“ verhältnismäßig häufiger in den frontalen Hirnarealen. Da wie bereits beschrieben die aus dem Großhirn entspringenden Faserbündel in ihrem Durchtritt durch das CC einer topographischen Ordnung beruhend auf ihrem Ursprung unterliegen, ergab eine Analyse der vom Tumorgewebe ausgehenden Faserbahnen beider Patientengruppen mittels Fiber-Tracking aufgrund des unterschiedlichen Befallsmuster auch ein unterschiedliches Durchquerungsmuster. Der häufigere Befall der temporalen und okzipitalen Hirnregion in der Gruppe „Pat w/o Inf“ korrelierte mit einer Beteiligung der CC-Region V in 15 von 22 Fällen. Dass in der Gruppe „Pat w Inf“ im Vergleich häufiger frontale Hirnabschnitte vom Tumor befallen waren, wurde durch eine Beteiligung der CC-Regionen I und II in 6 von 9 Fällen widergespiegelt.

CC-Region	Pat w/o Inf (n=)	Pat w Inf (n=)	<b>Tabelle 2: Tumorabhängige CC-Regionen</b> Häufigkeitsverteilung der tumorabhängigen Faserbahnen durch die 5 CC-Regionen. In Klammern angegeben der prozentuale Anteil. Die Summe der Prozentzahlen liegt jeweils über 100%, da bei vielen Patienten mehrere CC-Regionen betroffen sind.
I	3 (13,6 %)	6 (66,7 %)	
II	3 (13,6 %)	6 (66,7 %)	
III	10 (45,4 %)	5 (55,6 %)	
IV	11 (50,0 %)	3 (33,3 %)	
V	15 (68,2 %)	2 (22,2 %)	

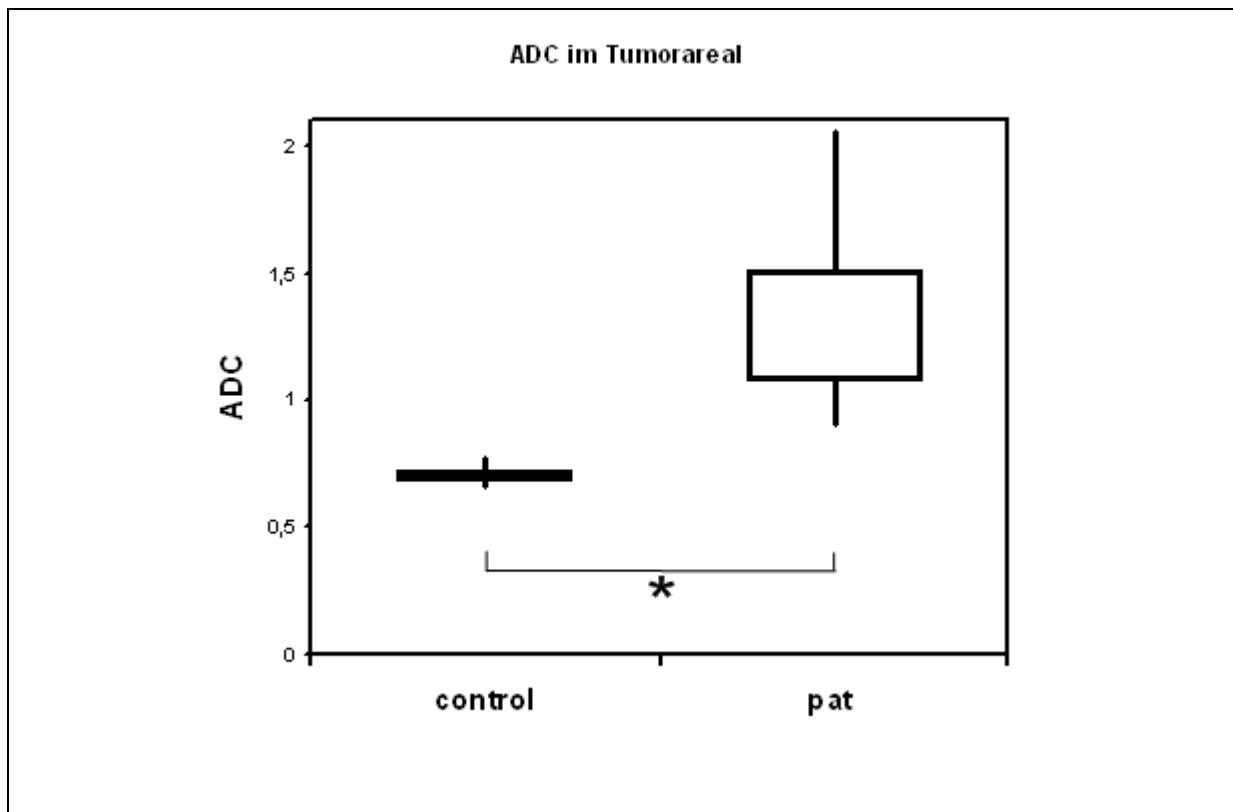
### 3.3 Apparenter Diffusionskoeffizient (ADC)

#### 3.3.1 ADC im Tumorareal

Die in den Tumorarealen der Gliompatienten erhobenen Diffusionswerte zeigten sich im Vergleich zu den Werten aus der weißen Substanz der gesunden Kontrollprobanden signifikant verändert. Dabei ergaben sich für den ADC bei den Gliompatienten im Vergleich mit den Werten aus den tumorkorrelierenden Regionen in der weißen Substanz der Kontrollprobanden signifikant erhöhte Werte.

<b>Tabelle 3: ADC im Tumorareal</b>		
	ADC	p-Wert
<b>Kontrollprobanden</b> (n=31)	$0,724 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} (*)$	p < 0,001
<b>Patienten</b> (n=31)	$1,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	
(*) Mittelwert aus dem tumorkorrelierenden Areal der gesunden Kontrollen		





### **Abb. 10: ADC im Tumorareal**

Übersicht über die Ergebnisse der ADC-Werte (statistisch signifikante Unterschiede sind dabei mit \* gekennzeichnet):

ADC-Werte in  $\text{mm}^2/\text{s}$  im Tumorareal (pat/  $n = 31$ ) und den tumorkorrelierenden Regionen der gesunden Kontrollen (control/  $n = 31$ ).

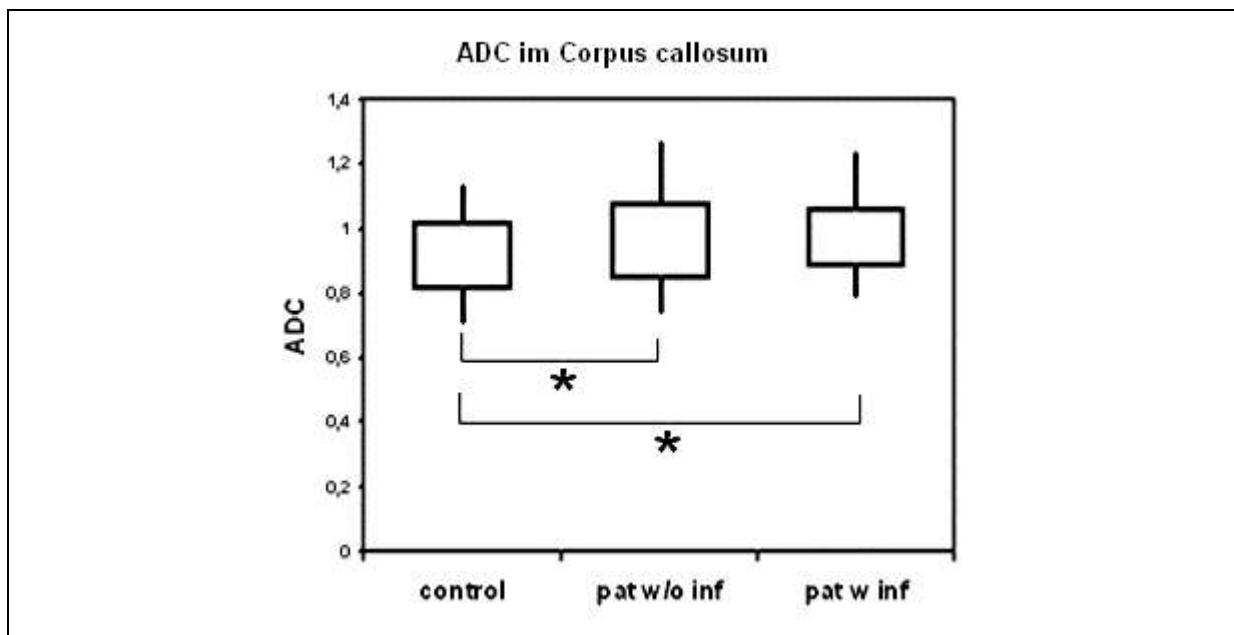
### **3.3.2 ADC im Corpus callosum**

Für die gesunden Kontrollprobanden zeigte sich eine schwach positive Korrelation der ADC-Werte im CC mit dem Probandenalter, erreichte aber - vermutlich aufgrund der niedrigen Anzahl - nicht das Signifikanzniveau ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,14$ ). Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen zeigten sich die ADC-Werte aus den tumorabhängigen CC-Regionen der Patienten sehr inhomogen und es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem ADC-Wert.

Im Vergleich der ADC-Werte aus dem Balken zeigten sich die Werte aus den tumorabhängigen CC-Regionen beider Patientengruppen gegenüber den Werten der gesunden Kontrollen im statistischen t-Test signifikant erhöht. Bei der Betrachtung der in den tumorabhängigen CC-Regionen gemessenen ADC-Werten ließ sich jedoch im internen Vergleich der beiden Patientengruppen untereinander kein signifikanter Unterschied feststellen ( $0,97769 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  vs.  $0,97786 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ;  $p = 0,498$ ).

<b>Tabelle 4: ADC im Corpus callosum</b>		
	<b>ADC</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kontrollprobanden (n=24)</b>	0,917 x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s	
<b>Pat w/o Inf (n=22)</b>	0,978 x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s	p < 0,05(*)
<b>Pat w Inf (n=9)</b>	0,978 x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s	p < 0,05(*)

(\*) der p-Wert bezieht sich jeweils auf den Vergleich der jeweiligen Patientengruppe mit den Kontrollprobanden



**Abb. 11: ADC-Werte im Corpus callosum**

Übersicht über die Ergebnisse der ADC-Werte im Corpus callosum (statistisch signifikante Unterschiede sind dabei mit \* gekennzeichnet):

ADC-Werte in mm<sup>2</sup>/s aus dem CC der Pat w/o Inf (n = 22) und Pat w Inf (n = 9) im Vergleich mit den Werten aus dem CC der gesunden Kontrollen (control/ n = 24).

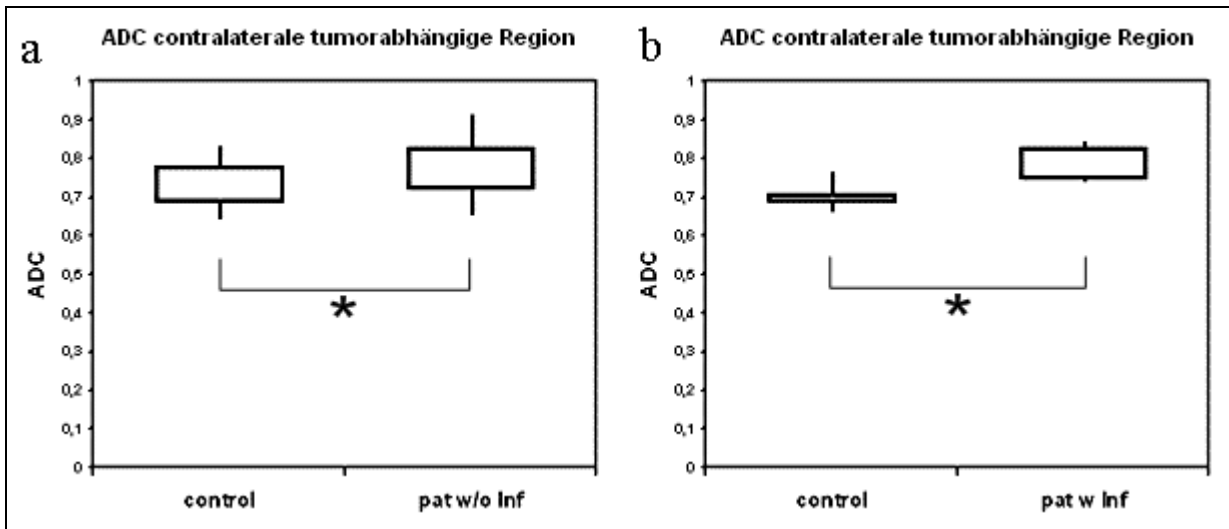
### 3.3.3 ADC in der contralateralen weißen Substanz

Die im tumorgespiegelten Areal ermittelten ADC-Werte beider Patientengruppen waren im Vergleich zu den gemessenen ADC-Werten in den tumorkorrelierenden Arealen bei den für die jeweilige Patientengruppe „gematchten“ gesunden Kontrollprobanden signifikant erhöht. Im Vergleich der ADC-Werte aus der weißen Substanz der gesamten contralateralen Großhirnhemisphäre der Gliompatienten mit den in den Hemisphären der gesunden

Kontrollprobanden ermittelten ADC-Werten zeigte sich ebenfalls bei beiden Patientengruppen ein signifikanter Anstieg des ADC.

Verglichen wurden ebenfalls die Diffusionswerte aus der tumorgespiegelten contralateralen Hirnregion der jeweiligen Patientengruppe mit der gesamten dem Tumor gegenüberliegenden Hemisphäre der betreffenden Patienten. Für die isotrope Komponente der Diffusion, den ADC, war dabei bei beiden Patientengruppen ein Anstieg des ADC in der tumorgespiegelten Region messbar, der sich in beiden Fällen als signifikant erwies (Pat w/o Inf:  $p < 0,01$ ; Pat w Inf:  $p < 0,05$ ).

<b>Tabelle 5: ADC in der contralateralen Hemisphäre</b>		
	<b>ADC tumorgespiegelte Region</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kontrollgruppe</b> (n=22)	$0,732 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	$p < 0,01$
<b>Pat w/o Inf</b> (n=22)	$0,793 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	
<b>Kontrollgruppe</b> (n=9)	$0,705 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	$p < 0,0001$
<b>Pat w Inf</b> (n=9)	$0,794 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	
	<b>ADC gesamte contralaterale Hemisphäre</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kontrollprobanden</b> (n=24)	$0,707 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	
<b>Pat w/o Inf</b> (n=22)	$0,728 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	$p < 0,05(*)$
<b>Pat w Inf</b> (n=9)	$0,753 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	$p < 0,01(*)$
(*) der p-Wert bezieht sich jeweils auf den Vergleich der jeweiligen Patientengruppe mit den Kontrollprobanden		

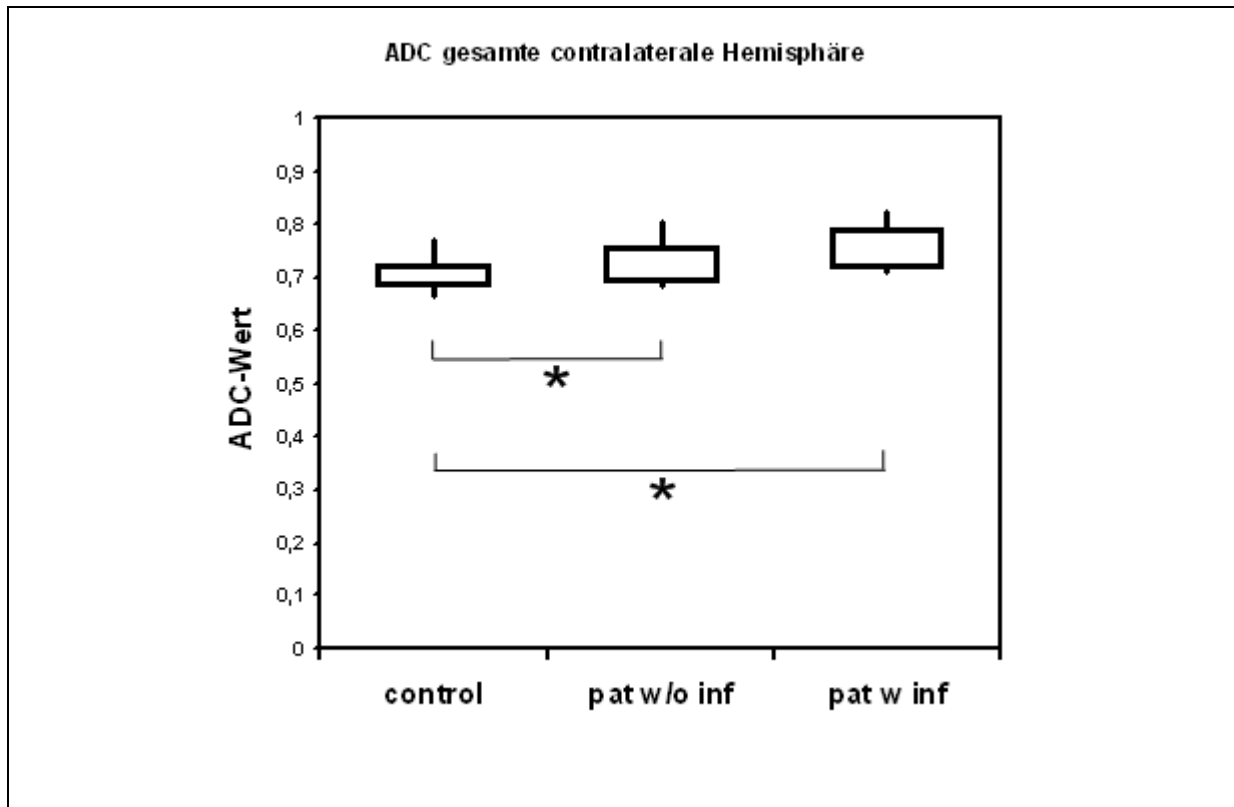


**Abb. 12: ADC in der contralateralen tumorabhängigen Region**

(statistisch signifikante Unterschiede sind dabei mit \* gekennzeichnet)

**a** → ADC-Werte in  $\text{mm}^2/\text{s}$  aus der tumorgespiegelten Region der Pat w/o Inf ( $n = 22$ ) und den korrelierenden Regionen in der weißen Substanz der gematchten Kontrollen (control/  $n = 22$ ).

**b** → ADC-Werte in  $\text{mm}^2/\text{s}$  aus der tumorgespiegelten Region der Pat w Inf ( $n = 9$ ) und den korrelierenden Regionen in der weißen Substanz der gematchten Kontrollen (control/  $n = 9$ ).



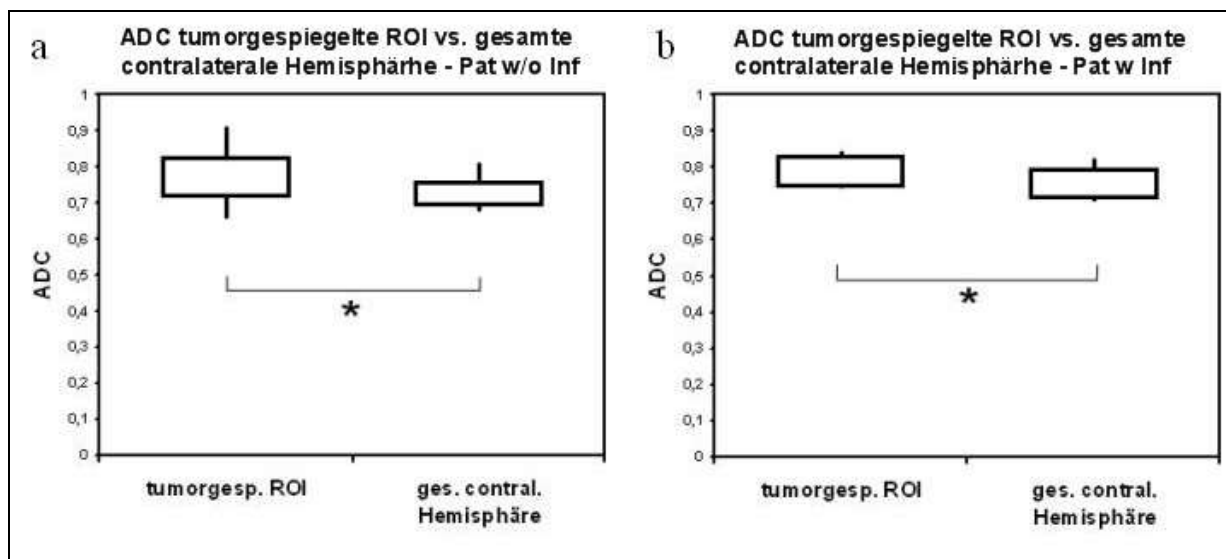
**Abb. 13: ADC-Werte in der contralateralen Großhirnhemisphäre**

(statistisch signifikante Unterschiede sind dabei mit \* gekennzeichnet)

ADC-Werte in  $\text{mm}^2/\text{s}$  aus der gesamten weißen Substanz der contralateralen Großhirnhemisphäre der Pat w/o Inf ( $n = 22$ ) und Pat w Inf ( $n = 9$ ) im Vergleich mit den Werten aus den beiden Großhirnhemisphären der gesunden Kontrollen (control/  $n = 24$ ).

**Tabelle 6: Patienteninterner Vergleich des ADC im tumorgespiegelten Areal und in der gesamten contralateralen Hemisphäre**

	ADC	p-Wert
<b>Pat w/o Inf (n=22)</b>		
tumorgespiegelte Region	$0,793 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	p < 0,01
ges. contralat. Hemisphäre	$0,728 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	
<b>Pat w Inf (n=9)</b>		
tumorgespiegelte Region	$0,794 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	p < 0,05
ges. contralat. Hemisphäre	$0,753 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	



**Abb. 14: ADC im patienteninternen Vergleich**

(statistisch signifikante Unterschiede sind dabei mit \* gekennzeichnet)

**a** → Vergleich des ADC-Wert mm<sup>2</sup>/s aus dem tumorgespiegelten Areal der Pat w/o Inf (*n* = 22) mit dem Wert aus der weißen Substanz der gesamten contralateralen Hemisphäre.

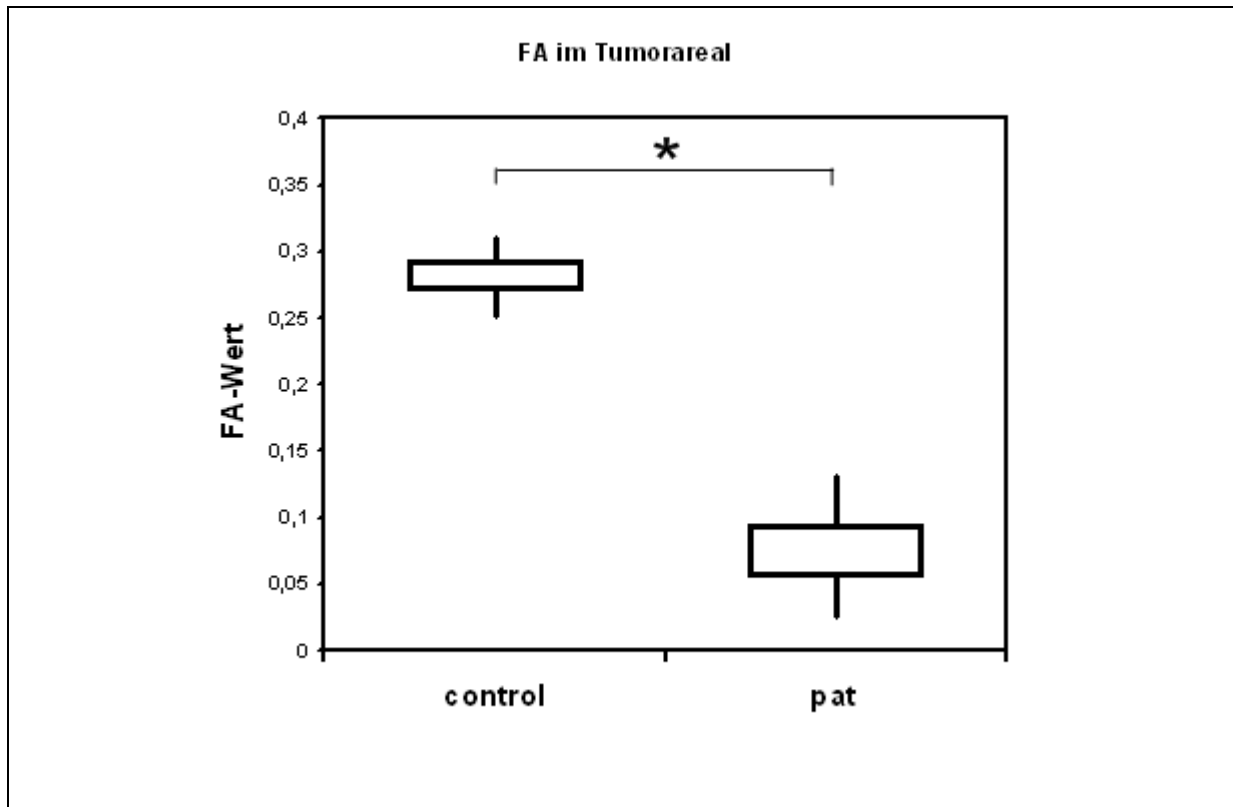
**b** → Vergleich des ADC-Wert mm<sup>2</sup>/s aus dem tumorgespiegelten Areal der Pat w Inf (*n* = 9) mit dem Wert aus der weißen Substanz der gesamten contralateralen Hemisphäre.

### 3.4 Fraktionelle Anisotropie (FA)

#### 3.4.1 FA im Tumorareal

Zwischen den FA-Werten aus dem Tumorareal der Patienten und den FA-Werten aus den tumorkorrelierenden Regionen im Marklager der gesunden Kontrollen war ebenso wie für den ADC einen Unterschied feststellbar. Dabei zeigten sich die FA-Werte im Tumorareal signifikant vermindert.

<b>Tabelle 7: FA im Tumorareal/tumorkorrelierenden Areal</b>		
	<b>FA</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kontrollprobanden</b> (n=31)	0,285(*)	p < 0,0001
<b>Patienten</b> (n=31)	0,077(*)	
(*) Mittelwert aus dem tumorkorrelierenden Areal der gesunden Kontrollen bzw. dem Tumorareal der Patienten		



**Abb. 15: Übersicht FA-Werte im Tumorareal**

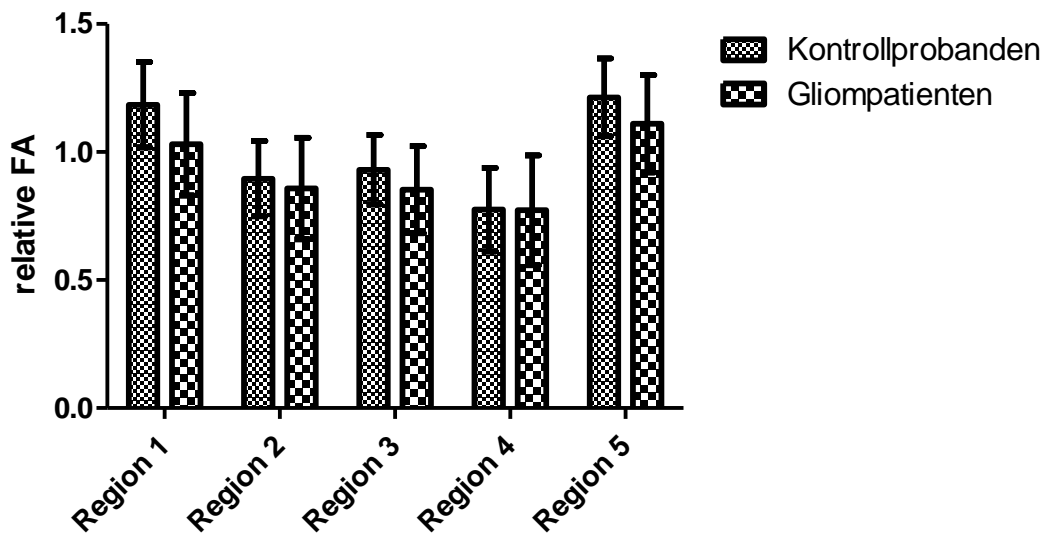
(statistisch signifikante Unterschiede sind dabei mit \* gekennzeichnet)

FA-Werte aus dem Tumorareal (pat/  $n = 31$ ) und den tumorkorrelierenden Regionen der gesunden Kontrollen (control/  $n = 31$ ).

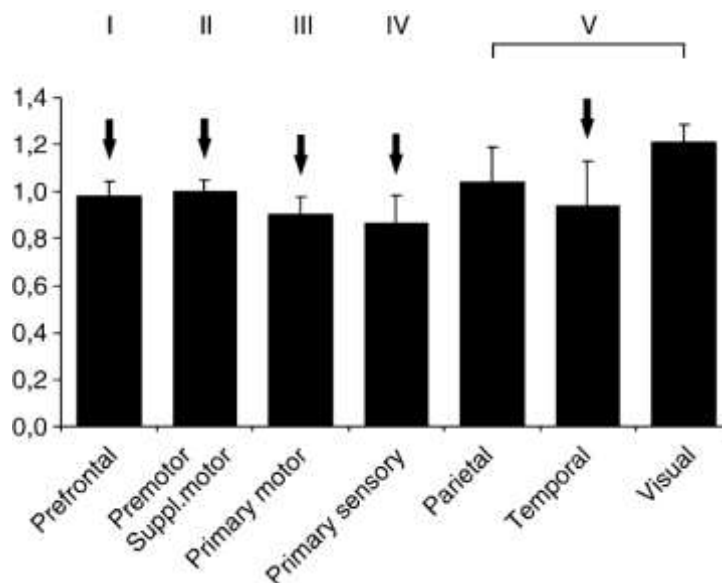
**3.4.2 FA im Corpus callosum**

Für die rFA-Werte im Corpus callosum der gesunden Kontrollen ergab sich im t-Test eine negative Korrelation mit dem Alter ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,01$ ). **Abbildung 16** zeigt zudem die Verteilung der rFA-Werte der beiden Patientengruppen in den verschiedenen Regionen des CC. Zum Vergleich ist dort ebenfalls eine Übersicht über die Verteilung der rFA im CC aus einer Studie von Hofer und Frahm aus dem Jahre 2006 dargestellt.

ERGEBNISSE AUS DEM CC DER KONTROLLPROBANDEN UND PATIENTEN



ERGEBNISSE AUS DEM CC VON HOFER UND FRAHM



**Abb. 16: Vergleich der rFA-Werte im Corpus callosum**

**oben** → dargestellt sind die rFA-Werte aus dem CC der gesunden Kontrollen ( $n = 24$ ) und der Gliompatienten ( $n = 31$ ). Wie auch bei den Ergebnissen von Hofer und Frahm zeigte sich die rFA in der Region V am höchsten, während die Werte in der Region IV am niedrigsten waren.

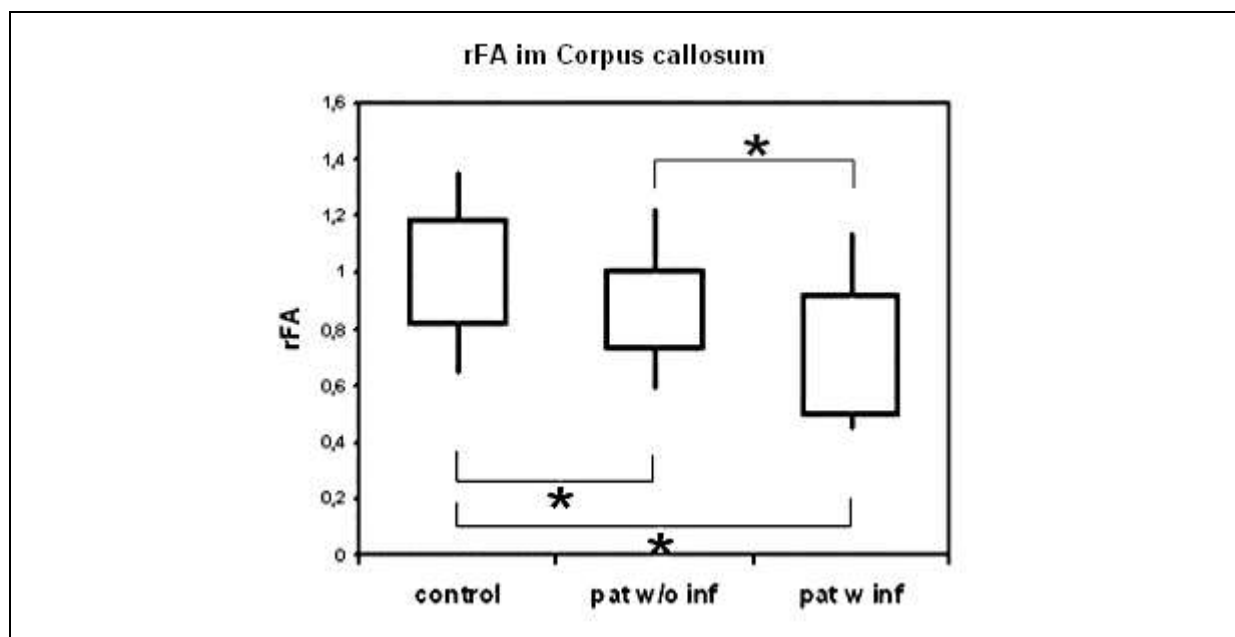
**unten** → graphische Darstellung der Ergebnisse von Hofer und Frahm aus deren Analyse der FA-Werte im Corpus callosum (Hofer und Frahm 2006, Seite 993). Die höchsten Werte für die FA zeigten sich in der Region des CC, in denen Fasern aus dem parietalen, temporalen und visuellen Cortex den Balken durchqueren (Region V). Die niedrigsten FA-Werte wurden in der Region IV gemessen, in der Fasern aus dem primär sensorischen Cortex durch das CC führen.



Im Vergleich zu den rFA-Werten aus den 5 CC-Regionen der gesunden Kontrollprobanden zeigte sich eine signifikante Reduktion der rFA in den tumorabhängigen CC-Regionen beider Patientengruppen. Beim internen Vergleich der jeweils in den tumorabhängigen CC-Regionen ermittelten rFA-Werte beider Patientengruppen untereinander zeigte sich die rFA bei den „Pat w Inf“ gegenüber den Werten der „Pat w/o Inf“ signifikant vermindert ( $p < 0,01$ ).

<b>Tabelle 8: relative FA im Corpus callosum</b>		
	<b>rFA</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kontrollprobanden</b> (n=24)	1,000	
<b>Pat w/o Inf</b> (n=22)	0,880	$p < 0,01(*)$
<b>Pat w Inf</b> (n=9)	0,721	$p < 0,0001(*)$

(\*) der p-Wert bezieht sich jeweils auf den Vergleich der jeweiligen Patientengruppe mit den Kontrollprobanden



**Abb. 17: rFA im Corpus callosum**

(statistisch signifikante Unterschiede sind dabei mit \* gekennzeichnet)

Übersicht über die Ergebnisse der rFA-Werte aus dem Corpus callosum (statistisch signifikante Unterschiede sind dabei mit \* gekennzeichnet):

rFA-Werte aus dem CC der Pat w/o Inf ( $n = 22$ ) und Pat w Inf ( $n = 9$ ) im Vergleich mit den Werten aus dem CC der gesunden Kontrollen (control/  $n = 24$ ).

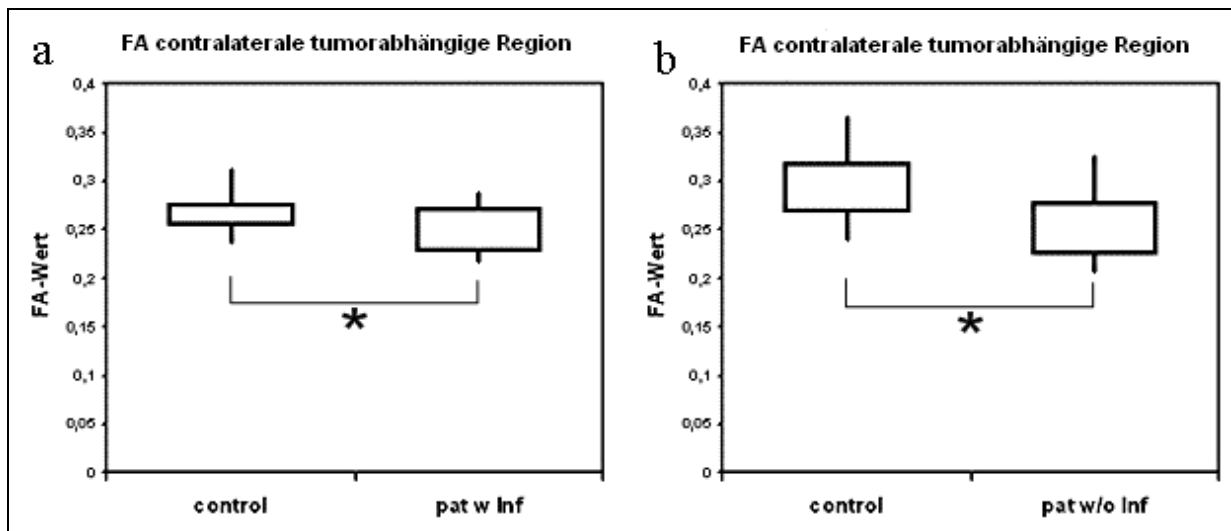
### 3.4.3 FA in der contralateralen weißen Substanz

Die in der weißen Substanz gemessenen FA-Werte der zum Tumor direkt contralateralen Hirnregionen beider Patientengruppen waren signifikant niedriger als die für die tumorkorrelierenden Regionen ermittelten FA-Werte der für die jeweilige Patientengruppe „gematchten“ gesunden Kontrollen.

Auch die FA-Werte aus der gesamten contralateralen Hemisphäre wiesen bei beiden Patientengruppen verglichen mit den Werten aus dem Marklager aller gesunden Kontrollen eine signifikant niedrigere FA auf.

Verglichen wurden ebenfalls die FA-Werte aus den tumorgespiegelten Hirnregionen der jeweiligen Patientengruppe mit den Werten aus der gesamten contralateralen Großhirnhemisphäre der jeweiligen Patientengruppe. Dabei ergab sich für die anisotrope Komponente der Diffusion, die FA, bei beiden Patientengruppen kein signifikanter Unterschied (Pat w/o Inf:  $p = 0,38$ ; Pat w Inf:  $p = 0,16$ ).

<b>Tabelle 9: FA in der contralateralen Hemisphäre</b>		
	<b>FA tumorgespiegelte Region</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kontrollgruppe</b> (n=22)	0,292	p < 0,01
<b>Pat w/o Inf</b> (n=22)	0,252	
<b>Kontrollgruppe</b> (n=9)	0,268	p < 0,05
<b>Pat w Inf</b> (n=9)	0,248	
	<b>FA gesamte contralaterale Hemisphäre</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kontrollprobanden</b> (n=24)	0,280	
<b>Pat w/o Inf</b> (n=22)	0,256	p < 0,001(*)
<b>Pat w Inf</b> (n=9)	0,262	p < 0,05(*)
(*) der p-Wert bezieht sich jeweils auf den Vergleich der jeweiligen Patientengruppe mit den Kontrollprobanden		

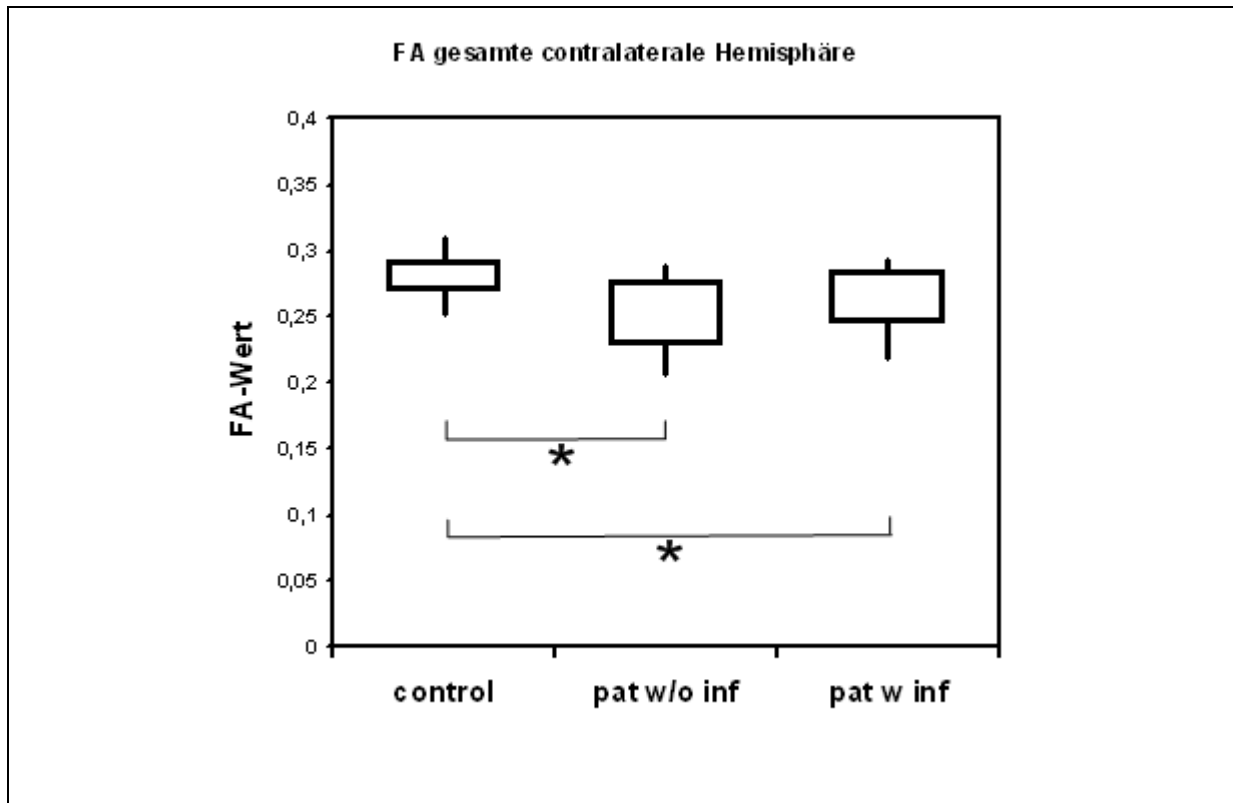


**Abb. 18: Ergebnisse der FA-Werte in der tumorabhängigen Region**

(statistisch signifikante Unterschiede sind dabei mit \* gekennzeichnet)

**a** → FA-Werte aus der tumorgespiegelten Region der Pat w Inf ( $n = 9$ ) und den korrelierenden Regionen in der weißen Substanz der gematchten Kontrollen (control/  $n = 9$ ).

**b** → FA-Werte aus der tumorgespiegelten Region der Pat w/o Inf ( $n = 22$ ) und den korrelierenden Regionen in der weißen Substanz der gematchten Kontrollen (control/  $n = 22$ ).



**Abb. 19: FA in der gesamten contralateralen Großhirnhemisphäre**

(statistisch signifikante Unterschiede sind dabei mit \* gekennzeichnet)

FA-Werte aus der gesamten weißen Substanz der contralateralen Großhirnhemisphäre der Pat w/o Inf ( $n = 22$ ) und Pat w Inf ( $n = 9$ ) im Vergleich mit den Werten aus den beiden Großhirnhemisphären der gesunden Kontrollen (control/  $n = 24$ ).

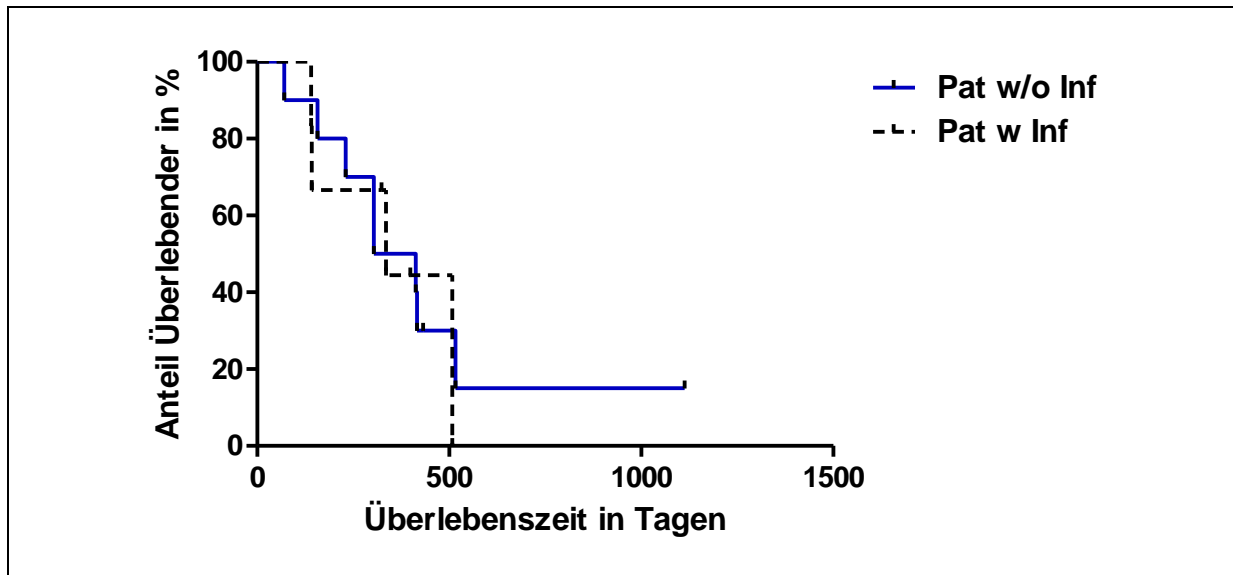
**3.5 Überlebenszeit**

Aufgrund dessen, dass sich 7 Patienten aus der Gruppe „Pat w/o Inf“ und 1 Patient aus der Gruppe „Pat w Inf“ im Rahmen ihrer Behandlung einem speziellen, innovativen Behandlungsschema unterzogen, durch das man sich eine Verlängerung der Überlebenszeit erhoffte, wurden diese Patienten aus der Korrelationsanalyse ausgeschlossen. Von 7 weiteren Patienten (5 „Pat w/o Inf“ und 2 „Pat w Inf“) waren aufgrund verschiedenster Ursachen keine Überlebensdaten verfügbar. Somit flossen die Daten von 16 Patienten (10 „Pat w/o Inf“, 6 „Pat w Inf“) ein.

Bei der Analyse der Überlebensdaten der beiden Patientengruppen zeigte sich, dass die Patienten ohne Infiltration des Corpus callosum mit einer medianen Überlebenszeit von 358,5 Tagen (circa 12 Monate) vom Datum der ersten MRT-Aufnahme an eine längere Zeit mit ihrer Erkrankung lebten als die Patienten, bei denen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine im nativen MRT sichtbare Infiltration des Tumors in das Corpus

callosum stattgefunden hatte. Die mediane Überlebenszeit der „Pat w Inf“ betrug dabei 335 Tage (circa 11 Monate). Im statistischen Log-rank (Mantel-Cox) Test war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant ( $p = 0,78$ ).

Zur Überprüfung einer Korrelation der Überlebenszeiten mit den Werten des ADC und der rFA aus dem CC wurde für beide Diffusionswerte ein wie oben beschriebener Quotientenwert benutzt und der jeweilige Korrelationskoeffizient bestimmt. Zwischen der Überlebenszeit und dem rADC im CC zeigte sich eine negative Korrelation, jedoch erwies sich diese als nicht signifikant ( $r = -0,47$ ,  $p = 0,07$ ). Zwischen der Überlebenszeit und der rFA ergab sich eine schwach positive lineare Korrelation ( $r = 0,30$ ), die sich allerdings ebenfalls als nicht signifikant erwies ( $p = 0,26$ ).



**Abb. 20: Überlebenszeitkurve**

Dargestellt ist eine Kaplan-Meier-Kurve zur Analyse der Überlebenszeiten. Die Patienten ohne Balkeninfiltration zeigten eine mediane Überlebenszeit von 358,5 Tagen, die Patienten mit Balkeninfiltration von 335,0 Tagen. Dabei ergab sich zwischen beiden Patientengruppen kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ).

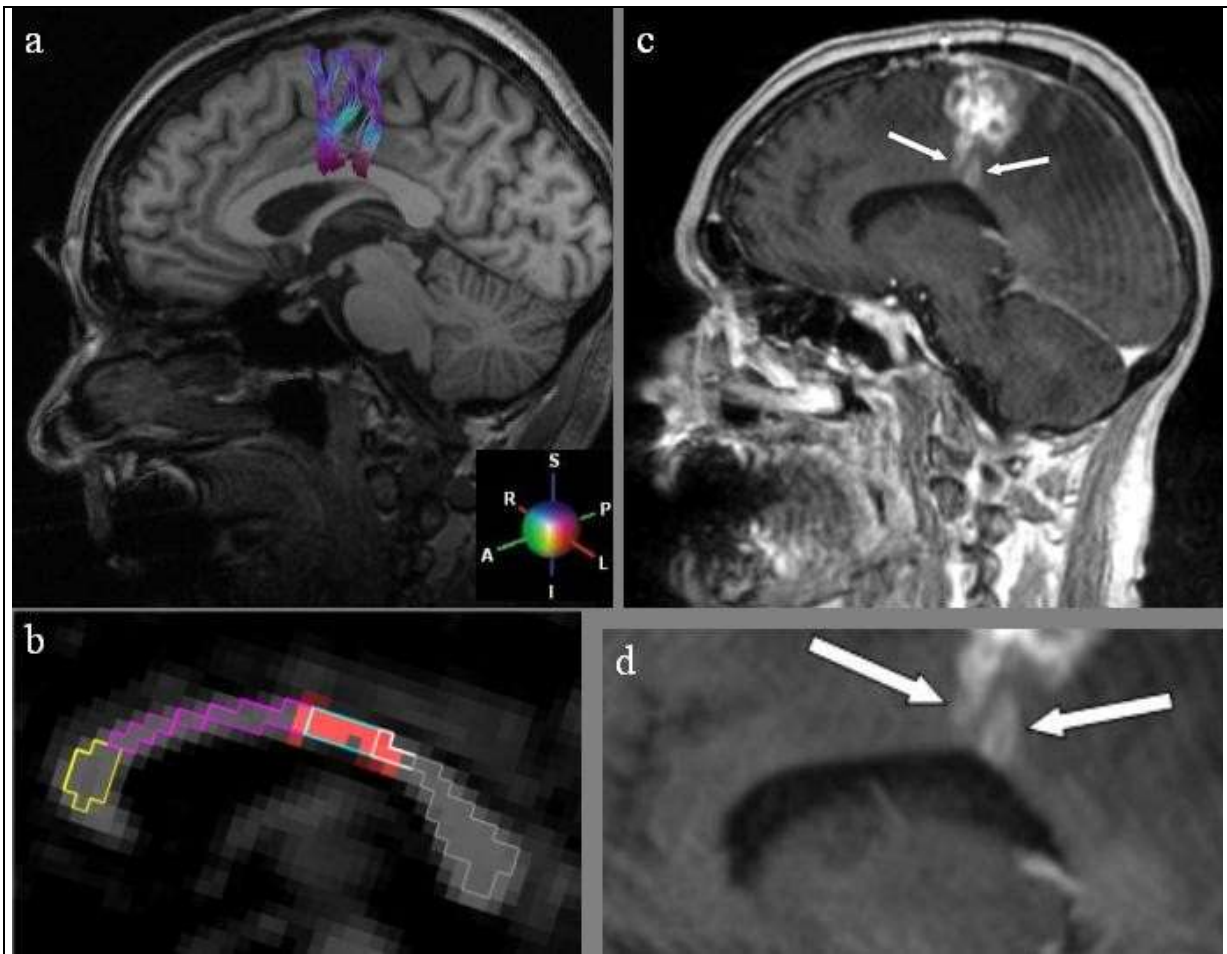
### 3.6 Patientenbeispiel

Wie bereits erwähnt kann davon ausgegangen werden, dass die topographische Anordnung der Faserbündeln im CC dazu führt, dass eine Durchwanderung mit invasiven Tumorzellen bei der Ausbreitung lokal begrenzter maligner Gliome zunächst nur beschränkt auf die zum Tumor korrespondierenden CC-Regionen stattfindet. Noch bevor diese infiltrierend und verdrängend wachsenden Tumorzellen allerdings im CC zu einer makroskopisch sichtbaren

und in der konventionellen MRT darstellbaren Infiltration führen, lässt sich dieser Infiltrationsprozess lediglich mittels einer Analyse der Diffusionsdaten nachvollziehen.

Zur Veranschaulichung des Infiltrationsprozesses maligner Gliome in und durch das Corpus callosum wird der Fall von einer 65-jährigen Glioblastompatientin demonstriert. Dies erlaubt zum einen den Krankheitsverlauf mittels MRT- und Diffusionsbildern zu verfolgen und soll zum anderen die zu Grunde liegenden Annahmen und Ergebnisse dieser Studie bestätigen.

Die Patientin stellte sich initial mit Schmerzen in der linken Schulter und einer beinbetonten Hemiparese links vor. Im zunächst durchgeführten Schädel-CT war der Verdacht auf eine solitäre Metastase im Gyrus frontalis superior rechts gestellt worden, nach einem daraufhin veranlassten MRT ergab sich der dringende Verdacht auf ein Glioblastoma multiforme. Es gab keine Anzeichen für einen Tumorbefall des CC. Der histopathologische Befund einer zwei Wochen später durchgeführten Operation erbrachte die Diagnose eines Glioblastoma multiforme (WHO-Grad IV). Wie in **Abbildung 21** erkennbar, zeigte sich im Fiber-tracking, dass die vom Tumor ausgehenden Faserbahnen das CC in den Region II, III und IV durchlaufen. Der ADC war im Vergleich zu den anderen CC-Regionen vor allem in der Region III erhöht und dazu korrelierend zeigte sich hier im Vergleich zu allen anderen CC-Regionen der Patientin der mit Abstand niedrigste Wert für die Anisotropie. Dabei entsprach der FA-Wert 90,8% des Mittelwertes der gesunden Kontrollen in dieser CC-Region. Im späteren Verlauf des Tumorprogresses kam es trotz mehrfacher Applikation einer kombinierten Radio- Chemotherapie zu einer bildmorphologisch sichtbaren Infiltration des CC in den Regionen, die prospektiv als tumorabhängige Balkenregionen identifiziert worden waren. Der MRT-Befund ein Jahr nach der Erstdiagnose zeigte eine progrediente Ausdehnung des Tumors, wobei die kontrastmittelaufnehmenden Areale bis in den Balken rechts paramedian reichten. Die Infiltration war in den CC-Regionen III und IV lokalisiert und entspricht damit dem bei beginnender Infiltration zu erwartenden Befund. Nach erneuter Radio-Chemotherapie zeigte sich im weiteren Verlauf keine Progredienz, die Patientin verstarb allerdings 4 Monate nach dem geschilderten Befund.



### **Abb. 21: Patientenbeispiel**

**a und b** → Ergebnisse des Fiber-tracking im Studien-MRT aus dem Mai 2006: Es zeigt sich eine transkallosale Durchquerung des Corpus callosum im Truncus. In Abbildung **b** ist dabei zu erkennen, dass tumorabhängige Faserbahnen (in rot dargestellt) den Balken in den Region 2 (lila), 3 (hellblau) und 4 (weiß) durchlaufen.

**c und d** → MRT-Bilder aus dem März 2007: Es zeigt sich, dass kontrastmittelanreichernde Tumoranteile (weiße Pfeile) genau in die Balkenregionen eingewachsen sind, in denen aus den 10 Monaten vorher durchgeführten MRT-Aufnahmen mittels Fiber-tracking vom Primärtumor in die contralaterale Hemisphäre verlaufende Nervenfasern dargestellt werden konnten.

## 4. Diskussion

Die Ausbreitung von Gliomzellen erfolgt infiltrativ bzw. mikroinvasiv zunächst zwischen Neuronen und um sie herum, während sie gleichzeitig in die Fasertrakte der weißen Substanz vordringen (Scherer 1938). In diesem Stadium der Tumordinfiltration kommt es zu einem Anstieg der Zellularität, ohne Zerstörung von Neuronen, (Scherer 1938) sowie zu einer Gefäßneubildung (Neovaskularisation). Erst im weiteren Verlauf werden Nervenzellen destruiert und deren Platz von Tumorzellen eingenommen (Scherer 1938). Die Invasivität maligner Zellen ist dabei einer der Hauptfaktoren für die schlechte Prognose zerebraler Gliome (Price et al. 2004). Ein Langzeitüberleben für Glioblastompatienten ist nur in Ausnahmefällen möglich: nur rund 2 % aller Erkrankten überleben die ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung (McLendon und Halperin 2003).

In dieser Studie wurden insgesamt 31 Patienten untersucht, davon 19 Männer und 12 Frauen. Dies entspricht dem in anderen Studien beschriebenen häufigerem Auftreten maligner Gliome bei Männern und deckt sich mit der von Behin et al. gefundenen Häufigkeitsverteilung männlich zu weiblich von 3:2 (Behin et al. 2003). Das Durchschnittsalter war dabei 56,9 Jahre und die durchschnittliche Überlebenszeit aller in dieser Studie analysierten Patienten betrug gerade einmal 12 Monate. Dies liegt etwas unter den beispielsweise von Oh et al. bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv festgestellten 14,9 Monaten (Oh et al. 2004). Allerdings konnten in dieser Studie von den insgesamt 31 Patienten aus den bereits genannten Gründen nur 16 Patienten in die Überlebenszeitanalyse einfließen, wodurch die Aussagekraft gemindert wird.

In der MR-Diagnostik sind maligne Gliome in T1-gewichteten Sequenzen normalerweise signalarm und weisen nach Kontrastmittelgabe eine randständig betonte Kontrastmittelanreicherung auf, in T2-gewichteten MR-Sequenzen erscheint der Tumor hyperintens (Kono et al. 2001, Stieltjes et al. 2006). Durch Störungen der Blut-Hirnschranke kommt es zu z.B. auf T1-gewichteten Bildern sichtbaren Kontrastmittelanreicherungen, während die Gründe für die Hyperintensitäten bei malignen Gliomen auf konventionellen T2-gewichteten MRT-Bildern noch nicht vollständig geklärt sind. Es wird eine Korrelation mit der Zelldichte, der Neovaskularisation und dem entstehenden Ödem vermutet (Stieltjes et al. 2006). Prozessen also, die in Arealen mit großen Tumormassen eine Rolle spielen, jedoch in kleineren Tumorprojektionen weniger von Bedeutung sind (Stieltjes et al. 2006). Die Grenze des kontrastmittelaufnehmenden Tumorgewebes entspricht in vielen Fällen nicht der wirklichen Tumorausdehnung. Matsukado et al. haben histopathologisch bei mehr als der



Hälfte der Patienten mit einem malignen Gehirntumor eine bedeutende Anzahl invasiver Tumorzellen in makroskopisch gesund erscheinendem Hirnparenchym nachweisen können, sogar in der contralateralen Hemisphäre (Matsukado et al. 1961). Aufgrund der mikroinvasiven Natur von malignen Gliomen ist die Auflösung konventioneller MR-Bilder daher nicht ausreichend für eine Bestimmung ihrer mikroskopischen Tumorausdehnung (Krishnan et al. 2008). Dieser zunächst auf zellulärer Ebene stattfindende Infiltrationsprozess ist mittels konventioneller MR-Bilder kaum nachweisbar, führt aber trotzdem zu detektierbaren Veränderungen. Pathologische Prozesse, welche zu mikrostrukturellen Veränderungen wie Zellschwellung, Verkleinerung oder Erweiterung des extrazellulären Raums oder dem Verlust der Gewebestruktur führen, resultieren in einer transienten oder permanenten Veränderung der Diffusionseigenschaften (Anderson et al. 1996). DTI/DWI sind empfindlich bezüglich Veränderungen der Faserarchitektur auf einem mikroskopischen Level und bisherige DTI/DWI-basierte Studien ergaben Hinweise für das Vorhandensein maligner Gliomzellen in normal erscheinender weißer Substanz (Price et al. 2004, Inglese et al. 2006, Stieltjes et al. 2006). Eine Tumordinfiltration in Nervenfaserbündel der weißen Substanz des Gehirns führt dabei zu einem Anstieg der isotropen Komponente der Diffusion (ADC), während bei einer Zerstörung von Fasern anisotrope Komponente (FA) abnimmt (Price et al. 2004). Die Analyse der Diffusionswerte von Gliompatienten unter der Beachtung weiterer Einflussfaktoren auf ADC und FA erscheint geeignet, um infiltrative Prozesse sensitiv nachzuweisen. Price et al. haben in infiltrierte Faserbahnen der weißen Substanz im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden einen Anstieg der isotropen mittleren Diffusion und eine gering ausgeprägte Reduktion der anisotropen FA-Werte zeigen können (Price et al. 2004). Inglese et al. fanden bei Gliompatienten eine signifikante Erhöhung der mittleren Diffusion in der contralateralen Großhirnhemisphäre, während sich die Werte der FA nicht mit denen von gesunden Kontrollprobanden unterschieden (Inglese et al. 2006). Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Gliomzellen in den frühen Invasionsstadien im interneuronalen Raum wachsen, wodurch eine Verdrängung des örtlichen Gewebes, jedoch keine Zerstörung stattfindet (Price et al. 2004), analog zu niedriggradigen Gliomen mit entsprechender charakteristischer Erhöhung des ADC-Wertes (Essig et al. 2007).

Auf molekularer Ebene kann eine Erhöhung des ADC entlang von infiltrierte Faserbahnen durch mehrere Prozesse erklärt werden. Um eine Zellmigration möglich zu machen, ist eine Interaktion der Tumorzellen mit der extrazellulären Matrix (ECM) notwendig (Tysnes und Mahesparan 2001). Invasive Gliomzellen sind dabei sowohl von einer Zerstörung von Komponenten der ECM abhängig als auch vom Eindringen zwischen benachbarte gesunde

Hirnstrukturen (Tysnes und Mahesparan 2001). Dadurch wird das kompakte ortständige Hirngewebe verdrängt und unter dem Einfluss von Proteasen aufgelockert (Demuth und Berens 2004). Dies bewirkt eine Diffusionserleichterung und damit einen Anstieg des ADC-Wertes. Des Weiteren geht das Wachstum eines Tumors im ZNS mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke einher, welches zu einem vasogenen Ödem und einer Zunahme des Gewebswassergehaltes führt, wodurch sich wiederum der Extrazellularraum vergrößert und ebenfalls ein Anstieg des ADC folgt (Hartmann et al. 2005).

Wenn astrozytäre Tumore in der weißen Substanz wachsen, dann werden fast alle ortständigen Fasern und Zellstrukturen durch das Tumorzellnest zerstört oder verlagert und auseinandergedrängt. So konnten Hartmann et al. anhand eines Tiermodells nachweisen, dass es mit fortschreitendem Tumorwachstum zu einem Anstieg des ADC im Tumorgewebe kommt (Hartmann et al. 2005) und auch zahlreiche Diffusionsstudien kamen zu dem Ergebnis, dass der ADC in malignen Gliomen gegenüber gesunder weißer Substanz signifikant erhöht ist (Guo et al. 2002, Stadlbauer et al. 2006, Toh et al. 2008). Crawford et al. konnten diese Ergebnisse noch präzisieren, in dem sie bei Messungen des ADC in verschiedenen Arealen von Glioblastompatienten die höchsten Werte in Tumornekrosen fanden, gefolgt von nicht-contrastmittelanreichernden Tumorregionen, welche wiederum höhere Werte zeigten als contrastmittelanreicherndes Tumorgewebe (Crawford et al. 2009).

Bei anaplastischen Astrozytomen und Glioblastomen stellen sich die Diffusionsbilder und ADC-Abbildungen allerdings heterogen dar, sie enthalten neben Arealen mit erleichterter auch Areale mit eingeschränkter Diffusion (Hartmann et al. 2002). Kono et al. haben bei Glioblastompatienten im Vergleich mit Patienten, deren primärer Hirntumor als WHO-Grad II eingestuft wurde, signifikant niedrigere ADC-Werte im Tumorareal feststellen können. Als mögliche Erklärung für die eingeschränkte Diffusion dieser hochmalignen Tumorentität gelten verschiedene Phänomene, der bedeutendste Faktor ist in diesem Zusammenhang jedoch die hohe Zelldichte aufgrund der erhöhten Zellproliferationsrate. Die Werte des ADC zeigen dabei eine negative Korrelation zu der Zelldichte sowohl in Glioblastomen als auch diffusen Astrozytomen (Kono et al. 2001). Sinha et al. konnten zeigen, dass es in den Randregionen von höhergradigen Gliomen, ein Areal mit signifikantem Anstieg der Zellularität, zu einem Abfall der mittleren Diffusion kommt (Sinha et al. 2002). Als weiterer Faktor trägt zum Abfall des ADC eine tumorbedingte Zellschwellung infolge von Gewebehypoxie bei (Hartmann et al. 2002). Denn durch den Einstrom von extrazellulärer Gewebeflüssigkeit in geschädigte Zellen und das dabei entstehenden zytotoxischen Ödem, kommt es zu einer Verkleinerung des ohnehin schon verringerten Extrazellularraums mit Zunahme des

Intrazellulärraums. Jedoch ist die intrazelluläre Brown'sche Molekularbewegung durch Zellorganellen und Makromoleküle behindert und somit resultiert ebenfalls eine Einschränkung der Wasserdiffusion (Hartmann et al. 2005). Ein niedriger ADC in Gliomen scheint somit ein verringertes Volumen des Extrazellulärraums wiederzuspiegeln.

Die vorliegende Studie zeigte im Tumorareal der Gliompatienten eine Erhöhung des ADC verglichen mit der weißen Substanz gesunder Kontrollprobanden, passend zu den Ergebnissen anderer Studien (Guo et al. 2002, Stadlbauer et al. 2006, Saraswathy et al. 2009). Zu den tumorbedingten Veränderungen der Diffusionswerte im Areal des primären Tumorwachstums tragen mehrere Faktoren bei. Das Wachstum von malignen Gliomen in der weißen Substanz führt nicht zwangsläufig zu einem Anstieg des ADC, da sich sowohl diffusionserleichternde als auch diffusionseinschränkende Prozesse abspielen können. Der bei den Gliompatienten dieser Studie gemessene signifikante Anstieg der ADC-Werte im Tumorareal ist dadurch zu erklären, dass diffusionseinschränkende Prozesse wie vor allem eine übermäßige Tumorzellproliferation, nur im Randbereich des Tumors eine Rolle spielen (Sinha et al. 2002). Die hier für den Tumor gemessenen ROIs enthalten jedoch das gesamte Tumorareal und somit nehmen höchst wahrscheinlich neben soliden Tumoranteilen vor allem diffusionserleichternde Faktoren im inneren des Tumors einen wesentlichen Einfluss auf die Diffusionseigenschaften. Als wichtigste diffusionserleichternde Faktoren kommen dabei in erster Linie Nekrosen und zweitrangig Zysten in Frage (Hartmann et al. 2002).

Mikroskopische Infiltrationen wirken sich allerdings nicht nur auf den apparenten Diffusionskoeffizienten aus, sondern sie können gleichzeitig zu einer Verringerung der Faserintegrität führen, wobei es zu einem Abfall der FA kommt (Essig et al. 2007). Im Allgemeinen zeigt sich in allen höhergradigen Astrozytomen ein signifikanter Abfall der FA verglichen mit gesunden Hirnregionen (Beppu et al. 2003, Tsuchiya et al. 2005). Wenn diese astrozytären Tumore dann infiltrativ in die weiße Substanz wachsen, bezieht dieser Prozess die Separation von lokalen Axonen, Neuronen und Gliazellen ein, wodurch Faserbahnen zunächst gespalten werden (Beppu et al. 2003). Dies führt zum bereits beschriebenen Anstieg der isotropen Komponente der Diffusion. Im weiteren Verlauf werden gesunde Nervenfasern und Zellstrukturen durch die Tumornester zerstört oder so verlagert, dass sie die Tumorzellen umgeben, wodurch es zu einem Abfall der Direktionalität der Wasserdiffusion und somit zu einem Abfall der FA kommt (Beppu et al. 2003). Dies wird belegt durch Studien, in denen Regionen mit reduziertem FA-Wert direkt mit tumorzellinfiltriertem Gewebe übereinstimmen (Schlüter et al. 2005, Stadlbauer et al. 2006). Schlüter et al. konnten bereits den Nachweis liefern, dass vom Primärtumor in die Peripherie führende Nervenfaserbündel

mittels DTI-basierender Visualisierungsverfahren dargestellt werden können und eine Infiltration dieser Faserbündel in einem Abfall der FA zum Ausdruck kommt (Schlüter et al. 2005). Ähnliche Ergebnisse wurden von Price et al. berichtet (Price et al. 2004). Die Ergebnisse von Stadlbauer et al. zeigten weiterführend sogar eine negative Korrelation zwischen der histopathologisch ermittelten Anzahl der Tumorzellen und der FA (Stadlbauer et al. 2006). Toh et al. verglichen die FA-Werte von Glioblastomen mit den FA-Werten von cerebralen Lymphomen, welche deutlich zellreicher sind als maligne Gliome, und kamen zu dem Ergebnis, dass die FA in cerebralen Lymphomen signifikant niedriger war (Toh et al. 2008). Allerdings könnte hierbei neben der höheren Zellzahl der Lymphome auch der Effekt des „organisierteren“ Aufbaus von Glioblastomen mit darunter ansteigenden FA-Werten einen Einfluss haben. Kinoshita et al. fanden beispielsweise eine positive Korrelation zwischen der FA und der Dichte der Gliomzellen im Tumorkern (Kinoshita et al. 2008). Eine Erhöhung der FA-Werte könnte dabei durch eine Zunahme des Grades der Richtungsabhängigkeit der Wasserdiffusion aufgrund einer Abnahme des Extrazellulärvolumens und einer erhöhten Zellularität induziert werden (Wang S et al. 2009). Ebenso fanden Beppu et al. einen linearen Anstieg der FA mit Zunahme der Tumorzellmasse bei Glioblastomen und stellten die Hypothese auf, dass die FA nicht nur ein Indikator für die Zelldichte, sondern zugleich für die Proliferationsaktivität in Glioblastomen sein könnte (Beppu et al. 2005). Da sie allerdings wie auch Kinoshita et al. nur den Primärtumor untersucht haben, fügten Beppu et al. gleichzeitig hinzu, dass ihre Ergebnisse nur für den soliden Tumoranteil selber und nicht für invasive Tumorzellabsiedlungen gelten können (Beppu et al. 2005). Beppu et al. folgerten aus ihren Studienergebnissen, dass der FA-Wert bei Glioblastomen in Wirklichkeit als Ergebnis eines Zusammenspiels zwischen einer reduzierten FA aufgrund von einem Verlust der Direktionalität der Diffusion durch Zerstörung von Nervenfasern und einer Zunahme aufgrund erhöhter Zellularität zu werten sei (Beppu et al. 2003). Höhergradige Gliome sind durch eine höhere Zellularität, ausgeprägtere Kernatypien, einen großen Pleomorphismus und eine zunehmende vaskuläre Hyperplasie sowie Nekrosen charakterisiert (Cha 2006). Es gibt hier eine weiterreichende strukturelle Komplexität und einen gewissermaßen höheren Grad an Organisation als zum Beispiel in niedriggradigen Gliomen, auch wenn diese nicht die Werte von gesunder weißer Substanz erreicht. Dies konnte durch Raab et al. durch Messung der mittleren Kurtosis ermittelt werden und könnte dementsprechend zu erhöhten FA-Werten führen, jedoch verglichen mit gesunder weißer Substanz immer noch signifikant niedriger (Raab et al. 2010).

In dieser Studie zeigte sich im Tumorareal der Gliompatienten eine Reduktion der FA verglichen mit der weißen Substanz gesunder Kontrollprobanden. Analog zu diesen Ergebnissen haben andere Untersuchungen ebenfalls eine FA-Reduktion gezeigt (Stadlbauer et al. 2006, Roberts et al. 2005) und weitere Ergebnisse bestätigen einen Abfall der FA von gesundem zu pathologisch verändertem Gewebe. Zum einen kommt es zu einer Verdrängung und später Destruktion von ortständigen Neuronen durch die Tumorzellen, zum anderen können Zytokine, welche entweder vom Primärtumor selber oder den auswandernden proliferierenden Zellen sekretiert werden, einen toxischen Effekt auf Neurone haben und dadurch deren Lebensfähigkeit deutlich einschränken (Inglese et al. 2006).

Schlüter et al. stellten bereits die Hypothese auf, dass im Vergleich mit anatomischen MRT-Aufnahmen, die DTI-basierte Visualisierung von Fasergewebe eine genaue Identifikation derjenigen Faserbahnen erlaubt, welche vom infiltrierenden Tumor in die Peripherie führen (Schlüter et al. 2005). Als Visualisierungsverfahren steht das Fiber-tracking zur Verfügung, durch welches sich der Verlauf einer einzelnen Faserbahn rekonstruieren lässt (Mori und van Zijl 2002). Dieses ursprünglich lineare Annäherungsverfahren kann allerdings noch modifiziert werden, um feine und abgerundete Faserverläufe detailliert darzustellen. Mit dem linearen Standardverfahren können Ungenauigkeiten gerade in der Darstellung sich kreuzender oder stark krümmender Fasern auftreten, als Erweiterung verspricht die Anwendung eines Interpolationsansatzes ein fehlerminimiertes und genaueres Rekonstruktionsverfahren insbesondere solcher Faserbahnen, welche einen großen Beugungswinkel aufweisen (Mori und van Zijl 2002). Dabei werden die Diffusionstensenoren jedes Voxels so interpoliert, dass aus kleinsten Einzelvektoren ein zusammenhängendes Fasergefüge in Form von Trajekturen errechnet wird. Der den Faserverlauf abbildende Trajektor wird dabei durch Vektoren mit einer definierten Länge fortgeführt, wobei jeder Vektor in Anlehnung an die Diffusionstensenoren eine über seine Länge gemittelte Orientierung im Raum annimmt. Ein Problem, das sich bei dieser Methode ergibt, ist, dass das Fiber-tracking bei kleiner werdenden Werten für die Anisotropie nur noch willkürlich geschieht und nicht mehr mit dem tatsächlichen Verlauf von Fasertrakten übereinstimmt. Dies geschieht insbesondere in Regionen, in denen Fasern von vornherein ungeordnet verlaufen und sich somit die Faserorientierung in einem Voxel sehr uneinheitlich darstellt. Insbesondere in der grauen Hirnsubstanz ist dieses der Fall, hier liegen die FA-Werte typischerweise in Bereichen zwischen 0,1 und 0,2 (Mori und van Zijl 2002). Daher ist es sinnvoll, das „Tracking“ bei Unterschreitung eines vorher festgelegten FA-Wertes zu beenden. Auf der anderen Seite

tragen allerdings auch stark gekrümmte Faserverläufe zu Fehlern beim Fiber-tracking bei, dies betrifft auch die Interpolations-Methode. Im normalen Aufbau des menschlichen Gehirns sind diese Krümmungen jedoch auf ein physiologisches Maß beschränkt und dies wird beim Fiber-tracking dadurch berücksichtigt, dass ein scharfes Abknicken der Trajekturen zwischen zwei Voxeln ebenfalls durch einen festgelegten Mindestwert für die FA ausgeschlossen wird. In dieser Studie wurden axonale Projektionen sowohl anterograd als auch retrograd verfolgt. Um Fehler in der Nachverfolgung von Faserbahnen durch während der Messung der DTI-Sequenzen entstandene Rauschsignale und die oben beschriebenen Fehlerquellen zu vermeiden, wurde das „Tracking“ analog zu anderen Studien bei einem FA-Wert kleiner als 0,15 abgebrochen. Mit dem Gebrauch dieser Methode wurde also angestrebt, möglichst präzise den Durchtritt derjenigen Kommissuren-Fasern durch den Balken zu lokalisieren, welche eine Kommunikation zwischen der Tumorregion und der tumorgespiegelten contralateralen Hirnregion ermöglichen, um speziell die Werte dieser tumor-abhängigen CC-Regionen mit den Werten von gesunden Kontrollen vergleichen zu können.

Das CC weist in seinen verschiedenen anatomischen Regionen eine unterschiedliche Faserdichte auf. Gleichzeitig haben Forschungsergebnisse gezeigt, dass Kommissurenfasern aus verschiedenen Gehirnregionen das CC jeweils in spezifischen und anatomisch zugeordneten Regionen durchlaufen (Witelson 1989, Hofer und Frahm 2006). Da es allerdings keine anatomischen Landmarken gibt, welche den Balken in eindeutig unterscheidbare Regionen unterteilen, wurden zahlreiche geometrische Einteilungsschemata entwickelt (Witelson 1989, Weis et al. 1993, Rajapakse et al. 1996). Für die Auswertung der Diffusionsdaten im Corpus callosum wurde ein Einteilungsschema in Anlehnung an die Ergebnisse einer Studie von Hofer und Frahm zu Grunde gelegt, worin eine Aufteilung des CC in 5 Regionen erfolgte. Diese Aufteilung beruht auf DTI basierten Ergebnissen, wobei bisherige, meist von Primaten stammende Annahmen, modifiziert wurden und damit ein modernes humanes Schema zur topographischen Einteilung des Balkens entwickelt wurde (Hofer und Frahm 2006). Dadurch sollte in dieser Studie eine durchgehend identische Einteilung des CC gewährleistet und gleichzeitig eine bessere Vergleichbarkeit der im CC gemessenen Werte erzielt werden. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konnten Hofer und Frahm unter Verwendung der identischen Messtechnik (STEAM) zeigen, dass die relativen FA-Werte ihren höchsten Wert in der Region V erreichten, während die Werte in der Region IV am niedrigsten waren (Hofer und Frahm 2006). Eine von Stieltjes et al. durchgeführte Studie, welche eine andere MR-Technik verwendete (EPI, echo planar imaging), erbrachte ähnliche Ergebnisse mit den höchsten FA-Werten im Splenium (in dieser

Studie durch die Region V repräsentiert) und im Genu (in dieser Studie vergleichbar mit der Region I), während die Werte im Mittelteil des CC niedriger ausfielen (Stieltjes et al. 2006). Damit zeigen die erhobenen Werte für die FA im Corpus callosum sowohl für die Daten der gesunden Kontrollprobanden als auch für die Daten der beiden Patientengruppen ein ähnliches Ergebnismuster wie die oben genannten, bislang publizierten Studien: Die rFA-Werte waren jeweils in der Region V am Höchsten, gefolgt von der Region I, während die rFA im Mittelteil des Corpus callosum und dabei vor allem in der Region IV deutlich niedrigere Werte annahm. Wie aus der **Abbildung 16** erkennbar, ergab sich bei den Gliompatienten ein Profil, das mit dem der gesunden Kontrollprobanden vergleichbar war. Dies gilt allerdings nur für die Verhältnisse zwischen den rFA-Werten der einzelnen CC-Regionen zueinander und nicht für die absoluten Zahlenwerte.

Der Grund für die unterschiedlichen FA-Werte bereits im CC der gesunden Kontrollprobanden, aber ebenso dem Patientenkollektiv, steht in Zusammenhang mit der Faserzusammensetzung des menschlichen Balkens und dem damit verbundenen einheitlichen Muster regionaler Strukturunterschiede. Die absolute Faserdichte nimmt dabei vom Genu zum Mittelteil des Truncus ab, steigt im Splenium wieder an und zeigt sich am Ende des Spleniums erneut vermindert (Aboitiz et al. 1992, Hofer und Frahm 2006). Eine größere Faserdichte bewirkt dabei einen Anstieg der FA. Zudem könnten sich noch weitere Faktoren wie ein unterschiedlicher Radius der Axone in den jeweiligen CC-Regionen oder der Aufbau der Myelinscheiden auf die lokal unterschiedlichen FA-Werte auswirken (Chepuri et al. 2002).

Obwohl Zellen maligner Gliome einige ihrer invasiven Eigenschaften mit Zellen von Tumoren, die außerhalb des ZNS entstehen, teilen mögen, so legt die spezielle Struktur und Zusammensetzung der extrazellulären Matrix des Gehirns einen speziellen und einzigartigen Invasions-Mechanismus dieser Tumore nahe (Tysnes und Mahesparan 2001). Es wird davon ausgegangen, dass Läsionen bei Patienten mit primären Hirntumoren miteinander über ausgewanderte Tumorzellen, welche entlang axonaler Nervenfasern wachsen, in Verbindung stehen (Stieltjes et al. 2006). Die Migration und damit das Ausbreitungsmuster von Tumorzellen primärer Hirntumore, insbesondere bezüglich ihrer Infiltration der contralateralen Hemisphäre, könnte dabei durch spezifische genetische Zellveränderungen bestimmt werden, woraus ein Unterschied im Ausbreitungsmuster resultieren würde (Zlatescu et al. 2001). Schlüter et al. haben zeigen können, dass die Faserintegrität im CC bei Patienten mit contralateraler Tumorprogression signifikant vermindert ist, ohne dass eine Infiltration

des CC erkennbar war (Schlüter et al. 2005). Dies betraf allerdings nur solche Fälle, in denen eine Infiltration der contralateralen weißen Substanz bereits in T2-gewichteten MRT-Sequenzen sichtbar war.

Es zeigte sich in dieser Studie bei beiden Patientengruppen ein signifikanter Abfall der FA im CC, welcher abhängig vom Ausmaß der Balkeninfiltration schien und daher ausgeprägter war, sobald eine Infiltration bereits makroskopisch MR-morphologisch erkennbar wurde. Dieses Ergebnis führt zu der Vermutung, dass sowohl bei Patienten mit bereits makroskopisch sichtbarer Infiltration des CC als auch bei Patienten mit Beschränkung des Tumors auf eine Großhirnhemisphäre Veränderung nicht nur der Faserdichte, sondern auch der Faserintegrität im CC zu finden sind. Es ist davon auszugehen, dass der Unterschied einer makroskopisch erkennbaren Tumordinfiltration bei den „Pat w Inf“ und einer eventuell lediglich auf mikroskopischer Ebene detektierbaren Infiltration bei den „Pat w/o Inf“ durch die Anzahl der malignen, invasiven Gliomzellen und deren Dichte bestimmt wird. Das heißt, man würde bei bereits in der Standard MRT-Diagnostik sichtbarer Balkeninfiltration davon ausgehen, dass Tumorzellen nicht nur vereinzelt das CC infiltriert haben, sondern sich bereits zusammenhängende Tumorzelleverbände im CC organisiert haben, welche eine solide Tumormasse bilden. In mehreren Studien ist eine negative Korrelation zwischen der Anzahl der Tumorzellen in der weißen Substanz und den dort ermittelten FA-Werten beschrieben worden (Stadlbauer et al. 2006, Toh et al. 2008). Außerdem konnten Roberts et al. zeigen, dass die FA in der weißen Substanz von Glioblastompatienten sowohl im Tumor selber als auch in angrenzenden Arealen mit der Dichte der intakten Nervenfaserbahnen korreliert und somit ein niedrigerer FA-Wert mit einer verringerten Anzahl von Faserbahnen einhergeht (Roberts et al. 2005). Damit ist davon auszugehen, dass der signifikant unterschiedlich starke Abfall der FA im CC zwischen den Patientengruppen mit und ohne offensichtliche Balkeninfiltration auf eine verschieden hohe Tumorzellbelastung und eine bedeutend ausgeprägtere Verlegung und Zerstörung der lokalen neuronalen Strukturen bei den „Pat w Inf“ zurückzuführen ist. Bei dieser Konstellation könnte man zu dem Schluss kommen, dass sich beide Patientengruppen auch in den ADC-Werten deutlich unterscheiden sollten. Denn die Analyse der FA-Werte hat das gezeigt, was eigentlich vermutet wurde: Eine bereits makroskopisch sichtbare Tumordinfiltration führt zu einer merklich größeren Störung der Faserintegrität und damit einem größeren Abfall der FA als eine vermeintlich lediglich mikroskopisch detektierbare Infiltration. Anhand dieses Sachverhaltes hätte man auch einen eindeutigen Unterschied in der isotropen Diffusion erwartet: Eine größere Masse an infiltrierenden Tumorzellen, eine vermehrte Verdrängung der physiologischen



Diffusionsbarrieren und eine dadurch ausgeprägtere Faserzerstörung sollte auch zu einer deutlicheren Diffusionserleichterung führen. Diese Annahme wird allerdings durch die in den CC-Regionen erhobenen ADC-Daten keinesfalls widerspiegelt. Es zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied der FA-Werte im CC zwischen den „Pat w Inf“ und den „Pat w/o Inf“ bestand, während gleichzeitig in beiden Patientengruppen im CC ein deutlicher Anstieg des ADC messbar war, der unerwartet im Vergleich beider Patientengruppen untereinander keinen signifikanten Unterschied feststellen ließ. Somit war der ADC-Anstieg im CC vom Infiltrationsstatus des Balkens unabhängig.

Eine Erklärung hierfür könnte die bereits erwähnte Abhängigkeit des ADC-Wertes von der Zelldichte liefern. Stadlbauer et al. fanden bei Gliompatienten eine positive Korrelation zwischen dem ADC-Wert und der histopathologisch bestimmten Anzahl der Tumorzellen in der dazugehörigen Hirnregion, allerdings beinhaltete deren Studie neben 13 WHO Grad III-Tumorpatienten auch 7 WHO-Grad II-Tumoren (Stadlbauer et al. 2006). Zwar konnte dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den ADC-Werten der beiden unterschiedlichen Tumorgade festgestellt werden, allerdings zeigte sich, dass in der logarithmischen Auftragung mit steigenden Tumorzellzahlen im untersuchten Hirnareal eine asymptotische Annäherung des ADC an einen Plateauwert stattfand (Stadlbauer et al. 2006). Dies lässt die Vermutung zu, dass Hirntumore WHO-Grad III und insbesondere Grad IV, für welche jeweils eine hohe Tumorzellzahl als histopathologisches Kriterium bei der Diagnose gilt (Legler et al. 1999), am ehesten in den Bereich der Kurve fallen, in dem der ADC-Wert mit steigender Tumorzellzahl keinen bedeutenden Anstieg mehr vollzieht oder sogar abfällt. Mit Hilfe der histopathologischen Ergebnisse von Stadlbauer et al. ließe sich erklären, warum kein Unterschied im Ausmaß des ADC-Anstieg im CC zwischen den „Pat w Inf“ und den „Pat w/o Inf“ feststellbar war. In einem von Price et al. durchgeführten Vergleich der Werte für die isotrope Komponente der Diffusion im Tumorgebiet zwischen Patienten mit niedriggradigen Gliomen (WHO-Grad II) und malignen Gliomen (WHO-Grad III und IV) zeigten sich signifikant niedrigere Werte bei den Patienten mit höhergradigen Hirntumoren (Price et al. 2004). Die Ergebnisse anderer Studien deuten ebenfalls darauf hin, dass niedrigere ADC-Werte bei Gliompatienten ein Indikator für eine höhere Zellularität und damit einer höheren Tumorlast sind (Kono et al. 2001, Guo et al. 2002). Kono et al. fanden dabei eine negative Korrelation zwischen dem ADC-Werte und der histopathologisch bestimmten Tumorzellzahl im gemessenen Areal (Kono et al. 2001). Darüber hinaus konnten Oh et al. in einer Studie zeigen, dass die mediane Überlebenszeit von Gliompatienten mit niedrigen ADC-Werten in der Region des primären Tumorwachstums signifikant kürzer war als bei Patienten mit hohen

Werten. Die Patienten, deren ADC-Werte dabei in der Tumorregion mehr als 1,5 Mal so hoch waren wie die Werte aus gesunder weißer Hirnsubstanz, lebten in der Studie nach ihrer Glioblastom-Erstdiagnose durchschnittlich fast doppelt so lange wie diejenigen Patienten, deren Werte unter dem 1,5-fachen des Normalwertes lagen (Oh J et al. 2004). Zum selben Ergebnis kamen Crawford et al., welche herausfanden, dass Glioblastompatienten mit einem größeren Areal im Primärtumor, in dem sich eine ausgeprägte Diffusionseinschränkung mit einem ADC unter dem 1,5-fachen des Normwertes zeigte, nur halb so lange überlebten wie die restlichen Patienten aus deren Studie (Crawford et al. 2009). Weitere Hinweise für die Abhängigkeit des ADC und die Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Tumorzellzahl liefert eine Studie von Chenevert et al., in der das Ansprechen von malignen Gliomen auf eine durchgeführte Chemotherapie untersucht wurde. Sie konnten belegen, dass ein Anstieg des ADC als Folge der Chemotherapie mit einem erhöhten Ansprechen und einem besseren „Outcome“ korrelierte (Chenevert et al. 2000). Dabei lässt sich der Anstieg des ADC als Folge der sinkenden Tumorzellularität deuten und zeigt somit auf andere Weise, dass eine höhere Zellularität mit einem niedrigeren ADC und einer schlechteren Prognose einhergeht. Additiv könnten zudem noch lokale Effekte wie Zellschwellung, Hypoxie und Gewebeazidose mit Freisetzung freier Radikale oder Mikroblutungen die Wasserdiffusion einschränken (Hartmann et al. 2002). Gleichzeitig kommt es vor allem bei anaplastischen Astrozytomen und Glioblastomen zu einer erhöhten Gefäßproliferation und Neovaskularisation (Hartmann et al. 2002), denn die Entwicklung und Aufrechterhaltung einer adäquaten Blutversorgung sind für das Wachstum und die Invasion des Tumors von entscheidender Bedeutung. Dabei hängt die Vaskularität weniger von der Zellularität und umso mehr von der zellulären Proliferationsrate ab (Price et al. 2011). Es ist davon auszugehen, dass auch diese neovaskulären Prozesse einen Einfluss auf die Diffusionseigenschaften haben.

Ergebnisse von Hartmann et al. haben allerdings auch gezeigt, dass eine Zunahme der Zellularität bei malignen Gliomen nicht notwendigerweise eine eingeschränkte Diffusion und damit einen sinkenden ADC zur Folge haben muss (Hartmann et al. 2005). Dies wird dadurch erklärt, dass es beim Wachstum und der Entdifferenzierung von Hirntumoren nicht nur zu einer Abnahme des Extrazellularraums infolge erhöhter Zellproliferation kommt, sondern die Störung der Blut-Hirn-Schranke zu einem vasogenen Ödem führt und es damit zu einer Zunahme des Gewebewassergehaltes kommen kann (Hartmann et al. 2005). Die Folge daraus ist eine Vergrößerung des Extrazellularraums und somit eine Diffusionserleichterung. Während niedriggradige Hirntumore mit geringer Zelldichte zu einer Auflockerung des

Zellverbandes und einer Erhöhung des ADC führen, so zeigt sich gerade im Randbereich von malignen Gliomen eine hohe Zellproliferationsrate mit Abnahme des extrazellulären Volumens und Abnahme der mittleren Diffusion (Sinha et al. 2002). Da davon auszugehen ist, dass der Tumorrandbereich bei den „Pat w Inf“ zum Zeitpunkt der hier durchgeführten MR-Aufnahmen insbesondere durch die infiltrierten CC-Areale repräsentiert wird, welche zum Zeitpunkt der Messung den vom primären Gliomherd aus gesehen am weitesten distal gelegenen soliden Tumoranteil bildeten, ist zu vermuten, dass ein noch deutlicherer Anstieg des ADC bei den „Pat w Inf“ im Vergleich zu den „Pat w/o Inf“ infolge noch größerer Zerstörung der Gewebestrukturen durch einen lokalen Zellmasseneffekt kompensiert und damit verschleiert wurde.

Betrachtet man die zu Grunde liegenden pathologischen Entstehungsmechanismen einer Veränderung des ADC-Wertes durch maligne Gliomzellen, erscheint es plausibel, dass es hierbei zu einem Ausgleich zwischen den destruktiven und raumschaffenden Mechanismen, welche zu einer ADC-Erhöhung führen, und den Mechanismen, die zu einem erniedrigten ADC führen, vornehmlich eine erhöhte Zelldichte und somit Verkleinerung des Extrazellulärraums, kommt. Geht man im Falle der „Pat w Inf“ von einer höheren Zellzahl, aber gleichzeitig einem ausgeprägteren extrazellulären Ödem und einer eventuell fortgeschritteneren Zerstörung der neuralen Matrix verglichen mit den „Pat w/o Inf“ aus, so erklärt dies den fehlenden Unterschied der ADC-Werte. Es ist demnach davon auszugehen, dass ab einer Tumorzellkonzentration, die der des Tumorareals von Hirntumoren WHO-Grad III und IV entspricht, mit Hilfe des ADC zwar eine Aussage über die Destruktion und Infiltration von Tumorzellen in gesundes Gewebe gemacht werden kann, allerdings das Ausmaß der Veränderungen des ADC dabei nicht in jedem Fall mit dem Ausmaß der Gewebeveränderungen korreliert, da diffusionserleichternde Mechanismen durch diffusionseinschränkende Effekte überlagert werden können. So kamen auch andere Studien zu dem Ergebnis, dass mittels des ADC zwar eine Aussage über eventuell vorhandene Gewebeschädigungen durch Tumorzellen getroffen werden kann, jedoch eine verlässliche Aussage über das Tumorstadium nicht immer möglich ist (Kono et al. 2001). Die in dieser Studie nicht vorhandene Korrelation von ADC-Werten im CC mit der Überlebenszeit erscheint dadurch erklärbar.

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen der FA im CC und der Überlebenszeit der Patienten, so lässt sich auch hier lediglich eine Tendenz und keine signifikante Korrelation erkennen. Dies könnte zum einen darauf zurückzuführen sein, dass nur die Daten der Hälfte der ursprünglich analysierten Gliompatienten in die Korrelationsberechnung mit einfließen

konnten. Zum anderen ist davon auszugehen, dass die generelle Messung der FA im CC nicht in jedem Fall das Tumorstadium und den Progress des Tumors widerspiegeln kann. Denn je weiter der Primärtumor vom CC entfernt liegt, desto weiter muss er fortgeschritten sein, um die gleichen Diffusionsveränderungen im CC hervorzurufen wie ein Tumor, der dem Balken direkt angrenzt. Die Annahme, dass die Tumormasse der Faktor ist, welcher das Überleben der Gliompatienten limitiert, könnte dies erklären.

Im Vergleich der tumorabhängigen CC-Regionen beider Patientengruppen waren bei den „Pat w Inf“ verhältnismäßig häufig die Regionen I und II von transkallosal projizierenden Faserbündeln betroffen, hingegen wurden bei den „Pat w/o Inf“ überdurchschnittlich oft die Regionen IV und V von tumorabhängigen Nervenfasern durchquert. Aufgrund der topographischen Aufteilung des Balkens lässt sich somit allein anhand dieser Daten schlussfolgern und unter Zuhilfenahme der MRT-Bilder bestätigen, dass dementsprechend bei der jeweiligen Patientengruppe vom primären Tumorwachstum vorwiegend unterschiedliche Hirnregionen betroffen waren. Bei den „Pat w Inf“ zeigte sich der Primärtumor in 6 von 9 Fällen in den frontalen Abschnitten des Großhirns wachsend oder diese mitinfiltrierend, während bei den „Pat w/o Inf“ die Lokalisation des Primärtumors in den meisten Fällen parietal, temporal und okzipital lag und sich nur in 3 Fällen das Frontalhirn mitbetroffen zeigte. Eine Erklärung hierfür liefern die in den jeweiligen Großhirnabschnitten gesteuerten Prozesse und Funktionen und die damit verbundenen Einschränkungen, Ausfälle und Veränderungen im Rahmen des Tumorwachstums.

Oftmals führt ein maligner Prozess im Frontalhirn zunächst lediglich zu anfänglich schwer objektivierbaren Wesensveränderungen und psychiatrischen Symptomen, welche von den wenigsten Patienten selber bemerkt werden und selten eine genauere ärztliche Diagnostik zur Folge haben. Dies könnte ein dementsprechend fortgeschrittenes Tumorwachstum mit Infiltration des Balkens bei den „Pat w Inf“ erklären. Denn ein Befall des Temporallappens führt hingegen nicht selten bereits im frühen Tumorstadium zu Krampfanfällen, okzipital klagen die Patienten beispielsweise über Gesichtsfeldausfälle und bei Befall frontoparietaler Hirnregionen kann es zu Paresen oder ebenfalls fokalen oder generalisierten Anfällen kommen. All diese Symptome ziehen im Normalfall eine umgehende weiterführende Diagnostik nach sich und führen dementsprechend früher zur Diagnose eines malignen Hirntumors.

Die Tumorzellausbreitung maligner Gliome findet entlang von horizontal verlaufenden Faserbahnen in der weißen Substanz statt in das CC spielt dabei eine tragende Rolle. Krishnan et al. konnten in einer prospektiven DTI-Studie mittels Fiber-tracking zeigen, dass sowohl bei Glioblastompatienten als auch bei Patienten mit anderen aggressiven Hirntumoren im Falle des Auftretens eines Zweittumors, eine Verbindung zwischen den beiden Tumoren über Fasertrakte nachweisbar war (Krishnan et al. 2008). Sie fanden beispielsweise bei einem Patienten 11 Monate nach Therapie eines primären Glioblastoms im rechten Frontallappen einen Zweittumor im linken Frontallappen, welcher über durch das Genu des Corpus callosum verlaufende Fasertrakte in Verbindung mit dem Erstumor stand, und bei einem weiteren Patienten einen Zweittumor im Splenium des CC 9 Monate nach Therapie des Primärtumors im Temporallappen (Krishnan et al. 2008).

In dieser Studie ließen sich die vom Tumor in die contralaterale Hemisphäre führenden Faserbahnen mittels Fiber-tracking unter Beachtung bestimmter Voraussetzungen verlässlich darstellen und die tumordurchzogenen CC-Regionen konnten noch vor dem Auftreten makroskopischer Tumorzellabsiedlungen oder dem Einbruch solider Tumoranteile in das CC auffindig gemacht werden. Bei einer Ausbreitung in die contralaterale Hemisphäre durchqueren maligne Gliomzellen demnach den Balken in der dem entsprechenden Hirnareal zugeordneten CC-Region. Das Patientenbeispiel gibt Hinweise, dass eine Analyse der vom Tumor ausgehenden Fasertrakte mögliche Infiltrationswege durch das CC aufzeigen kann und frühe Veränderungen der Diffusionswerte mit einer Infiltration des CC korrelieren könnten.

Diffusionsveränderungen waren jedoch nicht nur im Balken, sondern ebenfalls noch weiter vom eigentlichen Tumor entfernt in der contralateralen Hemisphäre nachweisbar. Dabei zeigte sich kein bedeutender Unterschied im Ausmaß dieser Veränderungen in der contralateralen Hemisphäre zwischen Patienten mit Infiltration des CC und den Patienten ohne Balkeninfiltration. Der signifikante Abfall der FA und Anstieg des ADC in der weißen Substanz contralateral zum Tumor sowie in der gesamten gegenüberliegende Hemisphäre bei beiden Patientengruppen im Vergleich mit den entsprechenden Hirnarealen der gesunden Kontrollen deckt sich mit den Ergebnissen anderer DTI-Studien (Inglese et al. 2006, Stieltjes et al. 2006) und zeigt weiterführend zu den von Kallenberg et al. in der MR-Spektroskopie gefundenen metabolischen Veränderungen in der tumorgespiegelten Hirnregion (Kallenberg et al. 2009), dass auch bereits mittels Diffusions-MRT messbare Veränderungen in der normal erscheinenden kontralateralen weißen Substanz vorhanden sind. Dies gibt einen weiteren Hinweis darauf, dass eine Infiltration von Tumorzellen nicht nur in der dem Tumor

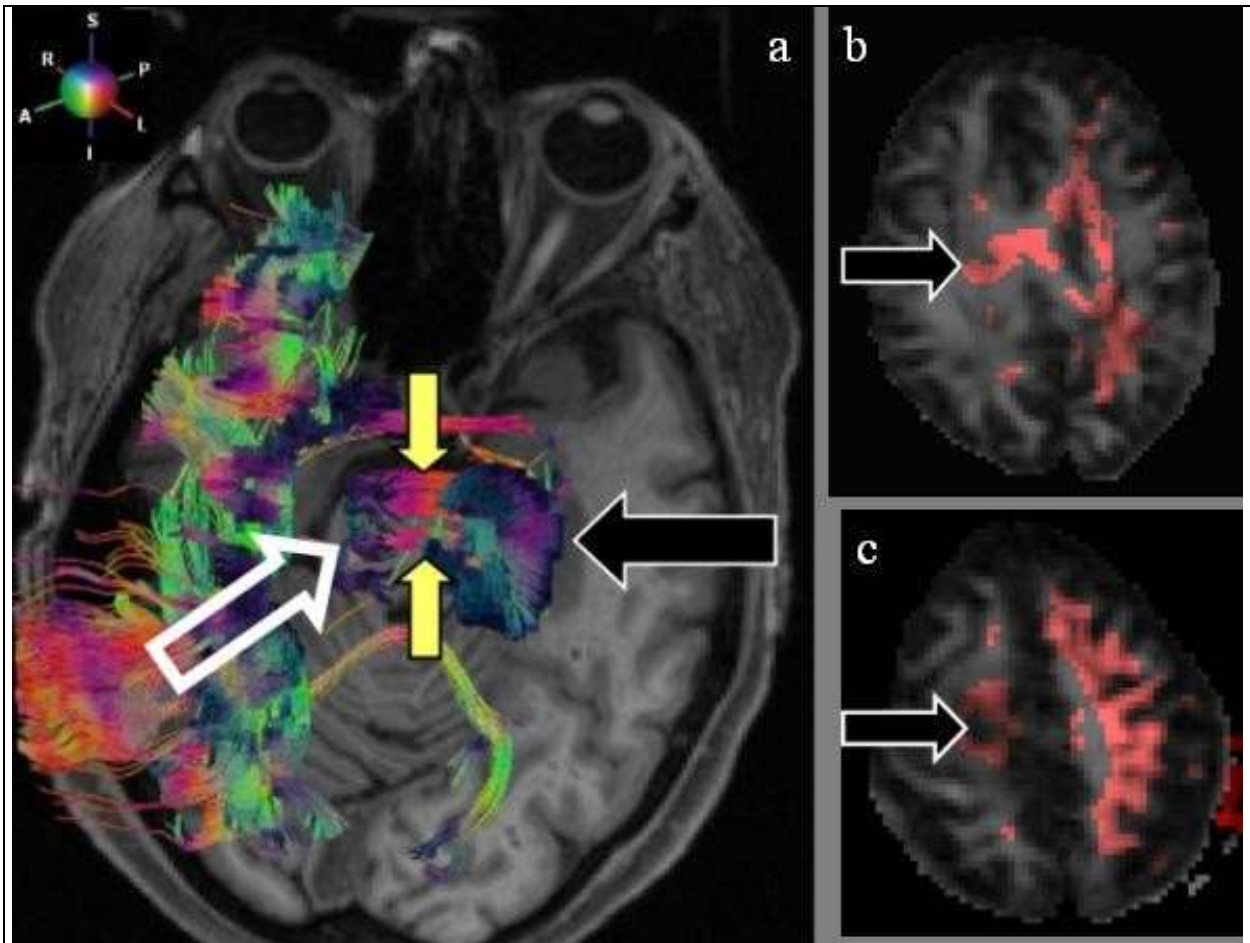
angrenzenden Zone, sondern auch mehrere Zentimeter vom primären Tumorfokus entfernt stattfindet, wie Matsukado et al. dies in histopathologischen Studien bereits vor Jahrzehnten nachgewiesen haben (Matsukado et al. 1961). Der Abfall der FA war im tumorgespiegelten Areal zwar größer als in der entsprechenden gesamten Hemisphäre, allerdings waren diese Unterschiede nicht signifikant. Es zeigte sich jedoch bei beiden Patientengruppen ein im Vergleich zur gesamten contralateralen Hemisphäre nochmals signifikanter Anstieg des ADC in der Region der weißen Substanz, die dem Tumor direkt gegenüberlag.

Da eine Tumordinfiltration von Fasertrakten der weißen Substanz zunächst zu einem Anstieg der isotropen Komponente der Diffusion führt (Price et al. 2004), lässt eine solche Konstellation der Diffusionswerte vermuten, dass sich infiltrierende maligne Gliomzellen bereits zum Zeitpunkt der Messung, welche in dieser Studie noch vor der Erstdiagnose stattfand, in der gesamten contralateralen weißen Substanz ausgebreitet haben und es durch eine Verdrängung und Auflockerung des ortsständigen neuronalen Gewebes zu einer signifikanten Diffusionserleichterung gekommen ist. Diese Diffusionserleichterung kommt durch einen globalen Anstieg des ADC in der contralateralen Hemisphäre zum Ausdruck und dieses Resultat steht im Einklang mit den Ergebnissen, die in anderen Studien beobachtet werden konnten (Inglese et al. 2006). Der signifikante Anstieg des ADC in der tumorgespiegelten Region verglichen mit den Werten aus der gesamten contralateralen Hemisphäre der Gliompatienten spricht dafür, dass die Diffusionsveränderungen der contralateralen weißen Substanz nicht auf ein globales Hirnödem zurückzuführen sind, sondern am Wahrscheinlichsten durch mikroinfiltrative Gliomzellen hervorgerufen wird. Die hier gemessenen Diffusionswerte legen die Vermutung nahe, dass der Infiltrationsprozess in der contralateralen Hemisphäre primär nicht auf ein multifokales Geschehen zurückzuführen ist, sondern das tumorgespiegelte Areal in der weißen Substanz den Ausgangspunkt der Verbreitung maligner Gliomzellen darstellt. Demnach wäre davon auszugehen, dass dieses Areal von einem Großteil der vom primären Tumorherd in die contralaterale Hemisphäre migrierenden Tumorzellen durchwandert wird und neben dem Primärtumor sozusagen einen Sekundärherd darstellt, welcher Ausgangspunkt für die globale Veränderung der Diffusionswerte in der dem Tumor gegenüberliegenden Hemisphäre sein könnte.

Der signifikante Anstieg des ADC sowie der Abfall der FA in der gesamten contralateralen Hemisphäre zeigt, dass sich auch außerhalb der tumorgespiegelten Region Veränderungen der Diffusionswerte verglichen mit gesunden Kontrollen nachweisen lassen. Diese könnten bedeuten, dass von der tumorgespiegelten Region aus eine Verteilung von infiltrativen Gliomzellen in die gesamte Hemisphäre erfolgt, welche nach dem mehrfach beschriebenen

Infiltrationsmuster maligner Gliomzellen entlang von Fasertrakten der weißen Substanz stattfindet (Johnson et al. 1989, Scherer 1938). Dies wird durch die **Abbildung 22** bekräftigt, in der zu erkennen ist, dass es Faserverbindungen vom tumorgespiegelten Areal in die gesamte Hemisphäre gibt und somit eine Ausbreitung maligner Gliomzellen von dieser Region nach überall hin möglich ist. Die Kombination der Ergebnisse für die isotrope und anisotrope Diffusion in der contralateralen Hemisphäre legen nahe, dass sich das Tumorgeschehen bei einer Vielzahl der untersuchten 31 Gliompatienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem Stadium befand, in dem infiltrierende Tumorzellen entlang von Fasertrakten in der weißen Substanz tief in die contralaterale Großhirnhemisphäre vorgedrungen sind und Tumorzellen keinesfalls nur auf eine Hemisphäre beschränkt zu finden sind. Bestärkt wird diese Hypothese durch die Ergebnisse von Kallenberg et al., die in Spektroskopieuntersuchungen tumorspezifische Veränderungen des Zellmetabolismus in der contralateralen weißen Substanz nachweisen konnten (Kallenberg et al. 2009).

Die in dieser Studie ermittelten Veränderungen der ADC- und FA-Werte in der contralateralen weißen Substanz müssen allerdings nicht nur auf infiltrierende maligne Gliomzellen zurückzuführen sein, sondern könnten zu einem gewissen Teil ebenso vom Primärtumor verursacht worden sein. So kann es zum Beispiel auch in Arealen des zentralen Nervensystems fern ab von akuten fokalen Tumorschädigungen zu metabolischen Veränderungen und zur Beeinträchtigung synaptischer und neuronaler Funktionen kommen. Dieser Effekt wird auch als „Diaschisis“ bezeichnet und ist darauf zurückzuführen, dass diese Regionen zwar entfernt von lokalen Schädigungen liegen, aber über anatomische Strukturen mit dem primär geschädigten Fokus in Verbindung stehen (Bowler et al. 1995). Die Schädigung und der darauffolgende Untergang der verbindenden Neurone führen dabei zur akuten Unterbrechung des metabolischen Gleichgewichts im eigentlich intakten Gewebe und somit zur Störung sämtlicher physiologischer Prozesse. Kommt es zu einer Störung der lokalen Homöostase, so hat dies Auswirkungen auf die ablaufenden Diffusionsprozesse und könnte sich somit zusätzlich zu infiltrierenden Gliomzellen auf die Diffusionswerte auswirken.



**Abb. 22: Mögliche Ausbreitungswege maligner Gliome**

Mögliche Ausbreitungswege maligner Gliome vom Primärtumor über das Corpus callosum in die gesamte contralaterale Großhirnhemisphäre über Nervenfasertrakte in der weißen Substanz.

**a** → 3D Ansicht des Fiber Tracking vom Primärtumor (schwarzer Pfeil) über durch die Regionen 2-4 des Corpus callosum ziehenden Faserbahnen (gelbe Pfeile) in die gesamte contralaterale Hemisphäre. Diese Faserbahnen stellen den Verlaufsweg da, den maligne Gliomzellen potentiell bei ihrer Disseminierung nehmen könnten. Dabei scheint der tumorgespiegelten Region (weißer Pfeil) besondere Bedeutung zuzukommen, da sich hier die ADC-Werte beider Patientengruppen gegenüber denen der gesamten contralateralen Hemisphäre signifikant erhöht zeigten.

**b,c** → axiale Ansicht in verschiedenen Schichten auf die beiden Großhirnhemisphären, in denen in rot dargestellt die vom Primärtumor (schwarzer Pfeil) über den Balken in die contralaterale weiße Substanz verlaufenden Faserbahnen zu sehen sind.



## **Studieneinschränkungen**

Eine ungenaue Beschreibung der wahren Ausbreitung und Infiltrationstiefe von Hirntumoren erhöht unter Umständen die Mortalität und Morbidität (Inglese et al. 2006) und es konnte sowohl in dieser Studie als auch in zuvor durchgeführten Untersuchungen gezeigt werden, dass die Analyse von Diffusionsdaten ein gewinnbringendes Verfahren zur Ermittlung der Ausbreitung maligner Gliome sein kann. Allerdings gibt es zahlreiche Gründe, die dazu geführt haben, dass die Erhebung von DWI/DTI-Daten bisher noch keinen weitverbreiteten Einzug in die moderne Diagnostik gehalten hat. Zunächst einmal liegt bei allen auf ROIs basierenden Studien beim Platzieren der ROIs eine grundlegende Subjektivität vor (Wang W et al. 2009), welche einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Ergebnisse haben kann. Dies erschwert eine reproduzierbare Quantifikation und Vergleichbarkeit (Schlüter et al. 2005). Zwar konnten Paldino et al. zeigen, dass mittels DTI gewonnene Ergebnisse für ADC und FA unter bestimmten Voraussetzungen unabhängig wiederholt messbar sind (Paldino et al. 2009), es existiert allerdings weiterhin kein Standardverfahren für die Analyse von DTI-Daten und zur Zeit beruhen die meisten Studien auf individuell definierten ROIs. Diese Art der Datenanalyse ist somit benutzerabhängig und ein zudem zeitaufwändiges Verfahren, welches sich daher nur schwer in den klinischen Alltag integrieren lässt.

Die Ergebnisse dieser Studien geben im Kontext bisheriger Studien zusätzliche Hinweise auf das Vorhandensein mikroinvasiver Gliomzellen sowohl im CC als auch in der zum Primärtumor contralateralen Großhirnhemisphäre. Letztendlich fehlt dieser Studie allerdings jeglicher histopathologische Beweis für das tatsächliche Vorhandensein maligner Gliomzellen in den analysierten Arealen. Die ermittelten Diffusionsveränderungen passen mit Ergebnissen anderer bereits zitierter Studien überein und legen nahe, dass es sich hierbei um tumorzellvermittelte Diffusionsveränderungen handeln kann. Eine Biopsie aus der vermeintlich „gesunden“ Hemisphäre erscheint zum aktuellen Zeitpunkt ethisch fraglich. Es kommen jedoch auch andere Faktoren in Frage, die neben tumorbedingten Ursachen eine Auswirkung auf die isotrope und anisotrope Diffusion haben können, denn das Gehirn eines normalen Erwachsenen ist während seines Alterungsprozesses bedeutenden Veränderungen ausgesetzt (Hsu et al 2008). Post-mortem-Studien des menschlichen Hirngewebes und in vivo-Daten aus strukturellen Bildgebungen des neuralen Gefüges, besonders mittels MRT, haben beträchtliche altersabhängige Veränderungen der Hirnstruktur offengelegt, selbst in Abwesenheit bedeutender Erkrankungen (Madden et al. 2004). Es erfolgt dabei eine graduelle Abnahme der totalen Hirnmasse, welche bereits im jungen Erwachsenenalter beginnt und später durch eine Atrophie der Gyri, Erweiterung der Sulci und Vergrößerung der

Seitenventrikel evident wird (Uyling und de Brabander 2002). In zahlreichen DTI-Studien wurde gezeigt, dass sich mit zunehmendem Alter auch mikroskopische Veränderungen der Faserintegrität in der weißen Substanz nachweisen lassen, welche in einer Abnahme der FA-Werte bei älteren Erwachsenen zum Ausdruck kommen (Madden et al. 2004, Moseley 2002). Diese Veränderungen äußern sich in einer negativen Korrelation zwischen Alter und FA-Wert und werden auf mögliche Demyelinisierungsprozesse und den Verlust von myelinisierten Axonen zurückgeführt (Pfefferbaum et al. 2000). Ebenfalls nachgewiesen wurde eine positive Korrelation der mittleren Diffusion mit dem Alter (Hsu et al. 2008). Die Veränderungen der Diffusionswerte scheinen allerdings abhängig von der Platzierung der ROIs zu sein und so zeigten einige Ergebnisse, dass diese Alterseffekte beispielweise für die FA-Werte im hinteren Teil des CC weniger stark ausgeprägt sind als in den übrigen CC-Regionen (Hsu et al. 2008). Auch in dieser Studie zeigte sich eine signifikante negative Korrelation des rFA-Wertes im CC der gesunden Kontrollen und deren Alter. Zwischen dem ADC im CC und dem Alter der Kontrollprobanden war allerdings eine lediglich schwach positive Tendenz ohne signifikanten Zusammenhang feststellbar.

Neben Alterseffekten spielen bei der Auswertung von Diffusionswerten ebenso geschlechtsspezifische Unterschiede im zytoarchitektonischen Aufbau des Gehirns eine Rolle. Es ist bekannt, dass in verschiedensten Regionen des menschlichen Gehirns geschlechtsspezifische Unterschiede existieren (Lemaitre et al. 2005) und in manchen Hirnregionen wirken sich diese architektonischen Variationen auch auf die Diffusionswerte aus (Hsu et al. 2008). Besonders für das CC konnte gezeigt werden, dass Männer verglichen mit Frauen global signifikant höhere FA-Werte in parasagittalen und mittelsagittalen Arealen aufweisen, während hingegen Frauen in einzelnen anderen CC-Regionen höhere Werte verglichen mit männlichen Probanden zeigen (Oh JS et al. 2007). Die Auswirkung von Alters- und Geschlechtsunterschieden auf die Ergebnisse dieser Studie sollten durch die Auswahl eines in dieser Hinsicht möglichst vergleichbaren Kontrollkollektivs ausgeschlossen werden. Es handelte sich um alters- und geschlechtsgemachte Probanden, so dass diese Faktoren als Fehlerquelle weitestgehend minimalisiert wurden.

Es gibt aber auch Einschränkungen, die auf der Methodik der Generierung von DWI/DTI-Ergebnissen an sich beruhen. Denn DTI ist nicht in der Lage, Informationen der axonalen Konnektivität auf zellulärer Ebene zur Verfügung zu stellen, sondern bietet lediglich ein Verfahren für eine Rekonstruktion der anatomischen Verhältnisse. Somit ist in einem Voxel die axonale Information zahlreicher Kompartimente auf zellulärer Ebene lediglich gemittelt (Mori und van Zijl 2002). Multiple Axone von individuellen Zellen könnten sich in einem

Voxel zusammenschließen oder sich aus einem Voxel heraus verzweigen. Außerdem bleibt es weiterhin ungeklärt, ob die konventionelle Gewinnung der DTI-Daten und die Methoden der Datenverarbeitung geeignet sind, um ein Voxel zu verarbeiten, in dem sich mehr als eine Population von Axonfasern mit Orientierungen in verschiedene Richtungen befindet (Mori und van Zijl 2002). Letztendlich ist allerdings nicht erwiesen, ob sich diese Einschränkung der Methodik überhaupt auf die gemessenen Diffusionswerte auswirkt bzw. wie bedeutend der Einfluss ist.

## 5. Zusammenfassung

Die Ergebnisse dieser Studie deuten auf eine Tumordinfiltration in die weiße Substanz auch außerhalb der im MRT sichtbaren Tumoreale hin. Mittels DTI wurde sowohl in der MR-morphologisch scheinbar intakten Hemisphäre, als auch im beide Hemisphären verbindenden Corpus callosum eine Erhöhung der isotropen Komponente der Diffusion gezeigt, welche durch den ADC repräsentiert wird, sowie eine Reduktion der anisotropen Komponente, der FA, nachgewiesen.

Bei der Disseminierung von Gliomzellen entlang horizontal verlaufender Fasertrakte spielt der Balken bei der Tumorausbreitung als Durchwanderungsregion eine zentrale Rolle, da es sich bei dieser Struktur um die zentrale Verbindung beider Großhirnhemisphären handelt. Es kommt dadurch im CC zu einer im MRT nicht sichtbaren Veränderung der Faserintegrität, die mittels der quantitativen Messung von Diffusionswerten nachgewiesen werden kann (Stieltjes et al. 2006). Des Weiteren steht eine Zellmigration in die contralaterale Hemisphäre außer Frage, dies konnte invasiv bereits vor Jahrzehnten in post-mortem-Studien gezeigt werden (Matsukado et al. 1961). In nicht invasiven Studien ergeben sich aus Spektroskopiedaten (Kallenberg et al. 2009, Inglese et al. 2006) und Ergebnissen von Diffusionsanalysen (Inglese et al. 2006) Hinweise für die Existenz von Gliomzellen in contralateralen Hirnarealen, die sich bislang jeglicher Möglichkeit der Darstellung mittels konventioneller bildgebender Verfahren entziehen.

DWI/DTI des menschlichen Gehirn erlaubt eine einmalige Darstellung der mikrostrukturellen Verhältnisse in der weißen Substanz in vivo und unter Zuhilfenahme dieser speziellen Technik hat sich in dieser Studie gezeigt, dass bei Patienten mit anaplastischen Astrozytomen und Glioblastomen deutliche Veränderungen der Diffusionswerte in Hirnregionen nachweisbar sind, in denen die konventionelle MR-Bildgebung keine Auffälligkeiten vermuten lässt. Dabei sind ein Anstieg der isotropen Diffusion und ein Abfall der anisotropen Diffusion im tumorassoziierten Balkenareal als Hinweis für eine transkallosale Tumorzellausbreitung zu beobachten, wobei der Abfall der Anisotropie mit dem Grad der offensichtlich erkennbaren Infiltration zunimmt. Gleichzeitig zeigt die im konventionellen MRT unauffällige weiße Substanz in der contralateralen Hemisphäre eine erhöhte Isotropie und reduzierte Anisotropie, welches als ein frühes Zeichen einer Tumorzellinfiltration gewertet werden kann. Die Infiltration der contralateralen Hemisphäre scheint dabei zunächst kein multifokaler Prozess zu sein, sondern ihren Ausgang in der tumorgespiegelten Region zu nehmen, welche über Faserverbindungen, sogenannte Assoziationsbahnen, mit dem bildmorphologisch nachweisbaren Tumor in Verbindung steht. Die Ergebnisse legen nahe,

dass die Analyse von DWI/DTI-Daten bei Patienten mit malignen Gliomen ein besseres Verständnis der ablaufenden pathologischen Prozesse ermöglicht, welche aus dem hochinvasiven Verhalten dieser Tumorentität resultieren. Der ADC ist unabhängig von der Ausprägung des Infiltrationsgrades und der damit verbundenen Anzahl maligner Zellen durch multiple Faktoren bestimmt, so dass es im Rahmen der infiltrativen Ausbreitung höhergradiger Gliome unter dem gegenläufigen Einfluss von diffusionserleichternden und diffusionseinschränkenden Faktoren zu einer Aufhebung der Auswirkung auf die Isotropie kommen kann. Hingegen tragen die beim Tumorprogress ablaufenden Prozesse allesamt zu einer erniedrigten Anisotropie bei, so dass die FA ein spezifischerer Marker für die neuroaxiale Destruktion zu sein scheint.

Die Entwicklung des MR Diffusion-tensor Imaging (DTI) in Verbindung mit Fiber-tracking hat neue Möglichkeiten beim Erforschen der Anatomie der weißen Substanz eröffnet, denn diese Annäherung erlaubt einmaligen Zugang zu Informationen über die Topographie von Faserbündeln und ihrer Entwicklung während der Ontogenese in vivo (Huang et al. 2005). Diese Fähigkeit dieses speziellen MR-Verfahrens könnte zukünftig einen entscheidenden Beitrag zur noninvasiven präoperativen Diagnostik von malignen Gliomen liefern und bedeutende Aussagen über die Ausbreitung und Invasion maligner Tumorzellen treffen, wodurch die individuelle Operations- und Therapieplanung optimiert werden könnte. Die Ergebnisse dieser Studie können als Grundlage für die weitere Forschung dienen, welche mit ihren Erkenntnissen zukünftig eventuell die Therapie beeinflussen und somit möglicherweise einen positiven Einfluss auf die Lebensdauer und die Lebensqualität von Gliompatienten haben könnte.

## 6. Literaturverzeichnis

Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E (1992): Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res* 598, 143-153

Anderson AW, Zhong J, Petroff OA, Szafer A, Ransom BR, Prichard JW, Gore JC (1996): Effects of osmotically driven cell volume changes on diffusion-weighted imaging of the rat optic nerve. *Magn Reson Med* 35, 162–167.

Bammer R (2003): Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur Radiol* 45, 169-184

Basser PJ, Pierpaoli C (1996): Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* 111, 209-219

Beaulieu C, Does MD, Snyder RE, Allen PS (1996): Changes in water diffusion due to wallerian degeneration in peripheral nerve. *Magn Reson Med* 36, 627-631

Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY (2003): Primary brain tumours in adults. *Lancet* 361, 323-331

Beppu T, Inoue T, Shibata Y, Shibata Y, Kurose A, Arai H, Ogasawara K, Ogawa A, Nakamura S, Kabasawa H (2003): Measurement of fractional anisotropy using diffusion tensor MRI in supratentorial astrocytic tumors. *J Neurooncol* 63, 109-116

Beppu T, Inoue T, Shibata Y, Yamada N, Kurose A, Ogasawara K, Ogawa A, Kabasawa H (2005): Fractional anisotropy value by diffusion tensor magnetic resonance imaging as a predictor of cell density and proliferation activity of glioblastomas. *Surg Neurol* 63, 56-61

Bowler JV, Wade JP, Jones BE, Nijran K, Jewkes RF, Cuming R, Steiner TJ (1995): Contribution of diaschisis to the clinical deficit in human cerebral infarction. *Stroke* 26, 1000-1006

Cha S (2006): Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *Am J Neuroradiol* 27, 475-487

Chenevert TL, Stegman LD, Taylor JM, Robertson PL, Greensberg HS, Rehemtulla A, Ross BD (2000): Diffusion magnetic resonance imaging: an early surrogate marker of therapeutic efficiency in brain tumors. *J Natl Cancer Inst.* 92, 2029-2036

Chepuri NB, Yen YF, Burdette JH, Li H, Moody DM, Maldjian JA (2002): Diffusion anisotropy in the corpus callosum. *Am J Neuroradiol* 23, 803-808

Cohen BA, Knopp EA, Rusinek H, Babb JS, Zagzag D, Gonen O (2005): Assessing global invasion of newly diagnosed glial tumors with whole-brain proton MR-Spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 26, 2170-2177

Crawford FW, Khayal IS, McGue C, Saraswathy S, Pirzkall A, Cha S, Lamborn KR, Chang SM, Berger MS, Nelson SJ (2009): Relationship of pre-surgery metabolic and physiological MR imaging parameters to survival for patients with untreated GBM. *J Neurooncol* 91, 337-351

DeAngelis LM (2001): Brain tumors. *N Engl J Med* 344,114-123

Demuth T, Berens ME (2004): Molecular mechanisms of glioma cell migration and invasion. *J Neurooncol* 70, 217-228

Di Constanzo A, Scarabino T, Trojsi F, Giannatempo GM, Popolizio T, Catapano D, Bonavita S, Maggialelli N, Tosseti M, Salvolini U, d'Angelo VA, Tedeschi G (2006): Multiparametric 3T MR approach to the assessment of cerebral glioma: tumor extend and malignancy. *Neuroradiology* 48, 622-631

Essig M, Giesel F, Stieltjes B, Weber MA (2007): Funktionelle Bildgebung bei Hirntumoren (Perfusion, DTI, MR-Spektroskopie). *Radiologe* 47, 513-519

Frahm J, Haase A, Matthaei D (1986): Rapid three-dimensional MR imaging using the FLASH technique. *J Comput Assist Tomogr* 10, 363-368

Geer CP, Grossman SA (1997): Interstitial fluid flow along white matter tracts: A potentially important mechanism for the dissemination of primary brain tumors. *J Neurooncol* 32, 193-201

Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, Provenzale JM (2002): Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology* 224, 177-183

Hartmann M, Heiland S, Sartor K (2002): Funktionelle MR-Verfahren in der Diagnostik intraaxialer Hirntumoren: Perfusions- und Diffusions-Bildgebung. *RoFo* 174, 955-964

Hartmann M, Junkers R, Herold-Mende C, Ahmadi R, Heiland S (2005): Pseudonormalisierung diffusionsgewichteter Aufnahmen: Magnetresonanztomografische Untersuchungen im Tiermodell (C6-Gliom). *RoFo* 177, 114-118

Hofer S, Frahm J (2006): Topography of the human corpus callosum revisited – comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 32, 989-994

Hsu JL, Leemans A, Bai CH, Lee CH, Tsai YF, Chiu HC, Chen WH (2008): Gender differences and age-related white matter changes of the human brain: a diffusion tensor imaging study. *Neuroimage* 39, 566-577

Huang H, Zhang J, Jiang H, Wakana S, Poetscher L, Miller MI, van Zijl PC, Hillis AE, Wytik R, Mori S (2005): DTI tractography based parcellation of white matter: application to the mid-sagittal morphology of corpus callosum. *Neuroimage* 15, 195-205

Huisman TAGM (2003): Diffusion weighted imaging: basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. *Eur Radiol* 13, 2283-2297

Inglese M, Brown S, Johnson G, Law M, Knopp E, Gonen O (2006): Whole-brain N-Acetylaspartate Spectroscopy and diffusion tensor imaging in patients with newly diagnosed gliomas: a preliminary study. *Am J Neuroradiol* 27, 2137-2140



Jennings MT, Frenchman M, Shehab T, Johnson MD, Creasy J, LaPorte K, Dettbarn WD (1995): Gliomatosis cerebri presenting as intractable epilepsy during early childhood. *J Child Neuro* 10, 37-45.

Johnson PC, Hunt SJ, Drayer BP (1989): Human cerebral gliomas: correlation of postmortem MR imaging and neuropathologic findings. *Radiology* 170, 211-217

Kallenberg K, Bock HC, Helms G, Jung K, Wrede A, Buhk JH, Giese A, Frahm J, Strik H, Dechent P, Knauth M (2009): Untreated glioblastoma multiforme: increased myo-inositol and glutamine levels in the contralateral cerebral hemisphere at proton MR spectroscopy. *Radiology* 253, 805-812

Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: *Radiologie*. 3. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2006

Kinoshita M, Hashimoto N, Goto T, Kagawa N, Kishima H, Izumoto S, Tanaka H, Fujita N, Yoshimine T (2008). Fractional anisotropy and tumor cell density of the tumor core show positive correlation in diffusion tensor magnetic resonance imaging of malignant brain tumors. *NeuroImage* 43, 29–35.

Kono K, Inoue Y, Nakayama K, Shakudo M, Morino M, Ohata K, Wakasa K, Yamada R (2001): The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *Am J Neuroradiol* 22, 1081-1088

Krishnan AP, Asher IM, Davis D, Okunieff P, O'Dell WG (2008): Evidence that MR diffusion tensor imaging (tractography) predicts the natural history of regional progression in patients irradiated conformally for primary brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71, 1553-1562

Legler JM, Gloeckler Ries LA, Smith MA, Warren JL, Heineman EF, Kaplan RS, Linet MS (1999): Brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 91, 1382-1390

- Lemaître H, Crivello F, Grassiot B, Alperovitch A, Tzourio C, Mazoyer B (2005): Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *Neuroimage* 26, 900-911
- Loewenhardt B: *Bildgebende Diagnostik*. 3. Auflage; Wissenschaftlicher Selbstverlag, Fulda 2006
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P (2007): The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114, 97–109
- Madden DJ, Whiting WL, Huettel SA, White LE, MacFall JR, Provenzale JM (2004): Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to response time. *Neuroimage* 21, 1174-1181
- Matsukado Y, MacCarty CS, Kernohan JW(1961): The growth of glioblastoma multiforme (astrocytomas, grades 3 and 4) in neurosurgical practice. *J Neurosurg* 18, 636-644
- McLendon RE, Halperin EC (2003): Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated? *Cancer* 98, 1745-1748
- Mori S, van Zijl PCM (2002): Fibre tracking: principles and strategies – a technical review. *NMR Biomed* 15, 468-480
- Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC (1999): Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 45, 265-269
- Moseley M (2002): Diffusion tensor imaging and aging – a review. *NMR Biomed* 15, 553-560
- Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asagari H, Norman D (1990): Diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *Am J Neuroradiol* 11, 423-429
- Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG (2008): Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *Am J Neuroradiol* 29,632– 641

Oh J, Henry RG, Pirzkall A, Lu Y, Li X, Catalaa I, Chang S, Dillon WP, Nelson SJ (2004): Survival analysis in patients with glioblastoma multiforme: predictive value of choline-to-N-acetylaspartate index, apparent diffusion coefficient, and relative cerebral blood volume. *J Magn Reson Imaging* 19, 546-554

Oh JS, Song IC, Lee JS, Kang H, Park KS, Kang E, Lee DS (2007): Tractography-guided statistics (TGIS) in diffusion tensor imaging for the detection of gender difference of fiber integrity in the midsagittal and parasagittal corpora callosa. *Neuroimage* 36, 606-616

Pajevic S, Pierpaoli C (1999): Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med* 42, 526–540

Paldino MJ, Barboriak D, Desjardins A, Friedman HS, Vredenburgh JJ (2009): Repeatability of quantitative parameters derived from diffusion tensor imaging in patients with glioblastoma multiforme. *J Magn Reson Imaging* 29, 1199-1205

Pavlista G, Rados M, Pavlista G, Pavic L, Potocki K, Mayer D (2009): The differences of water diffusion between brain tissue infiltrated by tumor and peritumoral vasogenic edema. *Clin Imaging* 33, 96-101

Pfefferbaum A, Sullivan EV, Uedehus M, Lim KO, Adalsteinsson E, Moseley M (2000): Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* 44, 259-268

Pierpaoli C, Basser PJ (1996): Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 36, 893–906

Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G (1996): Diffusion tensor MR-imaging of the human brain. *Radiology* 201, 637-648

Price SJ, Pena A, Burnet NG, Jena R, Green HAL, Carpenter TA, Pickard JD, Gillard JH (2004): Tissue signature characterisation of diffusion tensor abnormalities in cerebral gliomas. *Eur Radiol* 14, 1909-1917

Price SJ, Green HAL, Dean AF, Joseph J, Hutchinson PJ, JH Gillard (2011): Correlation of MR relative blood volume measurements with cellular density and proliferation in high-grade gliomas: an image-guided biopsy study. *Am J Neuroradiol* 32, 501-506

Raab P, Hattingen E, Franz K, Zanella FE, Lanfermann H (2010): Cerebral gliomas: diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences. *Radiology* 254, 876-881

Rajapakse JC, Giedd JN, Rumsey JM, Vaituzis AC, Hamburger SD, Rapoport JL (1996): Regional MRI measurements of the corpus callosum: a methodological and development study. *Brain Dev* 18, 379-388

Rieseberg S, Merboldt KD, Küntzel M, Frahm J (2005): Diffusion tensor imaging using partial Fourier STEAM MRI with projection onto convex subsets reconstruction. *Magn Reson Med* 54, 486-490.

Roberts TP, Liu F, Kassner A, Mori S, Guha A (2005): Fiber density index correlates with reduced fractional anisotropy in white matter of patients with glioblastoma. *Am J Neuroradiol* 26, 2183-2186

Saraswathy S, Crawford FW, Lamborn KR, Pirzkall A, Chang S, Cha S, Nelson SJ (2009): Evaluation of MR markers that predict survival in patients with newly diagnosed GBM prior to adjuvant therapy. *J Neurooncol* 91, 69-81

Scherer HJ (1938): Structural Development in Gliomas. *Am J Cancer* 34, 333-351

Scherer HJ (1940): The forms of growth in gliomas and their practical significance. *Brain* 63, 1-35

Schlüter M, Stieltjes B, Hahn HK, Rexilius J, Konrad-Verse O, Peitgen HO (2005): Detection of tumour infiltration in axonal fibre bundles using Diffusion Tensor Imaging. *Int J Med Robot* 1, 80-86

Sinha S, Bastin ME, Whittle IR, Wardlaw JM (2002): Diffusion tensor imaging of high-grade cerebral gliomas. *Am J Neuroradiol* 23, 520-527

Stadlbauer A, Ganslandt O, Buslei R, Hammen T, Gruber S, Moser E, Buchfelder M, Salomonowitz E, Nimsy C (2006): Gliomas: histopathologic evaluation of changes in directionality and magnitude of water diffusion at diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 240, 803-810

Stejskal EO, Tanner JE (1965): Spin diffusion measurements: spin-echo in the presence of a time dependent field gradient. *J Chem Phys* 42, 288–292

Stieltjes B, Schlüter M, Didinger B, Weber MA, Hahn HK, Parzer P, Rexilius J, Konrad-Verse O, Peitgen HO, Essig M (2006): Diffusion tensor imaging in primary brain tumors: reproducible quantitative analysis of corpus callosum infiltration and contralateral involvement using a probabilistic mixture model. *Neuroimage* 31, 531-542

Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, Chakravarti A (2007): Chemoradiotherapy in Malignant Glioma: Standard of Care and Future Directions. *J Neurooncol* 25, 4127-4136

Toh CH, Castillo M, Wong AMC, Wei KC, Wong HF, Ng SH, Wan YL (2008): Primary cerebral lymphoma and glioblastoma multiforme: differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion tensor imaging. *Am J Neuroradiol* 29, 471-475

Tsuchiya K, Fujikawa A, Nakajima M, Honya K (2005): Differentiation between solitary brain metastasis and high-grade glioma by diffusion tensor imaging. *Br J Radiol* 78, 533-537

Tysnes BB, Mahesparan R (2001): Biological mechanisms of glioma invasion and potential therapeutic targets. *J Neurooncol* 53, 129-147

Uyling HB, de Brabander JM (2002): Neuronal changes in normal human aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 49, 268-276

Wang S, Kim S, Chawla S, Wolf RL, Zhang WG, O'Rourke DM, Judy KD, Melhem ER, Poptani H (2009): Differentiation between glioblastomas and solitary brain metastases using diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 44, 653-660

Wang W, Steward CE, Desmond PM (2009): Diffusion Tensor Imaging in Glioblastoma Multiforme and Brain Metastases: The Role of  $p, q, L$ , and Fractional Anisotropy. *AJNR Am J Neuroradiol* 30, 203-208

Watanabe M, Tanaka R, Takeda N (1992): Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiol* 34, 463-469

Weis S, Kimbacher M, Wegner E (1993): Morphometric analysis of the corpus callosum using MR: correlation of measurements with aging in healthy individuals. *Am J Neuroradiol* 14, 637-645

Wieshmann UC, Clark CA, Symms MR, Franconi F, Barker GJ, Shorvon SD (1999): Reduced anisotropy of water diffusion in structural cerebral abnormalities demonstrated with diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging* 17, 1269-1274

Witelson SF (1989): Hand and sex differences in isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain* 112, 799-835

Zhang J, van Zijl PC, Laterra J, Salhotra A, Lal B, Mori S, Zhou J (2007): Unique patterns of diffusion directionality in rat brain tumors revealed by high-resolution diffusion tensor MRI. *Magn Reson Med* 58, 454-462

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007): Survival analysis: log rank test. *Dtsch Med Wochenschr* 132, e39-e41

Zlatescu MC, TehraniYazdi A, Sasaki H, Megyesi JF, Betensky RA, Louis DN, Cairncross JG (2001): Tumor localisation and growth pattern correlate with genetic signature in oligodendroglial neoplasms. *Cancer Res* 61, 6713-6715

## 7. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1      Transversalschnitt eines Glioblastoma multiforme in T2-gewichteter MR-Sequenz (Seite 8)
- Abb. 2      Beispiel einer ADC- und FA-Karte (S.12)
- Abb. 3      Übersicht über die 3D-Rekonstruktion von Nervenfaserverläufen mittels Fiber-tracking (S.13)
- Abb. 4      Axiale Ansicht einer kontrastmittelunterstützten T1-gewichteten MR-Sequenz bei einem Glioblastompatienten (S. 14)
- Abb. 5      Sagittale Seitansicht auf das Corpus callosum in T1-gewichteter MR-Sequenz (S. 19)
- Abb. 6      Sagittale Ansicht des Corpus callosum mit der von Hofer und Frahm vorgeschlagenen Einteilung in 5 Regionen (S. 20)
- Abb. 7      Beispiel für die Platzierung der ROIs in der weißen Substanz eines Gliompatienten (S. 26)
- Abb. 8      Corpus callosum im Sagittalschnitt (S. 27)
- Abb. 9      Darstellung der ROIs in der weißen Substanz der gesunden Kontrollprobanden (S. 28)
- Abb. 10     ADC im Tumorareal (S. 33)
- Abb. 11     ADC-Werte im Corpus callosum (S. 34)
- Abb. 12     ADC in der contralateralen tumorabhängigen Region (S. 36)
- Abb. 13     ADC-Werte in der contralateralen Großhirnhemisphäre (S. 37)
- Abb. 14     ADC im patienteninternen Vergleich (S. 38)
- Abb. 15     Übersicht FA-Werte im Tumorareal (S. 39)



- Abb. 16 Vergleich der rFA-Werte im Corpus callosum (S. 40)
- Abb. 17 rFA im Corpus callosum (S. 41)
- Abb. 18 Ergebnisse der FA-Werte in der tumorabhängigen Region (S. 43)
- Abb. 19 FA in der gesamten contralateralen Großhirnhemisphäre (S. 44)
- Abb. 20 Überlebenszeitkurve (S. 45)
- Abb. 21 Patientenbeispiel (S. 47)
- Abb. 22 Mögliche Ausbreitungswege maligner Gliome (S. 64)

## **8. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1	WHO-Einteilung astrozytärer Tumore (S. 16)
Tabelle 2	Tumorabhängige CC-Regionen (S. 32)
Tabelle 3	ADC im Tumorareal (S. 32)
Tabelle 4	ADC im Corpus callosum (S. 34)
Tabelle 5	ADC in der contralateralen Hemisphäre (S. 35)
Tabelle 6	Patienteninterner Vergleich des ADC im tumorgespiegelten Areal und in der gesamten contralaterale Hemisphäre (S. 37)
Tabelle 7	FA im Tumorareal/tumorkorrelierenden Areal (S. 38)
Tabelle 8	relative FA im Corpus callosum (S. 41)
Tabelle 9	FA in der contralateralen Hemisphäre (S. 42)

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. Knauth, der mir das Verfassen dieser Dissertation ermöglicht und mich bei der Durchführung unterstützt hat.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Kai Kallenberg für seine gute fachliche Supervision und Betreuung bedanken. Seine bisher geleisteten wissenschaftlichen Beiträge zusammen mit neuen Überlegungen und Erkenntnissen haben mir die Durchführung meiner Studie in dieser Form ermöglicht.

Dem gesamten Team der Forschungsgruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ der Abteilung kognitive Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen möchte ich für die Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei den MRT-Aufnahmen und der Datenerhebung danken. Mein besonderer Dank gilt dabei Ilona Pfahlert und Peter Dechent, welche mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.