

Aus der  
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Differenzierung von Rezidiv und Therapieansprechen mittels  
MR-Perfusion bei behandelten primären Hirntumoren**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Rabehl, Katharina Marie**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. C. Brendle

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Krumbholz

Tag der Disputation: 02.10.2023

Meiner Mutter und meinen Schwestern

# Inhaltsverzeichnis

<b><u>1</u></b>	<b><u>Einleitung.....</u></b>	<b><u>9</u></b>
1.1	Gliome - Allgemeines .....	9
1.1.1	Einteilung von Gliomen .....	9
1.1.2	Prognose von Gliomen.....	10
1.1.3	Therapie von Gliomen.....	11
1.2	Onkologische Bildgebung .....	13
1.2.1	Computertomografie (CT).....	13
1.2.2	Magnetresonanztomografie (MRT).....	15
1.2.3	MR-Perfusion .....	17
1.3	Bildgebende Diagnostik von Tumorrezidiven.....	19
1.3.1	Rezidive von Gliomen .....	19
1.3.2	Schwierigkeiten der Standarddiagnostik.....	20
1.4	Ziele und Fragestellung.....	23
<b><u>2</u></b>	<b><u>Methodik und Patienten.....</u></b>	<b><u>24</u></b>
2.1	Patientenauswahl: Ein- und Ausschlusskriterien .....	24
2.2	Erfassung der Patientendaten.....	26
2.3	Bildgebende Untersuchung.....	27
2.3.1	Akquisition und Rekonstruktion der DSC-MR-Datensätze.....	27
2.3.2	Auswertung der Bilddaten.....	29
2.4	Statistische Auswertung.....	30
2.4.1	Auswertung der Patienten- und Tumoreigenschaften.....	30
2.4.2	Bestimmung der Wahrscheinlichkeit von Tumorrezidiven in unterschiedlichen Gruppen.....	31
2.4.3	Überprüfung des Vorhersagewertes der Perfusion.....	32

### **3 Ergebnisse.....33**

3.1	Allgemeine Patienteneigenschaften.....	33
3.2	Dauer des Verlaufszeitraums.....	34
3.3	Allgemeine Tumoreigenschaften.....	36
3.4	Vorherige Therapien .....	39
3.5	Rezidivhäufigkeit im Kollektiv.....	40
3.6	Quantifizierung der DSC-Perfusion.....	44
3.7	Vorhersage von Tumorrezidiven anhand der DSC-Perfusion in der Gesamtpopulation.....	46
3.8	Vorhersage von Tumorrezidiven anhand der DSC-Perfusion in der Tumorgruppe Astrozytome mit IDH-Mutation .....	49
3.9	Vorhersage von Tumorrezidiven anhand der DSC-Perfusion in der Tumorgruppe Astrozytome mit IDH-Wildtyp .....	52
3.10	Vorhersage von Tumorrezidiven anhand der DSC-Perfusion in der Tumorgruppe Oligodendrogliome .....	55

### **4 Diskussion .....58**

4.1	Einfluss patientenassoziierter Faktoren auf die Rezidivhäufigkeit .....	58
4.2	Einfluss tumorassoziierter Faktoren auf die Rezidivhäufigkeit.....	59
4.3	Aussagekraft der DSC-Perfusion zur Differenzierung von therapie- assozierten Veränderungen und Tumorrezidiv .....	60
4.4	Limitationen der Studie .....	65
4.5	Ausblick.....	65

<b><u>5</u></b>	<b><u>Zusammenfassung .....</u></b>	<b><u>67</u></b>
<b><u>6</u></b>	<b><u>Literaturverzeichnis .....</u></b>	<b><u>69</u></b>
<b><u>7</u></b>	<b><u>Erklärung zum Eigenanteil .....</u></b>	<b><u>83</u></b>
<b><u>8</u></b>	<b><u>Veröffentlichung.....</u></b>	<b><u>84</u></b>
<b><u>9</u></b>	<b><u>Danksagung.....</u></b>	<b><u>85</u></b>
<b><u>10</u></b>	<b><u>Lebenslauf .....</u></b>	<b><u>86</u></b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1.1: Darstellung der Ausschlusskriterien im Patientenkollektiv. Grün: Ausschlusskriterien anhand des pathologischen Befunds; orange: Ausschlusskriterien anhand der Patientendaten; blau: Ausschlusskriterien anhand der MR-Perfusionsdaten. .....	25
Abb. 3.1.1: Altersverteilung im Patientenkollektiv.....	33
Abb. 3.1.2: Karnofsky-Index zum Untersuchungszeitpunkt.....	34
Abb. 3.2.1: Verlaufsdauer der Datenerhebungen aller Patienten.....	35
Abb. 3.2.2: Darstellung der Verlaufskontrollen zur Beurteilung des Rezidivaufkommens .....	36
Abb. 3.3.1: Verteilung der Histopathologie der Tumore nach Grading.....	37
Abb. 3.3.2: Lokalisation der Tumore linkshemisphärisch .....	38
Abb. 3.3.3: Lokalisation der Tumore rechtshemisphärisch.....	38
Abb. 3.5.1: Rezidivhäufigkeit bei Astrozytomen mit IDH-Mutation nach WHO-Grading .....	40
Abb. 3.5.2: Rezidivhäufigkeit bei Astrozytomen mit IDH-Wildtyp nach WHO-Grading.	41
Abb. 3.5.3: Rezidivhäufigkeit bei Oligodendrogliomen nach WHO-Grading .....	41
Abb. 3.5.4: Rezidivhäufigkeiten nach KPS .....	42
Abb. 3.5.5: Durchschnittliches Gewicht (kg) der Patienten nach Histopathologie.....	43
Abb. 3.5.6: Durchschnittliche Größe (m) der Patienten nach Histopathologie .....	43
Abb. 3.5.7: Durchschnittlicher BMI der Patienten nach Histopathologie .....	44
Abb. 3.7.1: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (1,69) des CBVmax mit einer AUC von 0,63 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapie-assoziierten Veränderungen in der Gesamtpopulation .....	46
Abb. 3.7.2: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,99) des CBVmean mit einer AUC von 0,63 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapie-assoziierten Veränderungen in der Gesamtpopulation .....	47
Abb. 3.7.3: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,23) des CBVmin mit einer AUC von 0,61 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapie-assoziierten Veränderungen in der Gesamtpopulation .....	47
Abb. 3.7.4: Vier-Felder-Tafel der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Tumorrezidiven in der Gesamtpopulation beim optimalen cut-off-Wert .....	48

Abb. 3.7.5: Diagnostische Performance der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Rezidiven in der Gesamtpopulation in der ROC-Analyse mit optimalem cut-off-Wert.....	48
Abb. 3.8.1: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (1,82) des CBVmax mit einer AUC von 0,67 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapieassoziierten Veränderungen bei Astrozytomen mit IDH-Mutation.....	49
Abb. 3.8.2: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,98) des CBVmean mit einer AUC von 0,74 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapieassoziierten Veränderungen bei Astrozytomen mit IDH-Mutation.....	50
Abb. 3.8.3: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,33) des CBVmin mit einer AUC von 0,79 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapieassoziierten Veränderungen bei Astrozytomen mit IDH-Mutation.....	50
Abb. 3.8.4: Vier-Felder-Tafel der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Tumorrezidiven bei Astrozytomen mit IDH-Mutation beim optimalen cut-off-Wert.....	51
Abb. 3.8.5: Diagnostische Performance der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Rezidiven bei Astrozytomen mit IDH-Mutation in der ROC-Analyse mit optimalem cut-off-Wert .....	51
Abb. 3.9.1: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (1,7) des CBVmax mit einer AUC von 0,75 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapieassoziierten Veränderungen bei Astrozytomen mit IDH-Wildtyp.....	52
Abb. 3.9.2: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,81) des CBVmean mit einer AUC von 0,73 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapieassoziierten Veränderungen bei Astrozytomen mit IDH-Wildtyp.....	53
Abb. 3.9.3: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,18) des CBVmin mit einer AUC von 0,67 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapieassoziierten Veränderungen bei Astrozytomen mit IDH-Wildtyp.....	53
Abb. 3.9.4: Vier-Felder-Tafel der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Tumorrezidiven bei Astrozytomen mit IDH-Wildtyp beim optimalen cut-off-Wert.....	54
Abb. 3.9.5: Diagnostische Performance der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Rezidiven bei Astrozytomen mit IDH-Wildtyp in der ROC-Analyse mit optimalem cut-off-Wert .....	54
Abb. 3.10.1: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (1,55) des CBVmax mit einer AUC von 0,66 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapieassoziierten Veränderungen bei Oligodendrogliomen.....	55

Abb. 3.10.2: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,81) des CBVmean mit einer AUC von 0,64 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapieassoziierten Veränderungen bei Oligodendrogliomen.....	56
Abb. 3.10.3: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,19) des CBVmin mit einer AUC von 0,51 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapieassoziierten Veränderungen bei Oligodendrogliomen.....	56
Abb. 3.10.4: Vier-Felder-Tafel der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Tumorrezidiven bei Oligodendrogliomen beim optimalen cut-off-Wert.....	57
Abb. 3.10.5: Diagnostische Performance der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Rezidiven bei Oligodendrogliomen in der ROC-Analyse mit optimalem cut-off-Wert.....	57
Abb. 4.3.1: Vergleich der Vorhersagewerte des CBV auf das Rezidivaufreten in unserer Studie mit anderen Studien: Patientenzahl, Tumorentität, CBV und idealer cut-off-Wert .....	64
Abb. 4.3.2: Vergleich der Vorhersagewerte des CBV auf das Rezidivaufreten in unserer Studie mit anderen Studien: Sensitivität, Spezifität und Accuracy .....	64

# 1 Einleitung

## 1.1 Gliome - Allgemeines

### 1.1.1 Einteilung von Gliomen

Gliome treten mit einer Häufigkeit von 5-10 pro 100.000 Einwohnern in Westeuropa auf (1). Sie bilden eine histologische Untergruppe der hirneigenen Tumore. Eine weitere Klassifikation innerhalb der Gliome anhand ihrer histologischen und molekularen Eigenschaften ermöglicht präzisere Aussagen zur Prognose des Erkrankungsverlaufs und eine spezifische Therapieplanung (2).

Seit 1979 wird das von der WHO eingeführte Graduierungssystem des histologischen Malignitätsgrades mit Grad I bis IV verwendet. Neben der ursprünglichen lichtmikroskopischen Diagnostik werden inzwischen zusätzlich molekulare Biomarker zu der Klassifizierung von Gliomen verwendet (3). Seit der WHO- Klassifikation von 2016 werden diese mit berücksichtigt und haben ebenfalls in der aktuellen Klassifikation von 2021 einen großen Stellenwert.

Von besonderer Bedeutung bei den in die Klassifikation implementierten molekularen Markern sind die 1p/19q-Kodeletion, die IDH-Mutation und die MGMT Methylierung.

Ist der IDH-Mutationsstatus und der 1p/19q- Status bestimmt, können die Tumore ergänzend zur Histologie einem astrozytären und oligodendroglialen Ursprung zugeordnet werden. Wenn sowohl eine IDH-Mutation als auch eine 1p/19q-Kodeletion (so genannter „loss of heterozygosity“) vorliegen, handelt es sich um ein Oligodendrogliom (4). Ohne IDH-Mutation liegt auch keine 1p/19q- Kodeletion vor (5). Bei Astrozytomen hat die IDH-Mutation eine prognostische Bedeutung, wobei eine IDH-Mutation mit einer besseren Überlebensrate als der IDH-Wildtyp einhergeht (6).

Nach der neuesten Version der WHO-Klassifikation von 2021 werden Astrozytome vom IDH-Wildtyp immer als Glioblastome WHO Grad IV definiert (7).

### 1.1.2 Prognose von Gliomen

Die Prognose von Gliomen ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Neben der Tumorentität selbst spielen auch der Allgemeinzustand und das Alter der Patienten eine wichtige Rolle (8). Einen weiteren maßgeblichen Einfluss auf die Prognose haben das Ansprechen der Therapie und das Resektionsausmaß (8). Günstige patienten-assoziierte prognostische Faktoren sind niedriges Alter, fehlende neurologische Defizite und ein hoher KPS (Karnofsky Performance Scale) als Maß des Allgemeinzustandes des Patienten (9-11).

Die tumor-assoziierte Prognose ist maßgeblich von den pathologischen Eigenschaften der Gliome, also der WHO-Klassifizierung, abhängig (s. Kapitel 1.1).

Oligodendrogliome mit der für sie charakteristischen 1p/19q-Kodeletion sprechen meist gut auf Chemo- und Radiotherapie an und haben eine gute Prognose (5). Ebenfalls eine günstigere Prognose wird bei Astrozytomen mit vorhandenen IDH-Mutationen beobachtet. Insbesondere die IDH1-R132H Mutation lässt auf eine bessere Prognose schließen (12).

Weitere molekulare Eigenschaften sind zwar derzeit nicht in der WHO-Klassifikation implementiert, können aber bei bestimmten Tumorentitäten zusätzlich die Prognose beeinflussen. So hat die MGMT-Methylierung eine prognostisch günstige Wirkung auf den Krankheitsverlauf bei IDH-Wildtyp-Glioblastomen, da sie ein Hinweis auf ein gutes Ansprechen der Temozolomid-Therapie ist. Kessler et al. stellen jedoch dar, dass die MGMT-Methylierung nicht den prognostischen Wert anderer molekularer Marker aufweist (13).

Mutationen im TERT (telomerase reverse transcriptase) - Promoter sind bei gleichem Grading, gleicher IDH-Mutation und gleicher MGMT-Methylierung ein Hinweis auf eine ungünstigere Prognose mit einer erhöhten Rezidiv-Neigung (14, 15). Die CDKN2A-Deletion (Cyclin dependent kinase inhibitor 2A) und der Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen im Blut (CTC = circulating tumor cells) sind neu beschriebene ungünstige Prognosemarker (16-18).

Als makroskopische Eigenschaften sprechen ein kleiner Tumordurchmesser und fehlendes Überschreiten der Mittellinie für eine günstigere Prognose (19).

### 1.1.3 Therapie von Gliomen

Die Therapie basiert auf einem multimodalen Konzept abhängig von der Tumor-Klassifizierung, Tumor-Morphologie und von patienten-assoziierten Eigenschaften wie Allgemeinzustand und Alter (20).

Die Tumorresektion dient der Diagnostik, der Zytoreduktion sowie der Entlastung des Hirndrucks und hat einen großen Einfluss auf die weitere Prognose (21, 22). Jedoch können eine ungünstige Tumor-Lokalisation, ein ausgedehntes Wachstum oder die Nähe zu gesunder Hirnsubstanz mit funktioneller Bedeutung eine Komplettresektion erschweren oder sogar Kontraindikationen für eine operative Tumorentfernung sein (23, 24).

Die Strahlentherapie ist - alleine oder in Kombination mit der Chemotherapie - ein wesentlicher Teil der adjuvanten Behandlung, insbesondere von höhergradigen Gliomen (25). Sie sollte so früh wie möglich nach der Resektion und Abschluss der Wundheilung erfolgen (26). Meist beginnt die Radiotherapie zwei bis vier Wochen nach der Operation (27). Bei älteren Patienten mit Glioblastomen ist laut Seystahl die molekulare Diagnostik (insbesondere der MGMT-Status) ausschlaggebend für die Entscheidung, ob eine alleinige Chemo- oder Radiotherapie durchgeführt wird (28). Gerade die Radiotherapie bietet bei älteren Patienten mit Glioblastomen eine bessere Überlebensrate bei guter Lebensqualität im Vergleich zu Patienten ohne Behandlung (29).

Die Wahl der Chemotherapie ist insbesondere von der molekularen Diagnostik abhängig. Temozolomid ist das Standard-Chemotherapeutikum bei astrozytären Tumoren und meist gut verträglich (30, 31). Bei höhergradigen Oligodendrogliomen erfolgt alternativ eine Chemotherapie mit PCV (Procarbazin, CCNU, Vincristin).

Mehrere innovative Ansätze für die adjuvante Therapie von Gliomen befinden sich derzeit in der klinischen Erprobung bzw. werden bei Versagen der Standardtherapien angewendet.

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der den endothelialen Wachstumsfaktor VEGF und dadurch die Angiogenese hemmt. Es kommt insbesondere bei der Behandlung von Tumorrezidiven zum Einsatz (32, 33).

Bei der Immuntherapie werden häufig Immun-Checkpoint-Inhibitoren verabreicht. Es handelt sich dabei um monoklonale Antikörper, die zu einer Verstärkung der Immunantwort gegen Tumorzellen führen. Ein Beispiel für diese Gruppe ist Nivolumab, das an den PD-1-Rezeptor („programmed-cell-death“) der T-Zellen bindet, diesen hemmt und dadurch die Aktivität des Immunsystems gegen die Tumorzellen steigert (34). Ebenfalls zum Einsatz in der Immuntherapie kommen genetisch modifizierte Viren, die eine Immunantwort gegen Tumorzellen auslösen oder auch direkt zytotoxisch auf die Tumorzellen wirken (35, 36). Eine weitere Möglichkeit in der Immuntherapie bieten die Proteinkinasehemmer, z.B. der Thyrosinkinaseinhibitor Levantinib oder mTOR-Inhibitoren als Vertreter der Serin/ Threoninkinase-Hemmer (37-39). Vakzinierungen mit tumor-assoziierten oder -spezifischen Antigenen stellen einen experimentellen Therapieansatz dar (40, 41). Auch wenn die Immuntherapie bisher noch nicht als Standardtherapie eingesetzt wird, könnte sie durch die Auswahl von möglichst spezifischen Antigenen eine erfolgreiche Tumorbehandlung bei geringerer Toxizität ermöglichen und in Zukunft einen höheren Stellenwert in der Behandlung von Gliomen einnehmen (42, 43).

## **1.2 Onkologische Bildgebung**

Bildgebende Verfahren sind ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik von Hirntumoren. Die Bildgebung ermöglicht erste Hinweise auf die Tumorentität bzw. die Abgrenzung zu Differenzialdiagnosen. Anhand der Lokalisation der Läsion in der Bildgebung kann die weitere Therapieplanung wie zum Beispiel das Vorgehen bei einer Biopsieentnahme oder Resektion erfolgen. Neben klinischer Beurteilung und histologischer Abklärung sollte daher bei Verdacht auf intrakranielle Neoplasien immer eine bildgebende Untersuchung mittels CT oder MRT erfolgen, welche im Folgenden näher betrachtet werden.

### **1.2.1 Computertomografie (CT)**

Bei der Computertomografie (CT) wird die Abschwächung von rotierenden Röntgenstrahl-Bündeln durch das durchdrungene Gewebe gemessen. Bei den aktuell verwendeten Geräten der 3. und 4. Generation werden um den Patienten rotierende Röntgenröhren verwendet (44). Aus den Absorptionswerten aus mehreren Projektionen während der Rotation werden anschließend die Schwächungswerte in einzelnen Voxeln errechnet, was eine überlagerungsfreie Darstellung ermöglicht. Die Breite des Röntgenstrahls entspricht der gewünschten Schichtdicke. Durch kontinuierlichen Tischvorschub während der Untersuchung kann eine beliebig große Körperregion untersucht werden.

Die Dichte des durchdrungenen Gewebes wird in Hounsfield-Einheiten (HE) angegeben. Die Skala reicht von -1000 HE bis 3000 HE, die Dichte von Wasser ist als 0 HE definiert (45). Die Darstellung der HE erfolgt in Grauwerten, die durch eine entsprechende Fensterung der Grauwertabstufung auf eine optimale Beurteilbarkeit von Weichteilen bzw. von Knochen angepasst wird.

Die Bildrekonstruktion aus den gewonnenen Daten erfolgt mittels gefilterter Rückprojektion bzw. iterativer Rekonstruktion. Bei der gefilterten Rückprojektion wird die Schwächung der Röntgenstrahlung jeder Projektion zurückgerechnet, deren Überlagerung das Schichtbild ergibt. Die iterative Rekonstruktion ermöglicht Dosisersparungen, indem erst ein Rohbild nach gefilterter Rückprojektion entsteht, das dann mit den Rohdaten verglichen wird, um daraus

das Korrekturbild zu entwickeln. Durch diese Technik kann auch das Rauschen minimiert werden (46-48).

Die Verwendung von Kontrastmitteln ermöglicht durch eine Anreicherung in Arealen mit gestörter Blut-Hirn-Schranke eine bessere Darstellung pathologischer Strukturen wie Tumoren oder entzündlicher Läsionen, erfordert jedoch zuvor die Überprüfung des Kreatinin-Wertes und der Schilddrüsenwerte im Labor zum Ausschluss von Komplikationen. Neuere Studien (49) ergaben, dass das Ausmaß der kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung bisher überschätzt wurde. Da in der Studie auch bei vorhandener Nierenschädigung kaum eine Verschlechterung der Nierenfunktion durch Kontrastmittel nachgewiesen werden konnte, wird empfohlen, die Kontrastmittelgabe nicht zu meiden, wenn man dadurch einen diagnostischen Vorteil erreicht. Entstehung einer jodinduzierten Schilddrüsendysfunktion bei erniedrigtem TSH-Wert kann durch die prophylaktische Gabe von Perchlorat vermieden werden (50, 51).

Durch die vergleichsweise zeitsparende Untersuchung bei hohem Informationsgehalt ist die CT ein bildgebendes Verfahren, das häufig in der Notfalldiagnostik zum Einsatz kommt. Aufgrund der guten Darstellung akuter Blutungen wird es auch zur postoperativen Diagnostik nach Hirntumorresektion verwendet. (52, 53).

Die Detailauflösung der CT ist abhängig von Rotationszeit, Schichtdicke, Dosis und dem technischen Stand des Gerätes. Limitiert wird sie durch Artefakte, deren Ursachen Bewegungen des Patienten, große Dichteunterschiede von benachbartem Gewebe oder strahlendichte Fremdkörper sein können (45).

Ein besonderes Risiko der CT liegt in der Strahlenexposition, bei der im Kopfbereich insbesondere die Strahlensensibilität der Augenlinse beachtet werden muss und die eine strenge Indikationsstellung bei Schwangeren erfordert. Eine Reduktion der Strahlendosis kann unter anderem durch die Anpassung der Röhrenspannung und der Belichtungszeit an den Körperdurchmesser sowie die oben genannte iterative Rekonstruktion erreicht werden (54, 55).

Zudem besteht herstellerseitig eine Vielzahl von Planungs- und Nachbearbeitungsmöglichkeiten bei CT-Untersuchungen, um die Strahlenexposition weiter zu minimieren.

### **1.2.2 Magnetresonanztomografie (MRT)**

Die MRT ist die Technik der Wahl für die Diagnostik und Verlaufsuntersuchung von Hirntumoren. Zur Bildgebung macht man sich den Eigendrehimpuls (spin) der Wasserstoff-Protonen zu Nutze, die im gesamten Körper im Ruhezustand einem ungeordneten Magnetfeld entsprechen. Sie werden statischen und dynamischen äußeren Magnetfeldern ausgesetzt, sodass sich die Dipole der Wasserstoff-Protonen entlang der Feldlinien des Magnetfeldes ausrichten und sich in einem angeregten Zustand befinden (56, 57).

Bei Abschaltung des Impulses kehren die angeregten Spins in ihren Grundzustand zurück (Relaxation der Protonen), die Energiedifferenz wird an das umgebende Gewebe abgegeben. Dieser abgegebene magnetische Impuls kann für die Bildgebung gemessen werden. Der Impuls ist jedoch erst nach mehrfacher Anregung messbar (58). Die Zeit zwischen zwei Anregungen nennt man Repititionszeit (TR), die Echozeit beschreibt die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme (TE)(59). Diese Werte beeinflussen die Gewebekontraste. Die T1-Relaxationszeit beschreibt, wie schnell das Gewebe wieder erregbar ist und die T2-Relaxationszeit steht für die Länge des Signals. In einer T1-gewichteten Sequenz mit kurzer TR und kurzer TE erscheinen Flüssigkeiten wie Blut oder Liquor dunkel (hypointens), Tumore stellen sich meist ebenfalls hypointens dar. Fett und Gewebe mit hohem Proteingehalt sind hell (hyperintens). Die T2-gewichtete Sequenz mit längerer TR und TE lässt Flüssigkeiten wie Liquor oder Ödeme sowie üblicherweise Tumore hyperintens erscheinen, da sie die Transversalmagnetisierung lange aufrecht erhalten (60, 61). Die unterschiedliche Darstellung der Gewebe entsteht durch gewebespezifisch unterschiedliche Relaxationszeiten.

Durch die Signalunterdrückung bestimmter Gewebe lassen sich angrenzende Strukturen besser beurteilen. Die FLAIR-Sequenz (Fluid-attenuated-inversion-recovery-Sequenz) ist in der Bildgebung des Gehirns eine der wichtigsten

Sequenzen. Durch die Signalunterdrückung freier Flüssigkeiten (beispielsweise Liquor) bei im übrigen T2-gewichteten Messparametern sind Pathologien im Gehirn besonders gut abgrenzbar (56).

Durch die Anwendung von Kontrastmittel wird der T1-Kontrast in Gefäßen und Arealen mit gestörter Blut-Hirn-Schranke erhöht. Für die Hirntumor bildgebung ist eine Kontrastmittelgabe bei MRT-Untersuchungen hilfreich, da insbesondere höhergradige Hirntumore eine gestörte Blut-Hirn-Schranke aufweisen und damit Kontrastmittel aufnehmen (62). Besonders klinisch bewährt hat sich die Verwendung von Kontrastmitteln auf Gadoliniumbasis (GBCA), die durch ihr hohes magnetisches Moment und ihre Stabilität gut geeignet sind (63).

Die Risiken bei der Verwendung von GBCA sind sehr gering mit Raten akuter unerwünschter Reaktionen - wie beispielsweise Kopfschmerzen, Übelkeit oder Schwindelgefühl - von 0,07-2,4 % (64). Auch das Risiko einer nephrogenen systemischen Fibrose, das früher in Zusammenhang mit GBCA gebracht wurde, wird in neueren Studien mit moderneren Kontrastmitteln als sehr gering eingeschätzt (65, 66). Neuere Forschungen zeigen, dass sich Gadolinium im Gehirn nach mehrmals wiederholter Kontrastmittelgabe ablagern kann, eine klinische Signifikanz konnte bisher nicht nachgewiesen werden (67). Eine Studie an Ratten wies bis zu 12 Monate nach Verabreichung von GBCA Ablagerungen nach (68).

Der Vorteil der MRT-Aufnahme ist die fehlende Strahlenbelastung. Durch den höheren Weichteilkontrast ist sie zudem in der Tumor-Diagnostik der CT überlegen (61).

Bildartefakte entstehen in der MRT durch Bewegung des Patienten oder durch die Pulsationen großer Blutgefäße, an Grenzflächen unterschiedlicher Gewebe sowie durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten. Weitere Gründe für Artefakte sind metallische Gegenstände und Aliasing-Effekte. Letztere beschreiben Artefakte durch ein Messfeld (FOV), das kleiner als der untersuchte Körperteil ist, sodass Anteile außerhalb des FOV auf das Bild projiziert werden (69, 70).

Relative Kontraindikationen für die MRT-Bildgebung sind aufgrund des Magnetfeldes Herzschrittmacher, bestimmte Metallimplantate und

ferromagnetische Fremdkörper. Allerdings kommen inzwischen in den meisten Fällen nichtmagnetische Materialien zum Einsatz, sodass diese Implantate einschließlich der Herzschrittmacher unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen keine absolute Kontraindikation mehr darstellen (71).

Durch die gute Detailauflösung, die fehlende Strahlenbelastung und die gute Differenzierung von Weichteilen ist die MRT ein weit verbreitetes bildgebendes Verfahren. Allerdings ist aufgrund der langen Untersuchungsdauer eine gute Patientencompliance notwendig, die etwa durch bestehende Platzangst beeinträchtigt werden kann (72). Zur Darstellung von Knochen und Kalk ist die MRT weniger gut geeignet, dafür sollten andere Verfahren wie zum Beispiel die CT gewählt werden.

### **1.2.3 MR-Perfusion**

In einer herkömmlichen kontrastmittelgestützten MR-Aufnahme ist die Kontrastmittelaufnahme von Tumoren nur ein unspezifischer Hinweis auf eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke. Es können keine Aussagen über die Vaskularität oder die Angiogenese des Gewebes getroffen werden (73). Dies ist mithilfe einer MR-Perfusionsmessung möglich.

Bei der MR-Perfusion wird mittels schnell aufeinander folgender MR-Sequenzen die Passage eines intravenös injizierten Kontrastmittel-Bolus durch das zerebrovaskuläre System anhand von Signaländerungen verfolgt. Dabei wird bei der am weitesten verbreiteten Technik DSC (Dynamic Susceptibility Contrast) die paramagnetische Wirkung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln genutzt, die neben dem primär dominanten T1-Effekt unmittelbar um die Gefäße zu einer Verkürzung der T2\*-Relaxationszeit und somit zu einem Signalabfall in einem stark vaskularisierten Gewebavolumen führt (74).

Durch die Gabe eines Kontrastmittelpräbolus wird eine Verfälschung der Perfusionsmessung durch eine Extravasation von Kontrastmittel bei gestörter Blut-Hirn-Schranke (sog. Leakage) verhindert. Der Präbolus nimmt diesen störenden Effekt vorweg bzw. er wird herausgerechnet und tritt nicht während der eigentlichen Perfusionsmessung auf.

Mittels DSC-MR-Aufnahmen können verschiedene Perfusionsparameter bestimmt werden. Diese quantitativen Parameter sind zwar in der Nachverarbeitung der Perfusions-Daten komplizierter in der Berechnung, haben jedoch den Vorteil, dass sie die Kontrastmittelkonzentration im Gewebe mit berücksichtigen und eine bessere Vergleichbarkeit der Daten erlauben (75, 76). Durch die MR-Perfusion können beispielsweise das regionale zerebrale Blutvolumen (rCBV), der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) und die durchschnittliche Passagezeit des Kontrastmittels (die mittlere Transitzeit, MTT) bestimmt werden. Zur standardisierten Quantifizierung der Durchblutung von Hirntumoren wird das rCBV verwendet. Bei der rCBV-Berechnung von Hirntumoren werden die lokal gemessenen Werte in Relation zu Werten der kontralateralen Hemisphäre gesetzt, man spricht dann von dem relativen regionalen zerebralen Blutvolumen (77).

Die Aussagekraft der Perfusionswerte wird beeinflusst von der gewählten MR-Sequenz, der Dosierung des Kontrastmittels und den anschließenden Verfahren zur Nachbearbeitung und Auswertung der Daten. Insbesondere die Kontrastmitteldosis beeinflusst die Signalveränderung und somit die berechneten Parameter maßgeblich, dabei führt eine höhere Dosis zu einer erhöhten Sensitivität für Veränderungen. Außerdem nimmt die Zeitspanne zwischen Injektion und MR-Messung Einfluss auf die Perfusionswerte, da mit der Zeit die Kontrastmittel-Anreicherung im Gewebe zunimmt (78). Deshalb gibt es Empfehlungen für eine standardisierte Messung der DSC-MR-Perfusion (79).

Da die vaskuläre Proliferation ein wichtiges Kriterium für das Grading von Gliomen ist (s. Kapitel 1.1.1.), hat durch die erhöhte Gefäßdichte das rCBV eine hohe diagnostische Bedeutung für die Beurteilung des Malignitätsgrades. Die MR-Perfusion erleichtert die Differenzierung von hoch-/niedriggradigen Tumoren sowie den Nachweis anaplastischer Tumorregionen in ansonsten eher niedriggradigen Tumoren (80).

Eine vorhandene Störung der Blut-Hirn-Schranke kann mit Schwierigkeiten bei der Berechnung der Perfusionswerte einhergehen, da die zusätzlichen T1-Effekte dazu führen, dass der rCBV falsch zu niedrig berechnet wird (81).

Bei erstdiagnostizierten Hirntumoren empfiehlt es sich, eine Biopsie vom aggressivsten Tumorareal zu entnehmen. Die Durchführung einer MR-Perfusion zur Biopsieplanung kann hierfür hilfreich sein, indem das Tumorareal mit dem höchsten rCBV und damit der höchsten Angiogenese für die Biopsie ausgewählt werden kann, was häufig ein besonders aggressives Tumorareal widerspiegelt (82). Des Weiteren gibt die MR-Perfusion neben anderen MR-Sequenzen diagnostische Hinweise zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen wie beispielsweise Abszessen (83).

Zukünftig ist eine noch weitergehende Standardisierung zur Auswertung der Perfusionsdaten anzustreben, um Daten von verschiedenen Instituten vergleichen zu können. Die MR-Perfusion zeigt viele Möglichkeiten auf, um die Tumor-Diagnostik in Zukunft zu optimieren und zu präzisieren. Dafür ist es aber erforderlich, dass die Standards für die Messung und Verarbeitung der Bilddaten verbessert werden.

### **1.3 Bildgebende Diagnostik von Tumorrezidiven**

#### **1.3.1 Rezidive von Gliomen**

Insbesondere hochgradige Gliome sind assoziiert mit einer geringen Überlebensrate, was unter anderem mit dem häufigen Auftreten von Rezidiven zusammenhängt. Studien ergaben, dass im Fall von Glioblastomen das mediane Gesamtüberleben (overall survival = OS) bei einem Tumorrezidiv im Durchschnitt 5-7 Monate beträgt, während das OS bei der Primärdiagnostik im Schnitt bei 15 Monaten liegt (84).

Trotz Behandlung der Primärerkrankung mit maximal möglicher Resektion und Radio-Chemotherapie können Rezidive auftreten, wobei insbesondere Glioblastome ein sehr hohes Rezidivrisiko von 90% aufweisen (85, 86). Ein Grund dafür ist, dass Tumorzellen durch das infiltrierende Wachstum invasiv das umliegende Gewebe durchdringen, das Ausmaß der Infiltration jedoch schwer nachzuweisen ist und umgebendes Gewebe aufgrund der funktionellen Bedeutung möglichst geschont werden muss (87).

Die verbleibenden Tumorzellen nach Resektion, Radio- und Chemotherapie bilden Populationen resistenter Tumorzellen, was eine Therapie des Rezidivs erheblich erschwert (88). Da es in den Leitlinien bisher kein standardisiertes Behandlungsschema für Rezidive gibt, müssen die Therapieentscheidungen für Rezidiv-Behandlungen individuell getroffen werden.

Die meisten Rezidive entstehen im Umkreis von 2-3 cm um den ursprünglichen Tumor. Das Rezidiv wird meist 32-36 Wochen nach der Primärbehandlung diagnostiziert (89, 90). Durch die räumlich nahe Lage zu der ursprünglichen Resektionsstelle ist der operative Zugang zwar vereinfacht, oft hat sich beim Auftreten eines Rezidivs jedoch der klinische Zustand des Patienten so verschlechtert, dass ein erneuter operativer Eingriff nicht durchgeführt werden kann (91). Die Aussagen über die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach operativer Rezidiv-Resektion sind je nach Studie verschieden, sodass zum jetzigen Zeitpunkt keine allgemeingültige Aussage über ein mögliches operatives Vorgehen zu treffen ist. Laut Stöckelmaier et al. wurde eine deutliche Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach der dritten Rezidivoperation festgestellt (84). Suchorska et al. berichten hingegen von einer erhöhten Lebensqualität nach vollständiger Rezidiv-Resektion (92). Alternativ stehen bei Tumorrezidiven Chemotherapeutika oder Immuntherapien als second-line Ansatz zur Verfügung.

Um Rezidive möglichst frühzeitig zu erkennen und die Behandlung entsprechend anzupassen, empfiehlt die Arbeitsgruppe RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) Nachsorgeuntersuchungen zum Ausschluss von Rezidiven mittels MRT. Die damit verbundenen Schwierigkeiten werden im folgenden Kapitel beleuchtet.

### **1.3.2 Schwierigkeiten der Standarddiagnostik**

Zur Beurteilung des Therapieansprechens haben sich in der Standarddiagnostik die RANO-Kriterien etabliert. Die Kriterien lassen sich klinisch einfach anwenden. Dabei wird die Veränderung der Größenausdehnung der Tumore zur Einteilung

in eine von vier Kategorien (vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung und fortschreitende Erkrankung) genutzt (93).

Die Limitationen der RANO-Kriterien liegen darin, dass durch die Messungen nur eine Annäherung des tatsächlichen Tumolvolumens dargestellt werden kann, was durch unregelmäßig geformte Tumoren noch erschwert wird. Das Wachstum von Tumoren mit zystischer Komponente kann in den Kriterien nicht gut erfasst werden (94). Außerdem kann anhand der RANO-Kriterien eine Progression innerhalb der ersten 12 Wochen nur dann angenommen werden, wenn sie histologisch gesichert ist oder im nicht-bestrahlten Areal vorkommt (95). In allen anderen Fällen kann erst durch weitere Untersuchungen im Verlauf das Vorhandensein eines Tumorprogresses bewiesen oder widerlegt werden, was jedoch für die weitere Therapie einen Zeitverlust darstellt.

Im Anschluss an eine erfolgte adjuvante Gliom-Therapie kann sich Hirngewebe in den bildgebenden Untersuchungen aufgrund entzündlicher und reparativer Vorgänge verändert darstellen. Diese Veränderungen können zu Verwechslungen mit Tumorrezidiven führen. Eine Pseudoprogession bezeichnet eine kontrastmittelaufnehmende Läsion als Folge der adjuvanten Therapie (96) und stellt peritumorales entzündliches Gewebe dar, das infolge einer Operation oder Bestrahlung auftritt. Sie beschreibt eine Zunahme der Kontrastmittelanreicherung ohne Hinweis auf tumoröses Geschehen und tritt innerhalb der ersten drei bis maximal sechs Monate nach der Strahlentherapie auf, meist jedoch innerhalb von 12 Wochen nach Therapieabschluss (97, 98). Das Phänomen der Pseudoprogession tritt bei 20% der Patienten mit malignem Gliom auf (86, 99).

Radionekrosen beschreiben eine schwere lokale Gewebsschädigung nach Therapie, die durch lokale Nekrose und fibröses Gewebe hervorgerufen wird und mit vaskulären Anomalien einhergeht (100). Sie treten sechs Monate bis mehrere Jahre nach der Strahlentherapie auf und kommen mit einer Inzidenz von 5-40% vor (101).

Ursachen dieser Gewebeeränderungen sind eine vorübergehende Vasodilatation und gegebenenfalls eine Schädigung der Gefäßendothelien, die

zu zytotoxischen und vasogenen Ödemen führen (100). Die Ausschüttung des Zytokins TNF- $\alpha$  im Rahmen der Strahlentherapie kann durch Regulierung weiterer Zytokine die Apoptose von Endothelzellen und damit wiederum eine Schrankenstörung hervorrufen (102).

In der aktuellen AWMF-Leitlinie für Gliomtherapie von 2021 wird die MRT als Mittel der Wahl für die Verlaufskontrollen beschrieben. Bei einer Zunahme der Kontrastmittelaufnahme im Tumorareal soll in den ersten 12 Wochen im Anschluss an die Therapie von einer Pseudoprogression ausgegangen werden und der Befund nach 4-8 Wochen bildgebend reevaluiert werden (103). Da sich Pseudoprogessionen spontan zurückbilden, kann in der anschließenden Diagnostik beurteilt werden, ob es sich bei den bildgebenden Veränderungen um ein Rezidiv gehandelt hat oder nicht.

Das Auftreten von therapie-assoziierten Veränderungen ist sowohl von tumorassoziierten Eigenschaften als auch von Therapiebedingungen abhängig. Es wurde beobachtet, dass eine vorhandene IDH-Mutation sowie die MGMT-Methylierung mit einem erhöhtem Auftreten von Pseudoprogression in Verbindung gebracht werden können (88). Nach Lawrence et al. steigt die Inzidenz einer Radionekrose bei einer konventionellen Fraktionierung der Strahlentherapie von 5% nach 72 Gy auf 10% nach 90 Gy (104). Auch nach operativer Resektion kann sich in der MRT am Resektionsrand eine Schrankenstörung zeigen, die einen Resttumoranteil vortäuschen kann, obwohl es sich um subakute Blutungen oder reaktive Veränderungen an den Resektionsrändern handelt (105, 106).

Das Risiko bei Vorhandensein einer bildgebenden Pseudoprogression ist, dass eine wirksame Therapie unter Annahme eines Nichtansprechens beendet wird, gegebenenfalls sogar eine erneute Resektion durchgeführt wird oder der Patient an klinischen Studien teilnimmt, in denen der Rückgang der Pseudoprogression fälschlicherweise als Therapieerfolg interpretiert wird (107).

Eine weitere Fehlerquelle bei der Beurteilung des Therapieansprechens ist der sogenannte Pseudoregress. Dieser führt zur Annahme eines Therapieerfolgs nach einer antiangiogenetischen Therapie durch schnelle Abnahme der

Kontrastmittel-Anreicherung innerhalb des Tumor-Areals, was aber keine tatsächliche Reduktion des Tumors widerspiegelt (108).

Um eine zeitnahe und präzise Differenzierung zwischen therapie-assoziierten Veränderungen und Rezidiv zu ermöglichen, müssen die bisherigen Standards möglichst um innovative bildgebende Techniken erweitert werden, um eine präzisere Diagnostik und eine zielgerichtete Therapie zu ermöglichen.

#### **1.4 Ziele und Fragestellung**

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der DSC-MR-Perfusion als bildgebende Methode, um therapie-assoziierte Veränderungen von Gliom-Rezidiven zu unterscheiden.

Wie in Kapitel 1.3.2. erwähnt, ist die Aussagekraft der empfohlenen Standard-Diagnostik hier limitiert. Bei dem empfohlenen beobachtenden Vorgehen mit Verlaufskontrolle in unklaren Fällen kann es möglicherweise in der Zwischenzeit zu einer weiteren Ausdehnung des Rezidivs aufgrund unzureichender diagnostischer Mittel kommen. Erstrebenswert ist also ein bildgebendes Verfahren, das trotz zuvor erfolgter Therapie eine zuverlässige Aussage über das Vorhandensein eines Rezidivs ermöglicht.

Anhand der Chancen, die die MR-Perfusion in der Diagnostik bietet (s. Kapitel 1.2.3) scheint es ein für diese Fragestellung geeignetes bildgebendes Verfahren zu sein. In mehreren Studien wurde bereits die diagnostische Aussagekraft in der Unterscheidung von therapie-assoziierte Veränderung und Tumorrezidiv mittels MR-Perfusion belegt (109, 110).

In dieser Studie wird die Vorhersagekraft der Perfusion auf die Rezidivhäufigkeiten der drei Tumorgruppen Astrozytome mit IDH-Wildtyp, IDH-mutierte Astrozytome und Oligodendrogliome separat beurteilt, um die primär unterschiedliche Perfusion der Tumorgewebe zu berücksichtigen.

Dabei werden patienten- und tumorassoziierte Merkmale sowie die Art der Vortherapie daraufhin untersucht, ob sie Einfluss auf die Gewebedurchblutung und somit auf das Ergebnis der MR-Perfusion nehmen.

## **2 Methodik und Patienten**

### **2.1 Patientenauswahl: Ein- und Ausschlusskriterien**

Für diese retrospektive Beobachtungsstudie wurden kontinuierlich Patienten mit Verlaufskontrollen von Gliomen mittels MRT-Untersuchungen eingeschlossen, die eine 18F-FET PET-MRT-Untersuchung zwischen August 2015 und Juli 2017 in der Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen erhielten. 18F-FET-PET-MRT-Untersuchungen werden in unserer Abteilung standardmäßig zur Verlaufskontrolle von therapierten und über einen längeren Zeitraum bekannten Gliomen eingesetzt und werden immer mit einer DSC-MR-Perfusion akquiriert. Eingeschlossen wurden Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt mindestens 18 Jahre alt waren und die die histologische Diagnose eines diffusen Glioms einschließlich Bestimmung der molekularen Marker (s.u.) erhalten hatten. Vollständig vorhandene DSC-MR-Perfusionsdaten waren ebenfalls ein Einschlusskriterium. Patienten mit MRT-Untersuchungen bei Verdacht auf Hirntumor oder zur weiteren Abklärung erstmals entdeckter unklarer Läsionen im Gehirn wurden nicht eingeschlossen.

Die Studiengruppe umfasste ursprünglich 114 Patienten. Ausgeschlossen wurden insgesamt 42 Patienten aufgrund von fehlender histologischer Diagnostik oder fehlender Bestimmung der molekularen Marker, unklarer histologischer Zuordnung des Tumors oder der histologischen Diagnose einer anderen Tumorentität.

Weitere Ausschlusskriterien waren ein unzureichendes Follow-up, fehlerhafte oder fehlende Perfusionsdaten sowie Doppelnennungen der Patienten. Ein Flowchart zum Patienteneinschluss ist in Abb. 2.1.1 dargestellt.

Es erfolgte eine Aufklärung und eine schriftliche Einwilligung aller Patienten für die wissenschaftliche Auswertung der Daten. Die Studie wurde von der Ethikkommission des UKT genehmigt (Projektnummer 359/2017BO2) und folgt den Grundsätzen der Deklaration Helsinki von 1964.

Die Patientendaten wurden zur Auswertung pseudonymisiert verarbeitet. Alle Untersuchungen, die im Rahmen dieser Studie durchgeführt wurden, waren klinisch indiziert, somit ist diese Studie eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie.

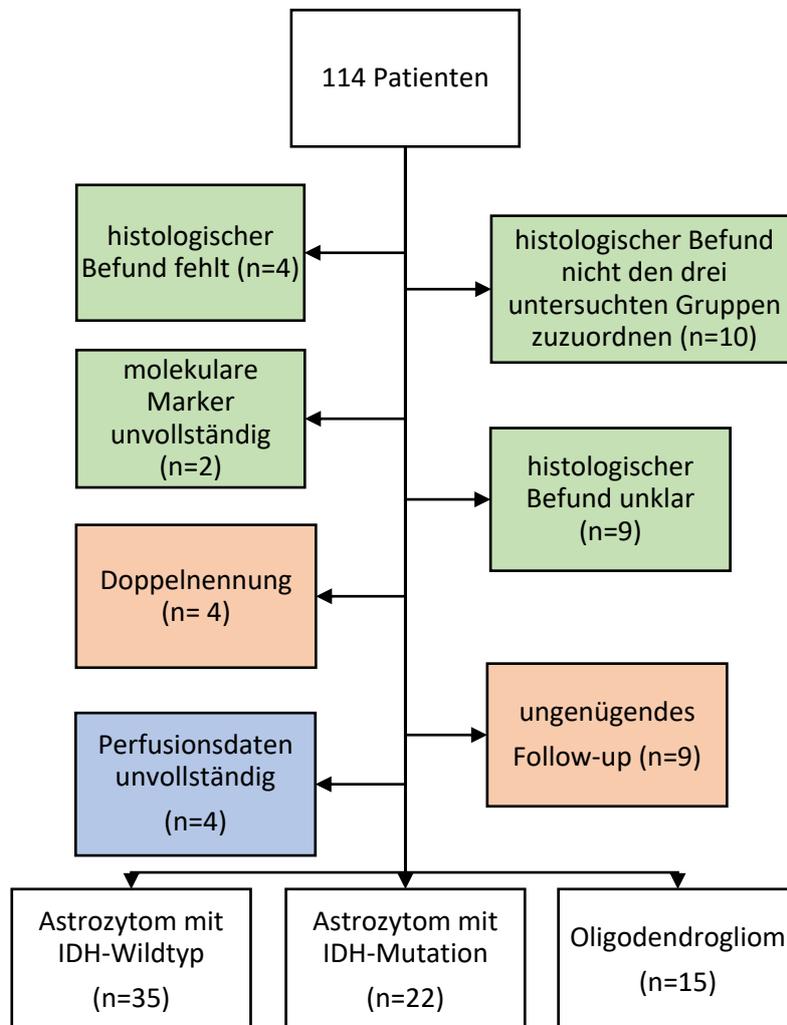


Abb. 2.1.1: Darstellung der Ausschlusskriterien im Patientenkollektiv. Grün: Ausschlusskriterien anhand des pathologischen Befunds; orange: Ausschlusskriterien anhand der Patientendaten; blau: Ausschlusskriterien anhand der MR-Perfusionsdaten.

## 2.2 Erfassung der Patientendaten

Zur Erfassung der Patientendaten wurden in der digitalen Patientenakte (Software: SAP - Walldorf, Deutschland) Arztbriefe, OP-Berichte, Befunde der Histopathologie und radiologische Befunde genutzt, um den Verlauf der Erkrankung zu dokumentieren.

Folgende patientenassoziierte Daten wurden erfasst: Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, BMI und KPS.

Für die Tumore wurden folgende Befunde erfasst: Lokalisation, WHO-Grad, Vorhandensein von IDH-Mutation, ATRX, H3(K27M)-ICH, 1p/19q-LOH, TERT-Mutation und MGMT-Methylierung. Letztere wurde dabei nur für die Astrozytome vom IDH-Wildtyp erfasst, da sie nur für diese Tumorentität relevant ist.

Für die weitere Auswertung wurden die Tumorentitäten in drei Gruppen unterteilt, da sie große Unterschiede in Prognose und Behandlung aufweisen (111):

- Astrozytome mit IDH 1/2 Mutation
- Astrozytome mit IDH Wildtyp
- Oligodendrogliome mit LOH 1p/19q

Der Erkrankungsverlauf vor der MRT-Untersuchung wurde ausgewertet und nach Vortherapien kategorisiert, da das bildgebende Auftreten und Erscheinungsbild von therapie-assoziierten Veränderungen von der Art der erfolgten Vortherapie anhängig sein kann. Es wurden folgende Einteilungen vorgenommen:

- Patienten, bei denen innerhalb der letzten zwei Jahre vor der MRT-Untersuchung eine Radio- und/oder Chemotherapie durchgeführt wurde.
- Patienten, bei denen keine adjuvante Therapie durchgeführt wurde oder die Therapie mehr als zwei Jahre vor der Untersuchung stattfand.
- Patienten, bei denen eine Immuntherapie, experimentelle Therapie oder eine Immuntherapie in Kombination mit einer Radio-Chemotherapie durchgeführt wurde. In dem bearbeiteten Patientenkollektiv wurden dabei Therapien mit PD1 Antikörpern, IDH1-Peptidvakzinierungen, Paroviren,

Multikinase-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren und IDH1-Inhibitoren berücksichtigt.

Als Referenzstandard, ob bei den untersuchten Patienten ein Rezidiv oder therapie-assoziierte Veränderungen vorlagen, dienten im Erkrankungsverlauf nach der MRT-Untersuchung soweit verfügbar entweder die histologische Sicherung oder klinische und bildgebende Verlaufsuntersuchungen über den gesamten dokumentierten Zeitraum der Patienten. Die Nachverfolgung endete, sobald bei den Patienten entweder ein Rezidiv auftrat, keine weitere Krankheitsdokumentation erhoben war oder der Todesfall eintrat. Falls innerhalb von 6 Monaten nach der MRT-Untersuchung im klinischen Verlauf oder der Histologie ein Tumorrezidiv festgestellt wurde, wurde dies als vorhandenes Tumorrezidiv in unserer Studie gewertet. Bei Tumorrezidiven nach mehr als 6 Monaten oder dem Beweis von therapie-assoziierten Veränderungen im Verlauf (z.B. rückläufige bildgebende Befunde) wurde der Patient in unserer Studie als rezidivfrei gewertet.

## **2.3 Bildgebende Untersuchung**

### **2.3.1 Akquisition und Rekonstruktion der DSC-MR-Datensätze**

Für alle durchgeführten Untersuchungen einschließlich der DSC-Perfusionsmessung lag eine klinische Indikation vor.

Die Untersuchung erfolgte mittels einer MRT mit einer Feldstärke von 3T, einer Gradientenstärke von 45 mT/m und einer Anstiegsrate von 200 mT/m/s. Die MRT-Untersuchung erfolgte in dem integrierten PET/MRT-Scanner Biograph mMR (Siemens Healthcare, Erlangen).

Im Folgenden werden die für die Studie verwendeten Sequenzen beschrieben:

Im MRT-Messprotokoll wurde eine T2-gewichtete TSE FLAIR-Sequenz in axialer Schichtung akquiriert mit einer Repetitionszeit von 9000 ms, einer Echozeit von 94 ms und einer Inversionszeit von 2500 ms. Die Aufnahmen wurden in einer Schichtdicke von 3 mm, einer Matrixgröße von 207 x 320 und einem FOV von 189 x 220 mm<sup>2</sup> gemessen. Des Weiteren wurde vor der Kontrastmittel-Gabe eine

T1-gewichtete 3D MP-RAGE Sequenz akquiriert mit einer Repititionszeit von 1900 ms, einer Echozeit von 2,5 ms und einer Inversionszeit von 900 ms. Die Schichtdicke betrug 1 mm und die Matrixgröße lag bei 256 x 256 mit einem FOV von 230 x 230 mm<sup>2</sup>.

Für die DSC-Perfusionsmessung wurde anschließend ein Präbolus mit Gadobutrol (Gadovist, Bayer Healthcare, Leverkusen) Dosis von 0,25 x 0,1 mmol/kg gegeben.

Nach drei Minuten erfolgte die Bolus Gabe (0,1 mmol/kg Gadobutrol mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 3 ml/s), dabei wurde für die DSC-Perfusion eine single-shot EPI-Sequenz mit einer Repititionszeit von 1130 ms und einer Echozeit von 31 ms akquiriert. Die Schichtstärke betrug 4 mm mit insgesamt 14 Schichten in 60 Messungen mit insgesamt 840 Aufnahmen. Die Matrixgröße der DSC-Sequenz betrug 128 x 128 und das FOV 230 x 230 mm<sup>2</sup>.

Während der Perfusionsmessung wurden zunächst drei Bilddatensätze als native Datensätze akquiriert. Dann wurde die Gabe des Kontrastmittelbolus gestartet und weitere 57 Messungen wurden angeschlossen. Insgesamt erfolgten 60 Messungen des Datensatzes.

Nach der Kontrastmittel-Gabe wurde eine T1 gewichtete 3D MP-RAGE Sequenz (Repititionszeit: 1900 ms, Echozeit: 2,5 ms, Inversionszeit: 900 ms) ergänzt. Für diese Aufnahmen betrug die Matrixgröße 256 x 256 und das FOV 230 x 230 mm<sup>2</sup>. Die weiteren im Standard-Tumor-Protokoll enthaltenen Sequenzen native T1-gewichtete Sequenz, T2\*-gewichtete Sequenz und diffusionsgewichtete Sequenz wurden für die klinische Befundung akquiriert und in der Auswertung dieser Studie ergänzend berücksichtigt.

Mithilfe des Programms syngo® perfusion® (Siemens Healthcare, Erlangen) wurden die Perfusionskarten der DSC-Perfusion berechnet. Dabei wurde die arterielle Inputfunktion (AIF) automatisch definiert und zusätzlich zum Präbolus die Kontrastmittel-Leckage in einem automatischen Modell-basierten Ansatz korrigiert. Für die Studiauswertung wurde als Perfusionsparameter das cerebrale Blutvolumen (rCBV) berechnet.

### **2.3.2 Auswertung der Bilddaten**

Zur Auswertung wurde eine Software verwendet, die in der Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen für diese Zwecke entwickelt wurde und auf Matlab® (Matlab 2014b, MathWorks Natick, MA, USA) basiert. Die entwickelte Software ist in einer früheren Publikation des Instituts (112) beschrieben. Die Software ermöglicht eine Darstellung und automatische Registrierung unterschiedlicher MR-Sequenzen, die manuelle Identifizierung und Übertragung von VOI und die quantitative Auswertung der Bilddaten.

Zunächst wurden die bildgebend tumorsuspekten Areale in den morphologischen MR-Bilddaten festgelegt. Hierzu wurden in der FLAIR-Sequenz über alle axialen Schichten nicht-schrankengestörte Tumoranteile mit Hyperintensität in einer volume of interest (VOI) zusammengefasst. Potentielle Nekrosen und Hämorrhagien wurden dabei soweit möglich in Zusammenschau mit den übrigen MRT-Sequenzen ausgeschlossen. Umgebendes Ödem wurde ebenfalls in die VOI eingeschlossen, da im Einzelnen eine Mikro-Invasion von Tumorzellen nicht von Ödem unterschieden werden kann.

Anschließend wurde eine Kontrollregion in der FLAIR-Sequenz kontralateral des Tumors in bildmorphologisch unauffälliger weißer Substanz definiert.

Die VOI wurden mithilfe des Matlab-basierten Programmes auf dieselbe Lokalisation in den CBV-Perfusionskarten übertragen. Auf Basis einer voxelweisen Berechnung der Perfusion in der gesamten VOI wurden folgende Perfusionsparameter für die weitere Analyse erhoben: Der durchschnittliche Perfusions-Wert aller gemessenen Werte im Tumor-Areal (CBVmean), der niedrigste Perfusionswert, der im Tumor gemessen wurde (CBVmin), sowie der höchste Perfusionswert (CBVmax). Mithilfe des Referenzwertes des zerebralen Blutvolumens in der kontralateralen Kontrollregion wurden die Perfusionswerte der Tumor-VOI korrigiert. Dabei wird der CBV-Wert in der VOI im Tumor durch den CBV-Wert der Kontrollregion dividiert.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Zur statistischen Auswertung wurde die Software JMP Version 15.0.0 (SAS, Cary) verwendet. Das Signifikanzniveau wurde festgelegt bei  $p=0,05$ .

Sowohl die Untersuchungen, ob die Merkmale (z.B. Vortherapien, KPS) Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven haben, als auch die Tests, die die Aussagekraft der Perfusionswerte auf das Auftreten von Rezidiven untersuchten, wurden zunächst im gesamten Patientenkollektiv durchgeführt.

Anschließend wurden die gleichen Untersuchungen für die drei Tumorentitäten getrennt durchgeführt.

Die Pathologie, Lokalisation der Tumore und die Therapie wurden als nominale Variablen ausgewertet. Binär nominalverteilt sind die Ausprägung der MGMT-Methylierung, das Geschlecht und das Vorhandensein des Rezidivs im Verlauf. Als ordinalskalierte Variablen wurden das Tumor-Grading und der Karnofsky-Index verwendet.

Körpergröße/ -gewicht, BMI, Patientenalter und die Perfusionswerte wurden als kontinuierliche quantitative Variablen erfasst.

### **2.4.1 Auswertung der Patienten- und Tumoreigenschaften**

Die Auswertung der Patienten- und Tumoreigenschaften erfolgte über Verteilungsanalysen. Dabei wurde zunächst jedes der oben genannten Merkmale einzeln untersucht. Bei kontinuierlichen Variablen wurden zusätzlich Mittelwert und Standard-Abweichung bestimmt.

Aufgrund fehlender Daten bei der Bestimmung des Karnofsky-Index wurde nur ein Teil der Patienten ( $64/72 = 94\%$ ) in der Analyse berücksichtigt. Es erfolgte ebenfalls eine Verteilungsanalyse des Karnofsky-Index.

## 2.4.2 Bestimmung der Wahrscheinlichkeit von Tumorrezidiven in unterschiedlichen Gruppen

Anschließend wurde untersucht, ob zwischen den erfassten patienten- und tumorassoziierten Merkmalen als unabhängige Variablen Zusammenhänge zum Auftreten von Rezidiven bestanden. Hierzu wurde der Chi<sup>2</sup>-Test verwendet. Man unterscheidet in diesem Test die erwartete Häufigkeit des Rezidivauftritts von der tatsächlichen Häufigkeit für die verschiedenen unabhängigen Variablen.

Die Nullhypothesen „es besteht kein Zusammenhang zwischen den patienten- und tumorassoziierten Eigenschaften und dem Rezidivaufkommen“ gehen davon aus, dass die beobachtete und die erwartete Häufigkeit übereinstimmen und Chi<sup>2</sup> den Wert 0 annimmt. Daraus ergibt sich, dass ein niedriger Wert für Chi<sup>2</sup> die Nullhypothese bestätigt, also die untersuchten Eigenschaften keinen Einfluss auf das Rezidivaufkommen haben. Ist Chi<sup>2</sup> so hoch, dass das Signifikanzniveau überschritten wird, wird die Alternativhypothese angenommen und es ist davon auszugehen, dass das Rezidivaufkommen in Abhängigkeit zu dem untersuchten Merkmal (Grading, Vortherapie, etc.) steht.

Chi<sup>2</sup> wird dabei folgendermaßen ausgerechnet:

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{beobachtete Häufigkeit} - \text{erwartete Häufigkeit})^2}{\text{erwartete Häufigkeit}}$$

Die erwartete Häufigkeit errechnet sich aus dem Produkt der relativen Häufigkeiten der verschiedenen Kriterien dividiert durch n.

Der p-Wert gibt in dem Fall die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass Werte größer als Chi<sup>2</sup> angenommen werden. Diese Wahrscheinlichkeit ist abhängig von den Freiheitsgraden, die anhand der Anzahl der getesteten Kategorien bestimmt werden.

Mittels Chi<sup>2</sup>-Test wurde der Einfluss der unabhängigen Variablen Tumor-Grading, pathologischer Befund, Vortherapie und Karnofsky-Index auf das Auftreten von Rezidiven als abhängige Variable untersucht.

Zur Darstellung des Einflusses einer unabhängigen Variable auf eine abhängige Variable wurden Regressionsanalysen verwendet. Da die Zielvariable in unserer Studie binär war, nämlich das Vorhandensein eines Rezidivs oder nicht, erfolgte eine logistische Regression. Diese stellt die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses (in diesem Fall eines Rezidivs) in Abhängigkeit der oben genannten Merkmale dar.

### **2.4.3 Überprüfung des Vorhersagewertes der Perfusion**

Um die Aussagekraft des quantifizierten MR-Perfusionswertes (rCBV) im Hinblick auf das Vorhandensein eines Tumorzidivs zu evaluieren, wurde eine ROC (receiver operating characteristic) - Analyse durchgeführt. Mittels ROC-Analyse wird der optimale Schwellenwert ermittelt, der die höchste diagnostische Performance als Kombination aus Sensitivität und Spezifität liefert. Die diagnostische Güte dieses Schwellenwertes kann anhand der AUC (area under the curve) eingeschätzt werden. Diese kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert für eine genauere Vorhersagegüte steht und ein Wert von 0,5 der Zufallswahrscheinlichkeit entspricht.

Die statistischen Grundlagen wurden mithilfe des Buches „Basiswissen Medizinische Statistik“ erarbeitet (113).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Patienteneigenschaften

Die Auswertung umfasste 72 Patienten, 32 Frauen und 40 Männer, deren Altersverteilung in Abb. 3.1.1 dargestellt ist. Der jüngste Patient war zum Untersuchungszeitpunkt 18 Jahre alt, der älteste Patient war 77 Jahre alt. Das Patientenalter betrug im Mittel  $47,5 \pm 13,6$  Jahre.

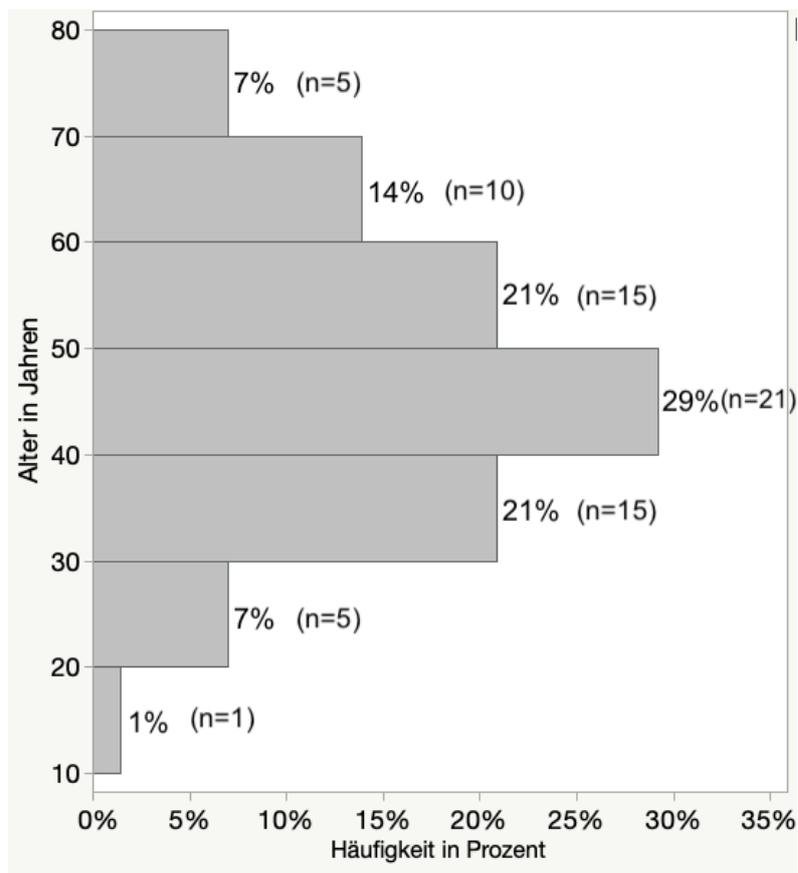


Abb. 3.1.1: Altersverteilung im Patientenkollektiv

Die mittlere Körpergröße der Männer betrug  $1,80 \pm 0,06$  m (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Bei den Frauen lag die mittlere Körpergröße bei  $1,66 \pm 0,05$  m. Das Gewicht der Männer lag bei  $83,5 \pm 13,4$  kg und bei den Frauen bei  $69,3 \pm 14,2$  kg.

Dadurch ergab sich ein mittlerer BMI von  $25,7 \pm 3,8$  bei den Männern und von  $25,0 \pm 5,2$  bei den Frauen.

Die Verteilung des Karnofsky-Index zum Untersuchungszeitpunkt ist in Abb. 3.1.2 dargestellt. Kein Patient hatte einen Karnofsky-Index unter 60.

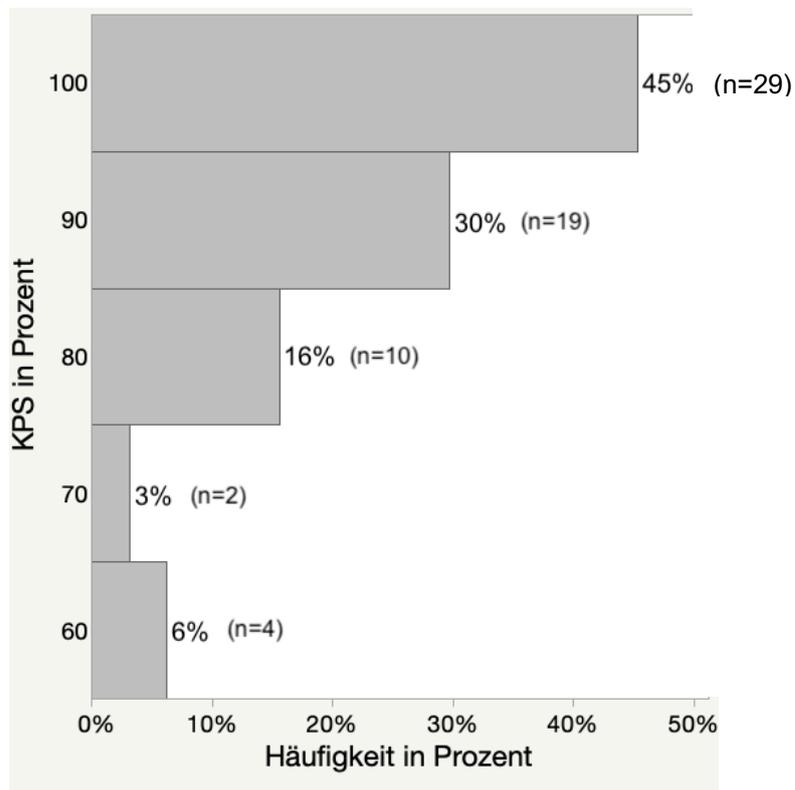
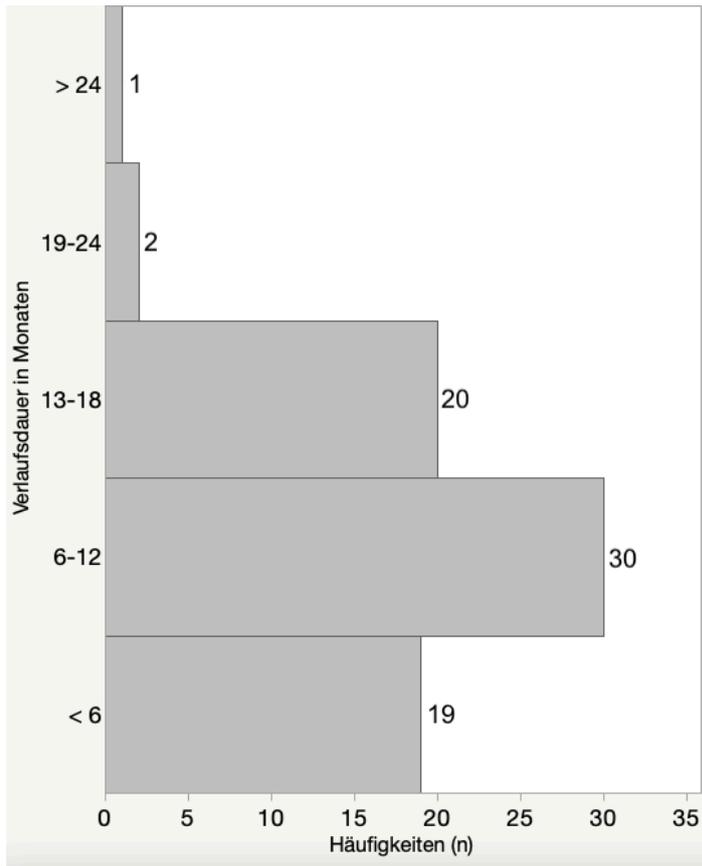


Abb. 3.1.2: Karnofsky-Index zum Untersuchungszeitpunkt

### 3.2 Dauer des Verlaufszeitraums

Für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs der Patienten nach der MRT-Untersuchung wurden alle zum Zeitpunkt der Datenerhebung vorhandenen Daten verwendet. Das Intervall zwischen der für die Studiauswertung verwendeten MRT-Untersuchung und der ersten Nachuntersuchung lag dabei zwischen einem Monat und sechs Monaten.

Im Schnitt konnte der Verlauf über  $9,5 \pm 5,6$  Monate nach Untersuchungsdatum nachverfolgt werden. Die kürzeste Verlaufskontrolle betrug 1 Monat mit der histopathologischen Sicherung eines Tumorrezidivs. Die längste Verlaufskontrolle, die berücksichtigt wurde, waren 25 Monate.



*Abb. 3.2.1: Verlaufsdauer der Datenerhebungen aller Patienten*

Bei allen 72 Patienten lag zur Beurteilung des Rezidivauftritts der klinische und bildgebende Verlauf vor. In 16 Fällen erfolgte zusätzlich eine Re-Operation und es lag somit ein histologischer Befund zur Diagnosesicherung vor. In den 9 Todesfällen sind die Patienten kurz nach der Untersuchung verstorben und es konnte als Rezidiv im Krankheitsverlauf gewertet werden.

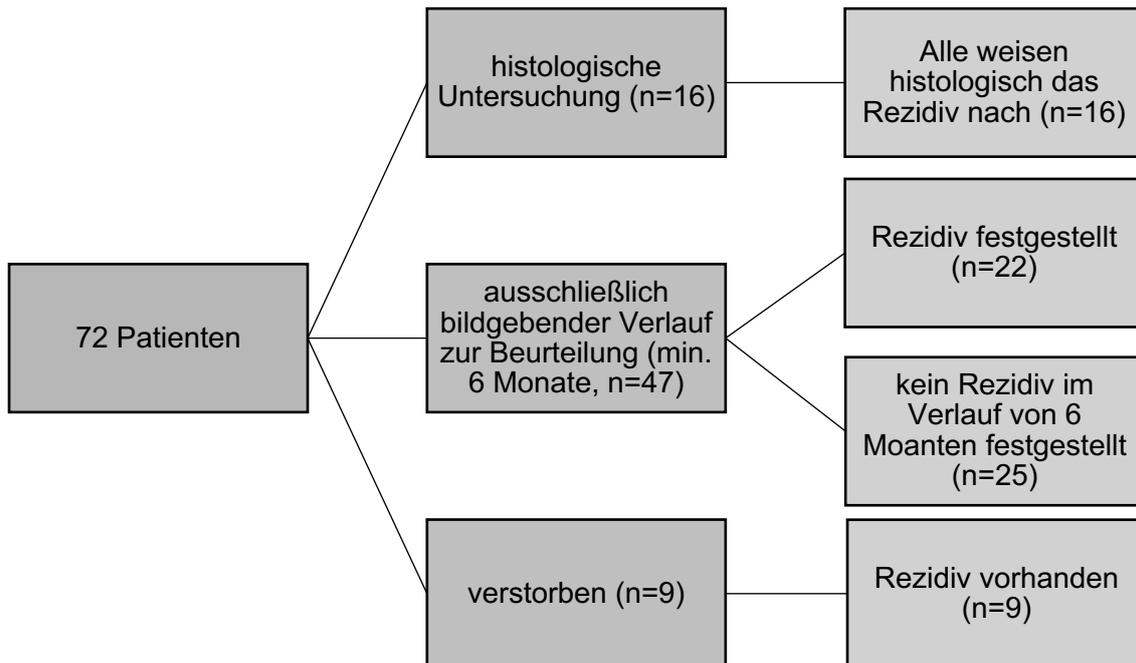
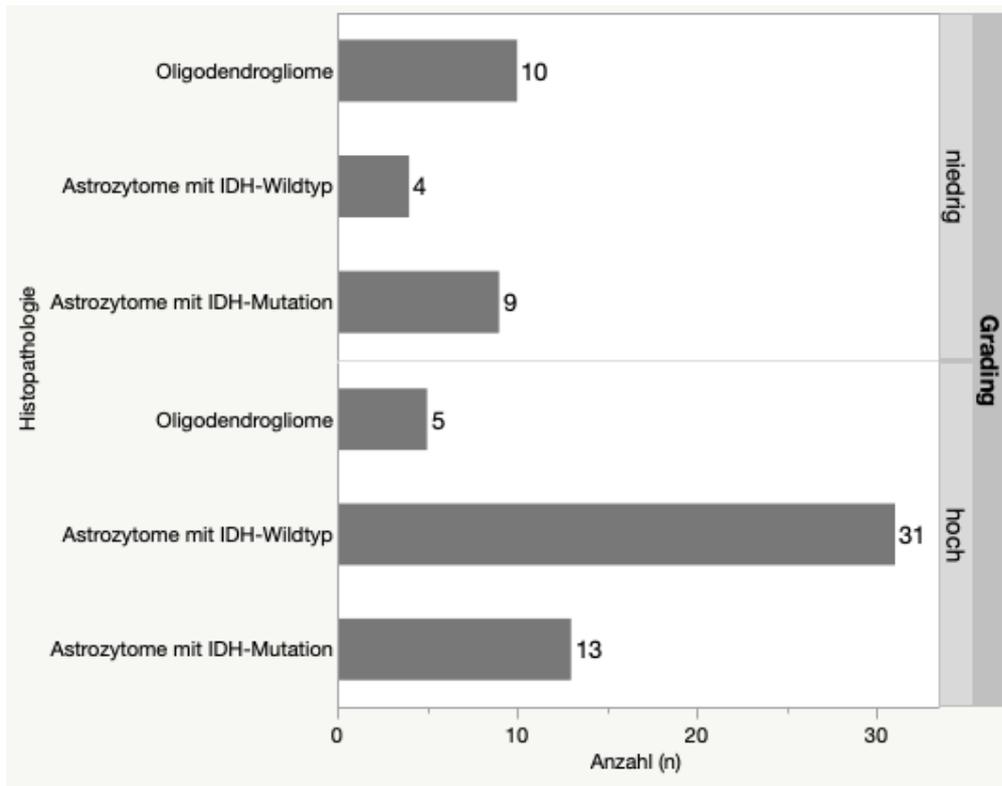


Abb. 3.2.2: Darstellung der Verlaufskontrollen zur Beurteilung des Rezidivaufkommens

### 3.3 Allgemeine Tumoreigenschaften

49/72 (68%) der untersuchten Tumore wurden histologisch als WHO-Grad 3 oder 4, also hochgradig eingestuft, die restlichen 23/72 (32%) Tumore waren niedriggradig.

Die Verteilung der weiteren histopathologischen Zuordnung der Tumore kann Abbildung 3.3.1 entnommen werden. Astrozytome mit IDH-Wildtyp (n= 35, 49%) kamen am häufigsten vor, gefolgt von Astrozytomen mit IDH-Mutation (n= 22, 30%). Oligodendrogliome waren am seltensten (n= 15, 21%).



*Abb. 3.3.1: Verteilung der Histopathologie der Tumore nach Grading*

Die Lokalisation der Tumore ist in den Abbildungen 3.3.2 und 3.3.3 dargestellt. Da Tumore sich teilweise über mehrere Lappen erstreckten, überschreitet die Gesamtzahl der betroffenen Lokalisationen die Anzahl der eingeschlossenen Patienten.

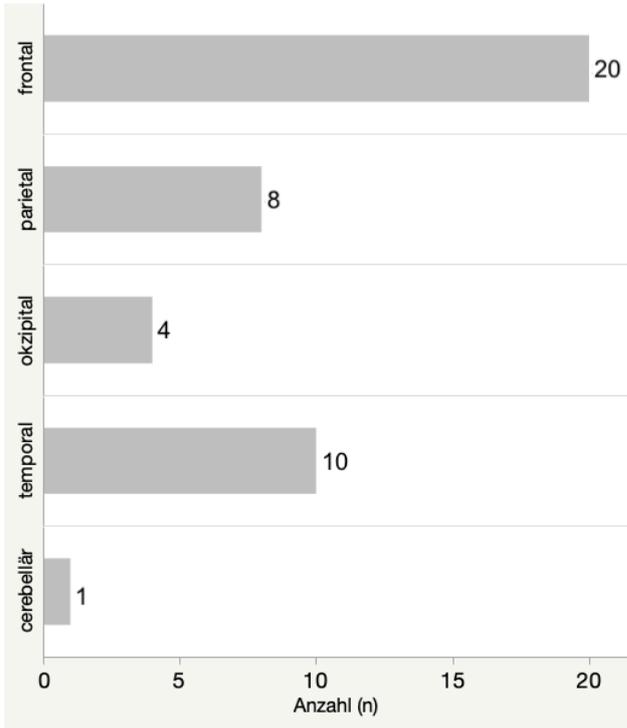


Abb. 3.3.2: Lokalisation der Tumore linkshemisphärisch

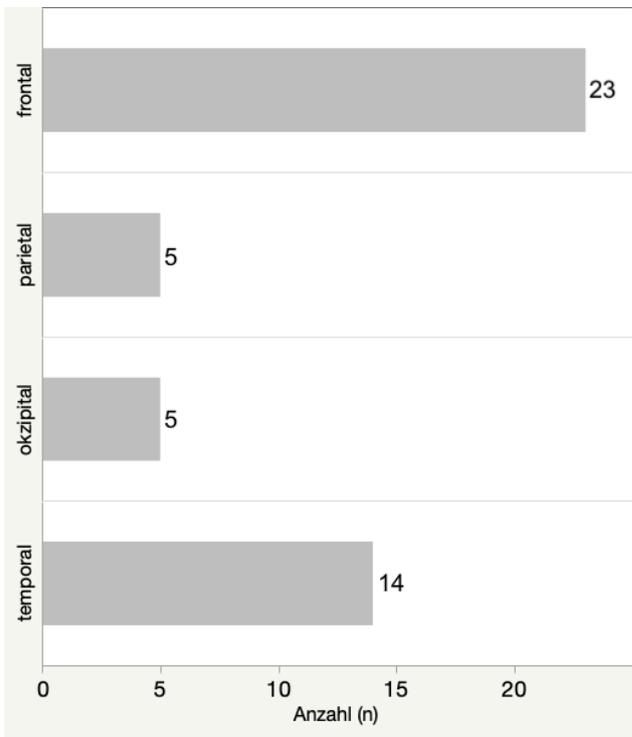


Abb. 3.3.3: Lokalisation der Tumore rechtshemisphärisch

Eine MGMT Promoter-Methylierung wurde nur bei 1/3 der niedriggradigen Astrozytome mit IDH-Wildtyp festgestellt (n= 1). Bei den hochgradigen Astrozytomen mit IDH-Wildtyp wiesen 39% eine Methylierung auf (n= 12). In einem Fall wurde die MGMT Promoter-Methylierung nicht untersucht.

Die 1p/19q-Kodeletion lag per Definition bei allen 15 Oligodendrogliomen vor und wurde atypischerweise in einem Fall bei einem Astrozytom des IDH-Wildtyp festgestellt.

Der Verlust des nukleären ATRX-Expression wurde bei 25/72 Gliomen festgestellt, bei 41/72 lag sie nicht vor und in den übrigen 6 Fällen wurde sie nicht bestimmt.

Eine Mutation im TERT-Promotor wurde in 18/72 Fällen festgestellt, in drei Fällen lag der Wildtyp vor, in den übrigen 51 Fällen war die Mutation des TERT-Promotor nicht dokumentiert.

### **3.4 Vorherige Therapien**

Bei 54% (12/22) der Astrozytome mit IDH-Mutation erfolgte innerhalb der letzten zwei Jahre vor der Untersuchung eine Radio- und Chemotherapie. In 7/22 Fällen wurde innerhalb dieses Zeitraumes keine Therapie durchgeführt (32%), 3/22 Patienten wurden mittels Immuntherapie behandelt (14%).

66% (23/35) der Patienten mit einem Astrozytom mit IDH-Wildtyp wurden innerhalb der letzten zwei Jahre vor der Untersuchung mit Radio- und Chemotherapie behandelt, 23% (8/35) mit Immuntherapie und bei 11% (4/35) wurde keine Therapie in diesem Zeitraum durchgeführt.

Die Oligodendrogliome wurden in 53% (8/15) der Fälle in den zwei Jahren zuvor nicht behandelt und in 47% (7/15) wurde eine Radio- und Chemotherapie durchgeführt. Eine Immuntherapie erfolgte bei keinem Patient mit Oligodendrogliom.

### 3.5 Rezidivhäufigkeit im Kollektiv

Von den 72 Patienten insgesamt wurde bei 65% (n= 47) im Verlauf ein Rezidiv festgestellt. Davon wurden 34% (n= 16) histologisch gesichert.

Bei 83% (29/35) der Patienten mit einem Astrozytom mit IDH-Wildtyp kam es zu einem Rezidiv. Bei den Patienten mit einem Astrozytom mit IDH-Mutation wurde in 50% (11/22) der Fälle ein Rezidiv festgestellt und bei Patienten mit einem Oligodendrogliom lag nur in 47% (7/15) der Fälle ein Rezidiv vor.

Die Rezidivhäufigkeit von Astrozytomen mit IDH-Wildtyp war signifikant höher als von Oligodendrogliomen ( $p= 0,009$ ) und von Astrozytomen mit IDH-Mutation ( $p= 0,0083$ ). Die Rezidivhäufigkeit von Oligodendrogliomen und Astrozytomen mit IDH-Mutation zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p= 0,8421$ ).

Die Rezidivhäufigkeiten abhängig vom Tumor-Grading nach WHO-Kriterien sind in den Abbildungen 3.5.1 bis 3.5.3 dargestellt. Innerhalb keiner Tumorgruppe gab es signifikante Unterschiede in der Rezidivhäufigkeit zwischen niedrig- und hochgradigen Tumoren auf (Astrozytom mit IDH-Mutation:  $p= 0,19$ ; Astrozytom mit IDH-Wildtyp:  $p= 0,06$ ; Oligodendrogliom:  $p= 0,71$ ).

Untersucht man die Lokalisation der Tumore auf das Rezidivaufreten, ergibt sich mit  $p=0,53$  keine Signifikanz. Ebenso zeigt sich keine Signifikanz beim Rezidivaufreten bei den molekularen Markern ATRX ( $p=0,42$ ), bei der 1p/19q-Kodeletion ( $p=0,9$ ) und bei der Mutation im TERT-Promotor ( $p=0,48$ ).

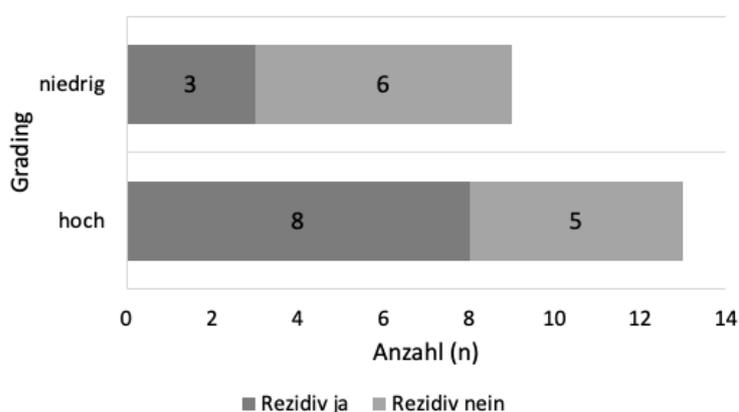


Abb. 3.5.1: Rezidivhäufigkeit bei Astrozytomen mit IDH-Mutation nach WHO-Grading

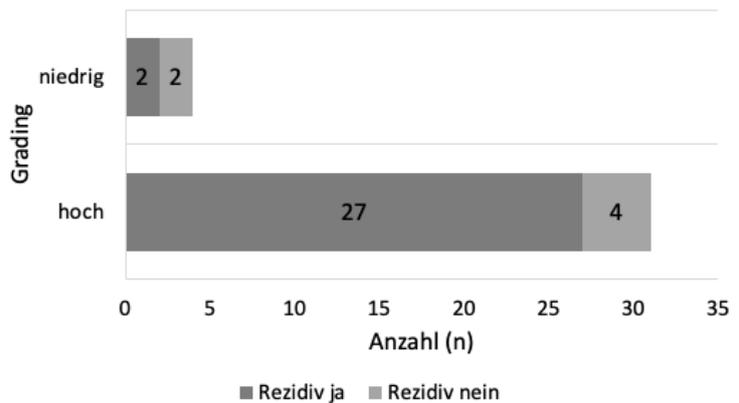


Abb. 3.5.2: Rezidivhäufigkeit bei Astrozytomen mit IDH-Wildtyp nach WHO-Grading

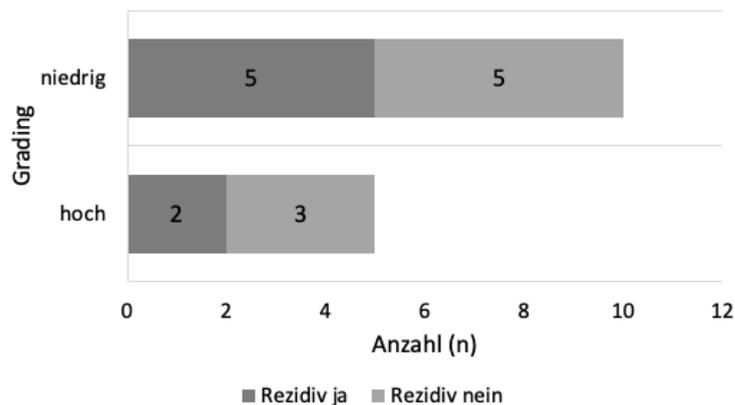


Abb. 3.5.3: Rezidivhäufigkeit bei Oligodendrogliomen nach WHO-Grading

Bei Untersuchung des Zusammenhangs von Karnofsky-Index und Rezidivaufreten konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. ( $p=0,052$ ).

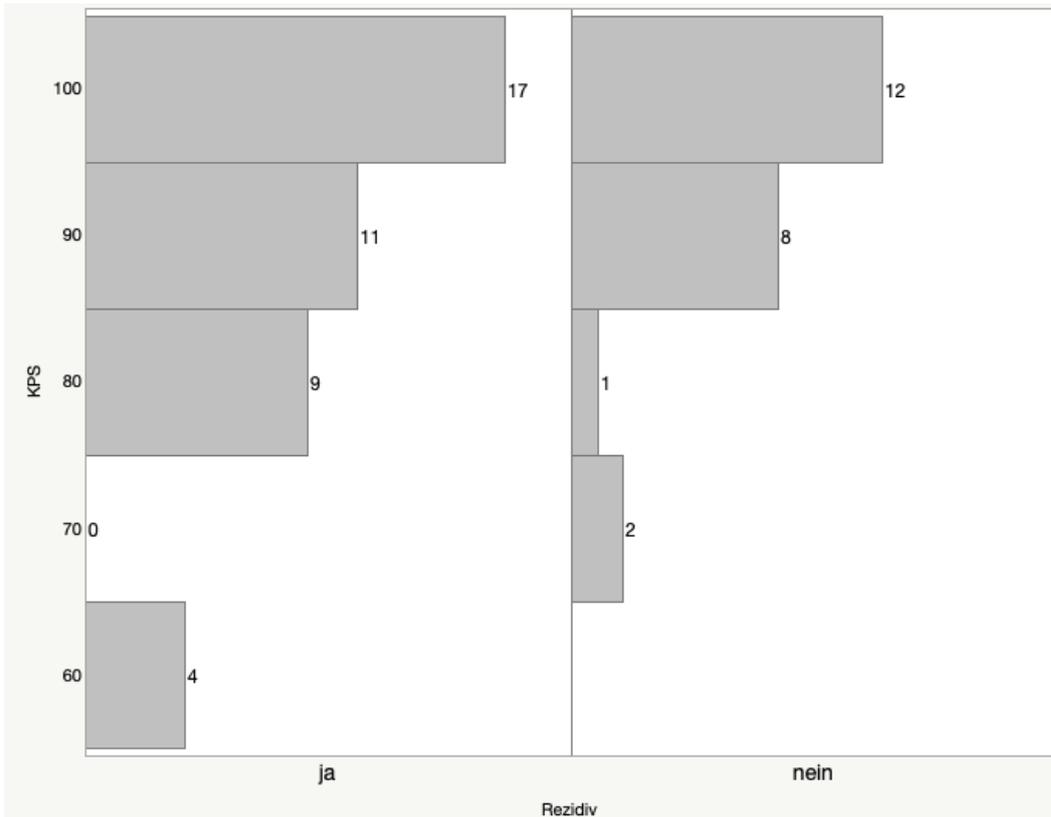


Abb. 3.5.4: Rezidivhäufigkeiten nach KPS

Als weiterer potentiell wichtiger Einflussfaktor auf die Rezidivhäufigkeit wurde die Vortherapie evaluiert. Zwischen Radio-/Chemotherapie und keiner Therapie ergab sich  $p= 0,62$  und somit kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Rezidiven. Der Vergleich zwischen Radio-/Chemotherapie und Immuntherapie wies ebenfalls keine Signifikanz auf mit  $p= 0,51$ . Der Vergleich der Rezidivhäufigkeit nach Immuntherapie und ohne Vortherapie wies mit  $p= 0,80$  ebenfalls keine Signifikanz auf. Da sich keine signifikanten Unterschiede in diesem Zusammenhang zeigten, wurden unterschiedliche Vortherapien für die weiteren Auswertungen nicht berücksichtigt.

In den Abbildungen 3.5.5 bis 3.5.7 sind das durchschnittliche Gewicht, die Größe und der BMI der Patienten nach Histopathologie erfasst. Untersucht man diese Merkmale auf die Rezidivhäufigkeit ergeben sich für das Gewicht  $p=0,09$ , für die Körpergröße  $p=0,36$  und für den BMI  $p=0,1$ . Damit gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen diesen Merkmalen und dem Rezidivaufreten.

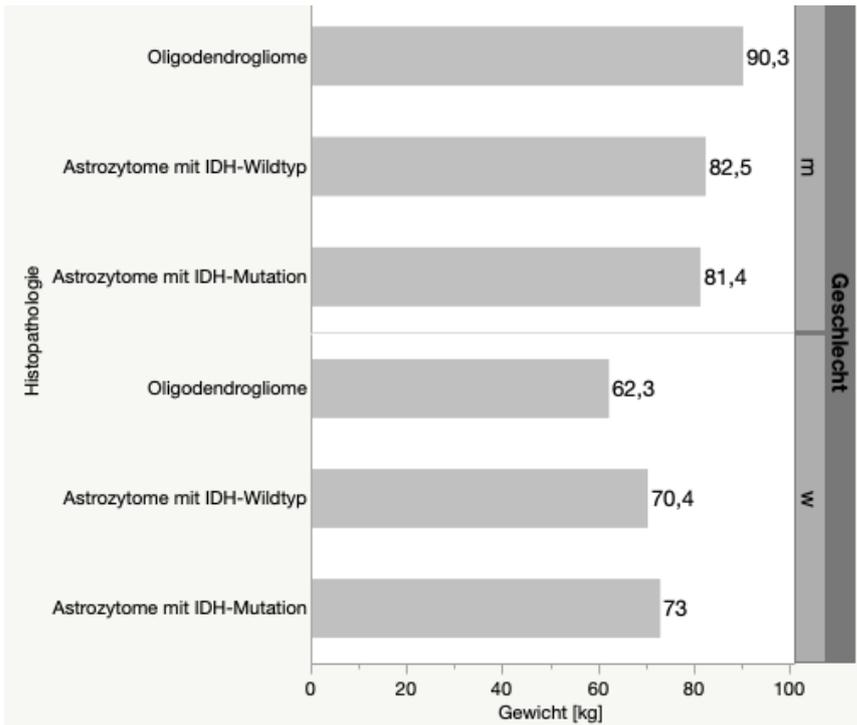


Abb. 3.5.5: Durchschnittliches Gewicht (kg) der Patienten nach Histopathologie

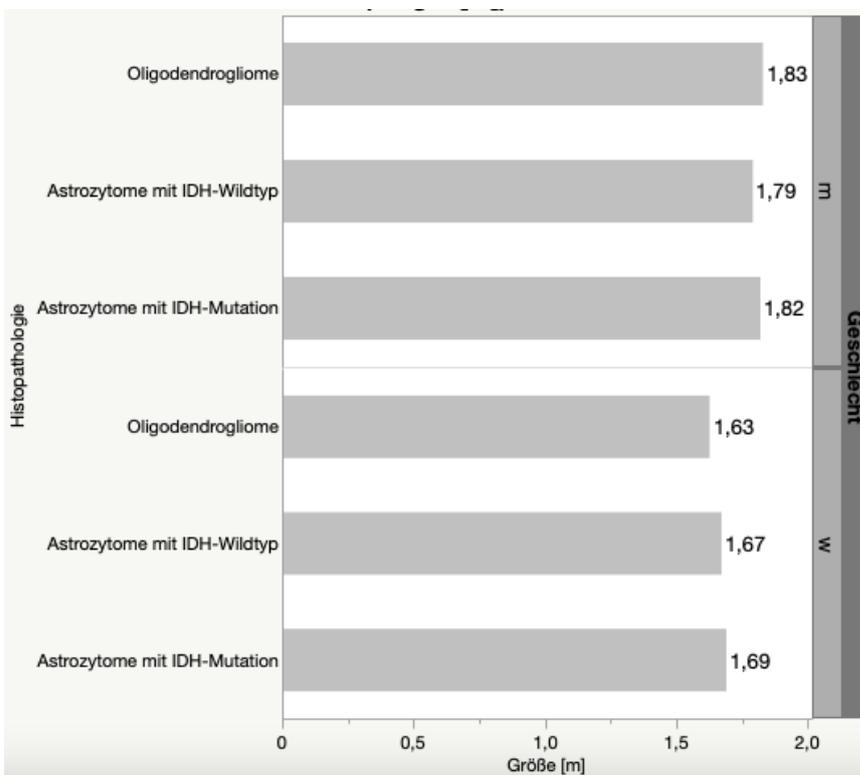


Abb. 3.5.6: Durchschnittliche Größe (m) der Patienten nach Histopathologie

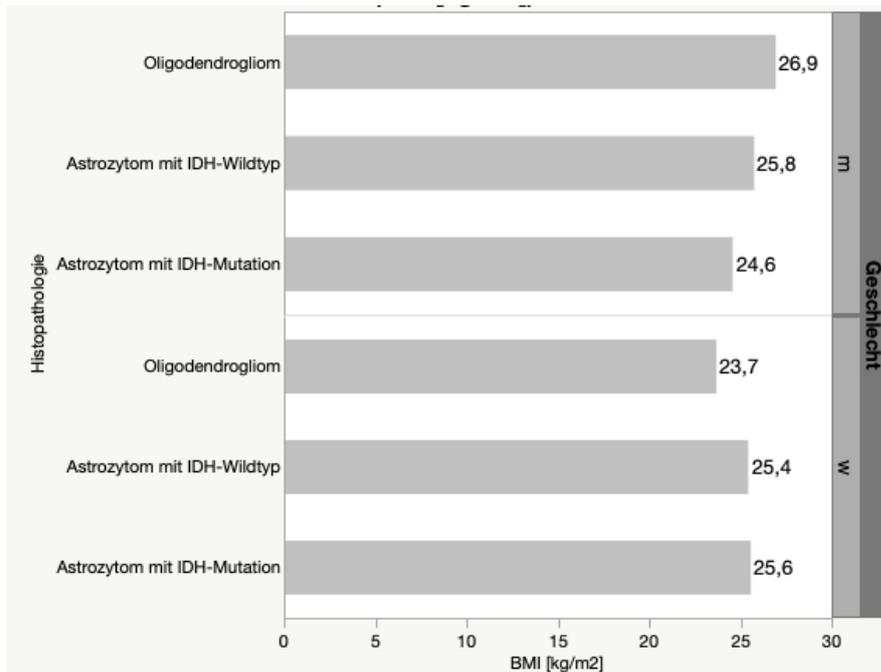


Abb. 3.5.7: Durchschnittlicher BMI der Patienten nach Histopathologie

### 3.6 Quantifizierung der DSC-Perfusion

Betrachtet man zunächst die Perfusionswerte des gesamten Patientenkollektivs, lag der Durchschnitt des Mittelwertes der DSC-Perfusion (CBVmean) innerhalb der tumorsuspekten Areale bei  $1,02 \pm 0,47$ . Der Mittelwert der maximalen Perfusion (CBVmax) lag bei  $2,01 \pm 0,96$ . Die minimale Perfusion (CBVmin) betrug im Mittel  $0,29 \pm 0,20$ .

Bei Patienten mit IDH-mutierten Astrozytomen (n=22) mit und ohne Rezidiv lag das CBVmean bei  $1,09 \pm 0,41$ , das CBVmax bei  $2,10 \pm 0,81$  und das CBVmin bei  $0,34 \pm 0,21$ .

Bei Patienten mit Astrozytomen vom IDH-Wildtyp (n=35) betrug das CBVmean  $0,94 \pm 0,48$ , das CBVmax  $1,90 \pm 1,06$  und das CBVmin lag bei  $0,25 \pm 0,14$ .

Bei Patienten mit Oligodendrogliomen (n=15) betrug das CBVmean  $1,09 \pm 0,50$ . CBVmax betrug  $2,12 \pm 0,96$  und CBVmin  $0,33 \pm 0,29$ .

Die Mittelwerte der Perfusionen zwischen den pathologischen Tumorgruppen (unabhängig davon, ob ein Rezidiv vorlag oder nicht) unterschieden sich nicht signifikant. Beim CBVmean ergaben sich im Vergleich von Oligodendrogliomen und IDH-Wildtyp Astrozytomen ein p-Wert von 0,27, für den Vergleich von Oligodendrogliomen und IDH-mutierten Astrozytomen ergab sich  $p=0,75$  und für die Astrozytome mit IDH-Mutation gegenüber Astrozytomen vom IDH-Wildtyp war  $p=0,10$ .

Beim CBVmin und CBVmax zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Für CBVmin ergaben sich p-Werte von  $p=0,47$  (Oligodendrogliome - Astrozytome mit IDH-Wildtyp),  $p=0,38$  (Oligodendrogliome - Astrozytome mit IDH-Mutation) und  $p=0,09$  (Astrozytome mit IDH-Wildtyp - Astrozytome mit IDH-Mutation). Bei CBVmax lagen die p-Werte bei  $p=0,42$  (Oligodendrogliome - Astrozytome mit IDH-Wildtyp),  $p=0,86$  (Oligodendrogliome - Astrozytome mit IDH-Mutation) und  $p=0,14$  (Astrozytome mit IDH-Wildtyp - Astrozytome mit IDH-Mutation).

Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Mittelwert der Perfusion in den tumorsuspekten Arealen (unabhängig vom Vorhandensein eines Rezidivs im Referenzstandard) zwischen niedrig- und hochgradigen Tumoren ( $p=0,08$ ). Der Mittelwert von CBVmean in niedriggradigen Tumoren betrug  $1,16 \pm 0,49$  und der Mittelwert für hochgradige Tumore betrug  $0,95 \pm 0,44$ . Für CBVmin zeigten die hochgradigen Tumore einen Mittelwert von  $0,27 \pm 0,23$ . Die niedriggradigen Tumore wiesen einen Mittelwert von  $0,34 \pm 0,26$  auf. Der daraus resultierende p-Wert von  $p=0,53$  zeigte ebenfalls keine Signifikanz.

Der Vergleich des CBVmax zeigte für hochgradige Tumore einen Mittelwert von  $1,86 \pm 0,93$  und für niedriggradige Tumore von  $2,34 \pm 0,98$ . Daraus ergab sich eine Signifikanz mit einem p-Wert von  $p=0,04$ .

### 3.7 Vorhersage von Tumorrezidiven anhand der DSC-Perfusion in der Gesamtpopulation

47 Patienten in der Gesamtpopulation wiesen im Referenzstandard ein Tumorrezidiv auf. Für die Vorhersage von Tumorrezidiven durch die DSC-Perfusion in der Gesamtpopulation erreichte das CBVmax eine Accuracy von 0,67 bei einem optimalen cut-off-Wert von 1,69, das CBVmean eine Accuracy von 0,69 bei einem optimalen cut-off-Wert von 0,99 und das CBVmin erreichte eine Accuracy von 0,64 bei einem optimalen cut-off-Wert von 0,23.

Die Sensitivität und Spezifität der Perfusionsparameter lag zwischen 0,64 und 0,76. Die genauen Werte sowie die ROC-Analysen der Gesamtpopulation sind den Abbildungen 3.7.1 bis 3.7.5 zu entnehmen.

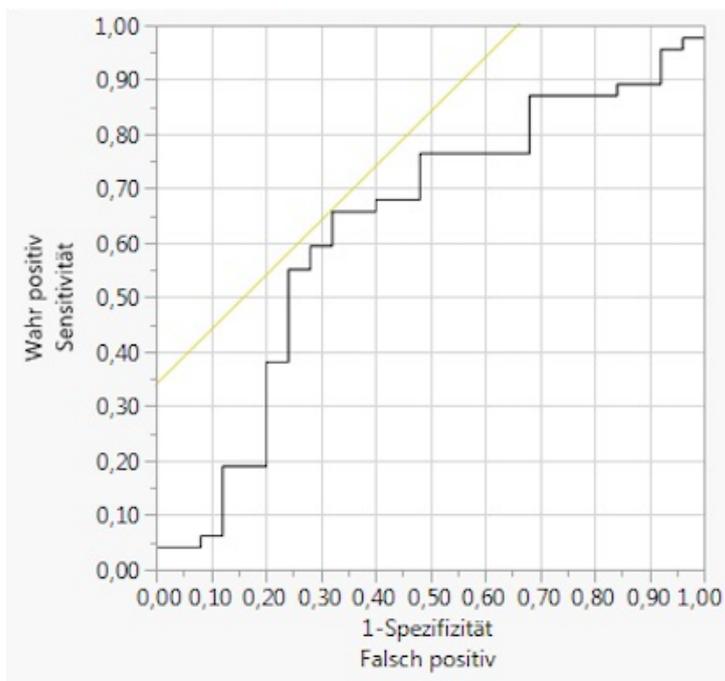


Abb. 3.7.1: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (1,69) des CBVmax mit einer AUC von 0,63 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapie-assoziierten Veränderungen in der Gesamtpopulation

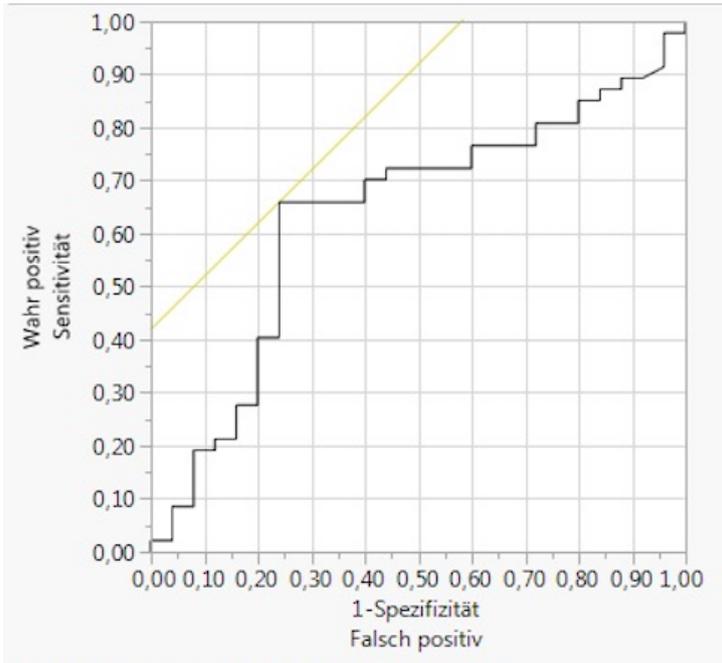


Abb. 3.7.2: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,99) des CBVmean mit einer AUC von 0,63 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapie-assoziierten Veränderungen in der Gesamtpopulation

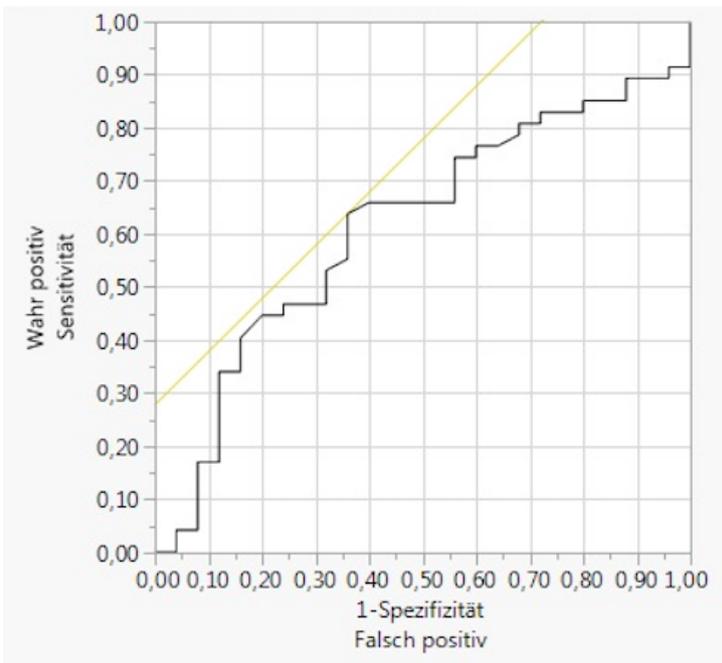


Abb. 3.7.3: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,23) des CBVmin mit einer AUC von 0,61 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapie-assoziierten Veränderungen in der Gesamtpopulation

In der Gesamtpopulation von 72 Patienten kam es für den optimalen cut-off-Wert des CBVmax (1,69) zu 48 wahren und 24 falschen Aussagen. Beim CBVmean lieferte der cut-off-Wert 0,99 die meisten wahren Ergebnisse mit 50 wahren und 22 falschen Ereignissen. Beim optimalen cut-off-Wert 0,23 des CBVmin kam es zu 46 wahren und 26 falschen Aussagen. Diese Werte führen zu einem AUC von 0,61 und 0,63 . Die genauen Werte sind den Abbildungen 3.7.4 und 3.7.5 zu entnehmen.

Messung	Wahr positiv	Wahr negativ	Falsch positiv	Falsch negativ
<b>CBV max</b>	31	17	8	16
<b>CBV mean</b>	31	19	6	16
<b>CBV min</b>	30	16	9	17

*Abb. 3.7.4: Vier-Felder-Tafel der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Tumorrezidiven in der Gesamtpopulation beim optimalen cut-off-Wert*

Messung	Cut-off	AUC	Sensitivität	Spezifität	Accuracy
<b>CBV max</b>	1,69	0,63	0,66	0,68	0,67
<b>CBV mean</b>	0,99	0,63	0,66	0,76	0,69
<b>CBV min</b>	0,23	0,61	0,64	0,64	0,64

*Abb. 3.7.5: Diagnostische Performance der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Rezidiven in der Gesamtpopulation in der ROC-Analyse mit optimalem cut-off-Wert*

### 3.8 Vorhersage von Tumorrezidiven anhand der DSC-Perfusion in der Tumorgruppe Astrozytome mit IDH-Mutation

22 Patienten in dieser Studie hatten ein Astrozytom mit IDH-Mutation, wovon bei 11 ein Rezidiv auftrat. Für die Vorhersage eines Tumorrezidivs bei Patienten mit IDH-mutierten Astrozytomen erreichte das CBVmax eine Accuracy von 0,73 bei einem optimalen cut-off-Wert von 1,82, das CBVmean eine Accuracy von 0,82 bei einem optimalen cut-off-Wert von 0,98 und das CBVmin erreichte eine Accuracy von 0,77 bei einem optimalen cut-off-Wert von 0,33.

Die Sensitivität und Spezifität der Perfusionsparameter lag zwischen 0,73 und 0,91. Die genauen Werte sowie die ROC-Analysen der Gesamtpopulation sind den Abbildungen 3.8.1 bis 3.8.5 zu entnehmen.

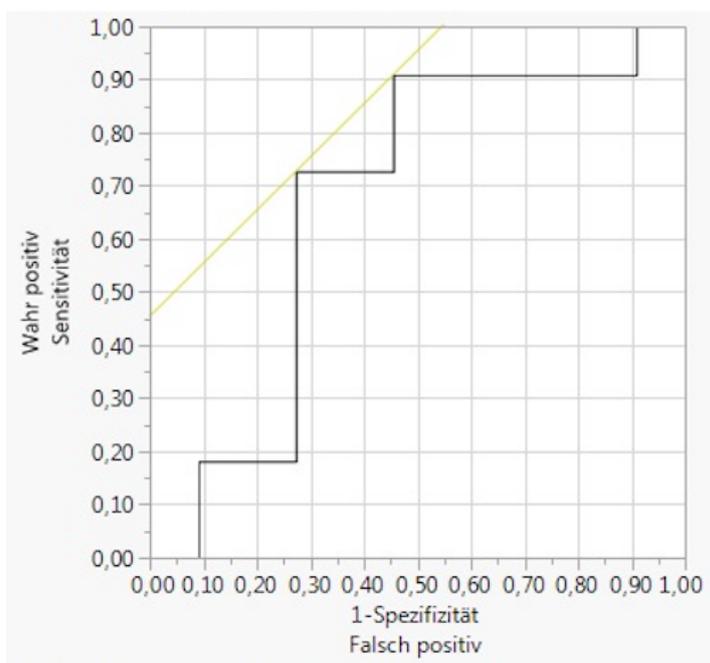


Abb. 3.8.1: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (1,82) des CBVmax mit einer AUC von 0,67 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapie-assoziierten Veränderungen bei Astrozytomen mit IDH-Mutation

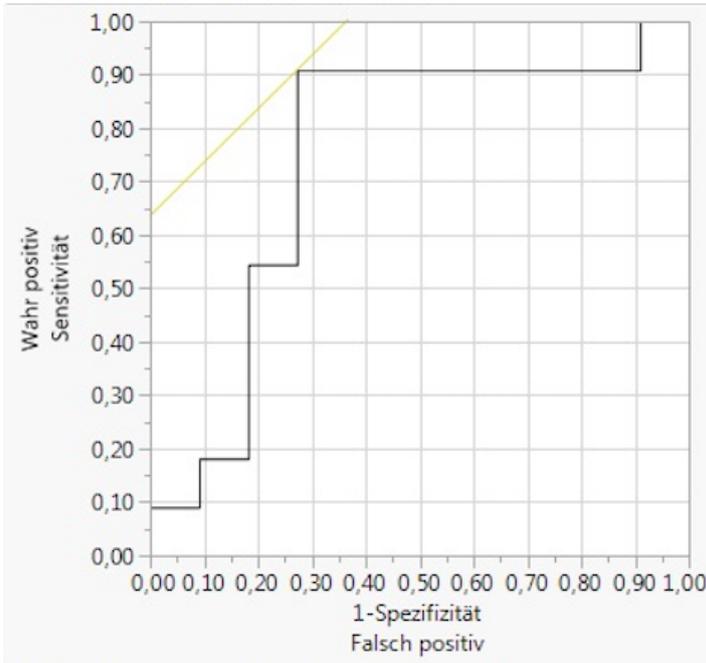


Abb. 3.8.2: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,98) des CBVmean mit einer AUC von 0,74 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapie-assoziierten Veränderungen bei Astrozytomen mit IDH-Mutation

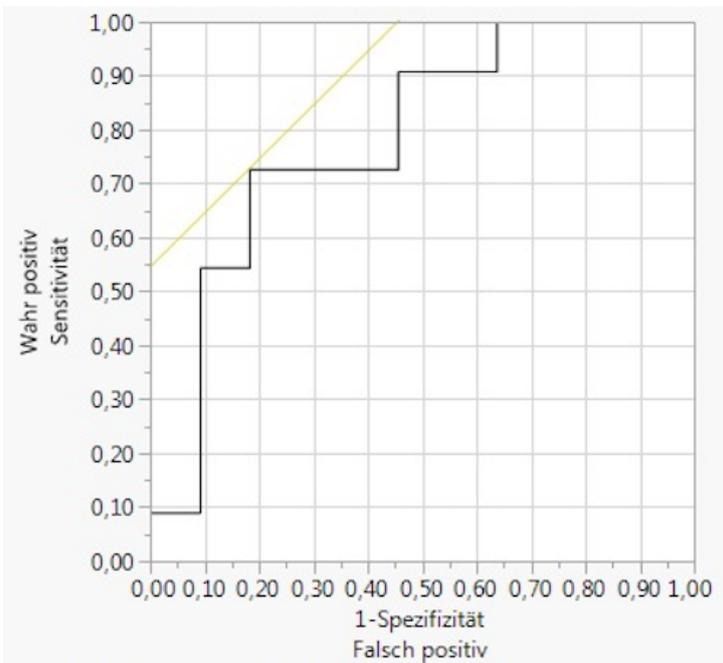


Abb. 3.8.3: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,33) des CBVmin mit einer AUC von 0,79 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapie-assoziierten Veränderungen bei Astrozytomen mit IDH-Mutation

Bei den 22 Astrozytomen mit IDH-Mutation kam es für den optimalen cut-off-Wert des CBVmax (1,82) zu 16 wahren und 6 falschen Aussagen. Beim CBVmean lieferte der cut-off-Wert 0,98 die meisten wahren Ergebnisse mit 18 wahren und 4 falschen Ereignissen. Beim optimalen cut-off-Wert (0,33) des CBVmin kam es zu 17 wahren und 5 falschen Aussagen. Diese Werte führen zu einem AUC von 0,67 bis 0,79 . Die genauen Werte sind den Abbildungen 3.8.4 und 3.8.5 zu entnehmen.

Messung	Wahr positiv	Wahr negativ	Falsch positiv	Falsch negativ
<b>CBV max</b>	8	8	3	3
<b>CBV mean</b>	10	8	3	1
<b>CBV min</b>	8	9	2	3

*Abb. 3.8.4: Vier-Felder-Tafel der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Tumorrezidiven bei Astrozytomen mit IDH-Mutation beim optimalen cut-off-Wert*

Messung	Cut-off	AUC	Sensitivität	Spezifität	Accuracy
<b>CBV max</b>	1,82	0,67	0,73	0,73	0,73
<b>CBV mean</b>	0,98	0,74	0,91	0,73	0,82
<b>CBV min</b>	0,33	0,79	0,73	0,82	0,77

*Abb. 3.8.5: Diagnostische Performance der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Rezidiven bei Astrozytomen mit IDH-Mutation in der ROC-Analyse mit optimalem cut-off-Wert*

### 3.9 Vorhersage von Tumorrezidiven anhand der DSC-Perfusion in der Tumorgruppe Astrozytome mit IDH-Wildtyp

35 Patienten in dieser Studie hatten ein Astrozytom mit IDH-Wildtyp, wovon bei 29 ein Rezidiv auftrat. Für die Vorhersage eines Tumorrezidivs bei Patienten mit Astrozytomen vom IDH-Wildtyp erreichte das CBVmax eine Accuracy von 0,63 bei einem optimalen cut-off-Wert von 1,7, das CBVmean eine Accuracy von 0,69 bei einem optimalen cut-off-Wert von 0,81 und das CBVmin erreichte eine Accuracy von 0,69 bei einem optimalen cut-off-Wert von 0,18.

Die Sensitivität und Spezifität der Perfusionsparameter lag zwischen 0,55 und 1. Die genauen Werte sowie die ROC-Analysen der Gesamtpopulation sind den Abbildungen 3.9.1. bis 3.9.5 zu entnehmen.

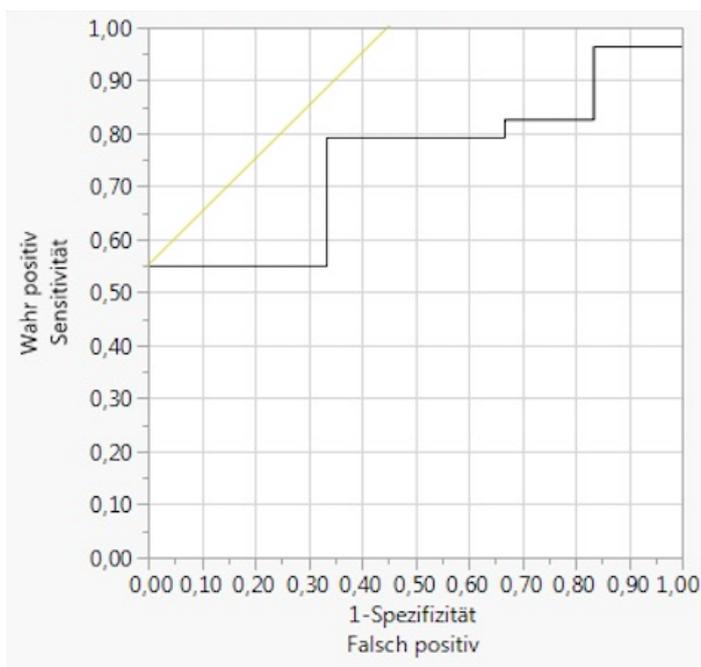


Abb. 3.9.1: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (1,7) des CBVmax mit einer AUC von 0,75 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapie-assoziierten Veränderungen bei Astrozytomen mit IDH-Wildtyp

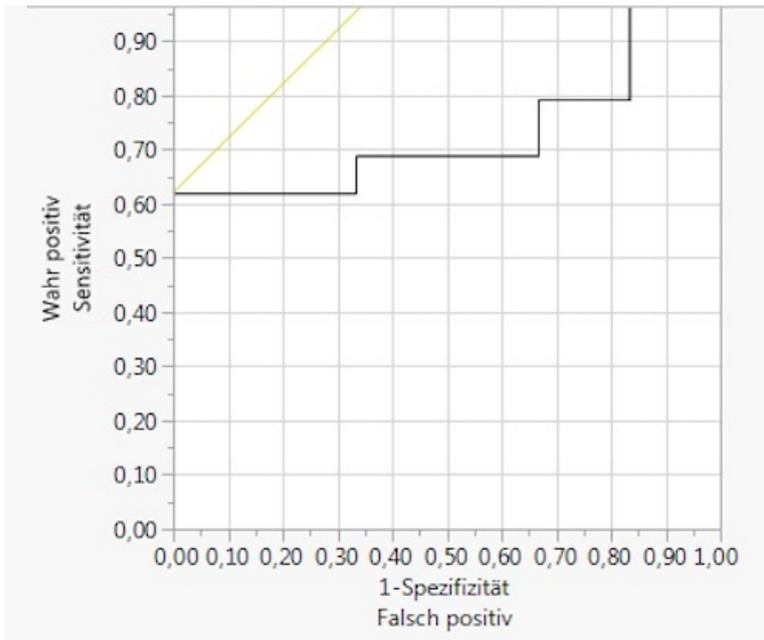


Abb. 3.9.2: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,81) des CBVmean mit einer AUC von 0,73 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapie-assoziierten Veränderungen bei Astrozytomen mit IDH-Wildtyp

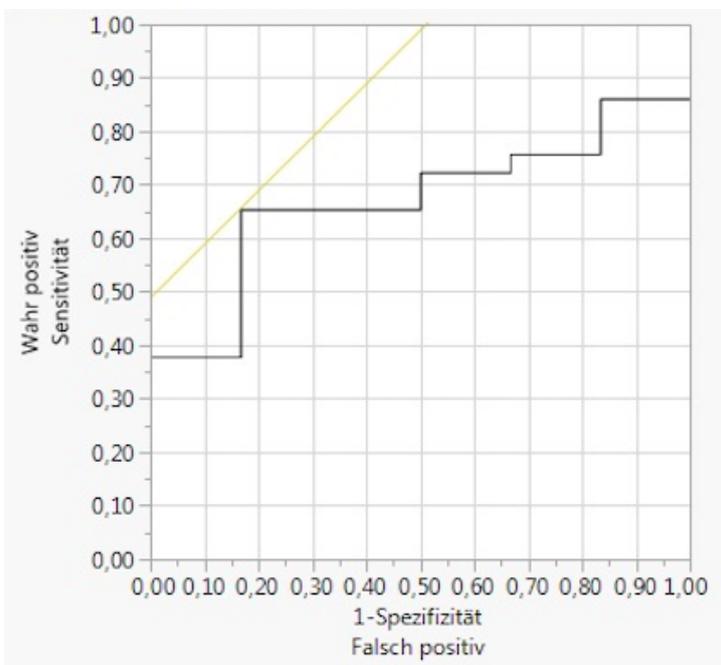


Abb. 3.9.3: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,18) des CBVmin mit einer AUC von 0,67 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapie-assoziierten Veränderungen bei Astrozytomen mit IDH-Wildtyp

Bei den 35 Astrozytomen mit IDH-Wildtyp kam es für den optimalen cut-off-Wert des CBVmax (1,70) zu 22 wahren und 13 falschen Aussagen. Sowohl der cut-off-Wert (0,81) des CBVmean als auch der optimale cut-off-Wert (0,18) des CBVmin erzielten 24 wahre und 11 falsche Aussagen. Diese Werte führten zu einem AUC von 0,67 bis 0,75 . Die genauen Werte sind den Abbildungen 3.9.4 und 3.9.5 zu entnehmen.

Messung	Wahr positiv	Wahr negativ	Falsch positiv	Falsch negativ
<b>CBV max</b>	16	6	0	13
<b>CBV mean</b>	18	6	0	11
<b>CBV min</b>	19	5	1	10

*Abb. 3.9.4: Vier-Felder-Tafel der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Tumorrezidiven bei Astrozytomen mit IDH-Wildtyp beim optimalen cut-off-Wert*

Messung	Cut-off	AUC	Sensitivität	Spezifität	Accuracy
<b>CBV max</b>	1,70	0,75	0,55	1,00	0,63
<b>CBV mean</b>	0,81	0,73	0,62	1,00	0,69
<b>CBV min</b>	0,18	0,67	0,66	0,83	0,69

*Abb. 3.9.5: Diagnostische Performance der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Rezidiven bei Astrozytomen mit IDH-Wildtyp in der ROC-Analyse mit optimalem cut-off-Wert*

### 3.10 Vorhersage von Tumorrezidiven anhand der DSC-Perfusion in der Tumorgruppe Oligodendrogliome

15 Patienten in dieser Studie hatten ein Oligodendrogliom, wovon bei 7 ein Rezidiv auftrat. Für die Vorhersage eines Tumorrezidivs bei Patienten mit Oligodendrogliom erreichte das CBVmax eine Accuracy von 0,73 bei einem optimalen cut-off-Wert von 1,55, das CBVmean eine Accuracy von 0,67 bei einem optimalen cut-off-Wert von 0,81 und das CBVmin erreichte eine Accuracy von 0,6 bei einem optimalen cut-off-Wert von 0,19.

Die Sensitivität und Spezifität der Perfusionsparameter lag zwischen 0,43 und 0,86. Die genauen Werte sowie die ROC-Analysen der Gesamtpopulation sind den Abbildungen 3.10.1 bis 3.10.5 zu entnehmen.

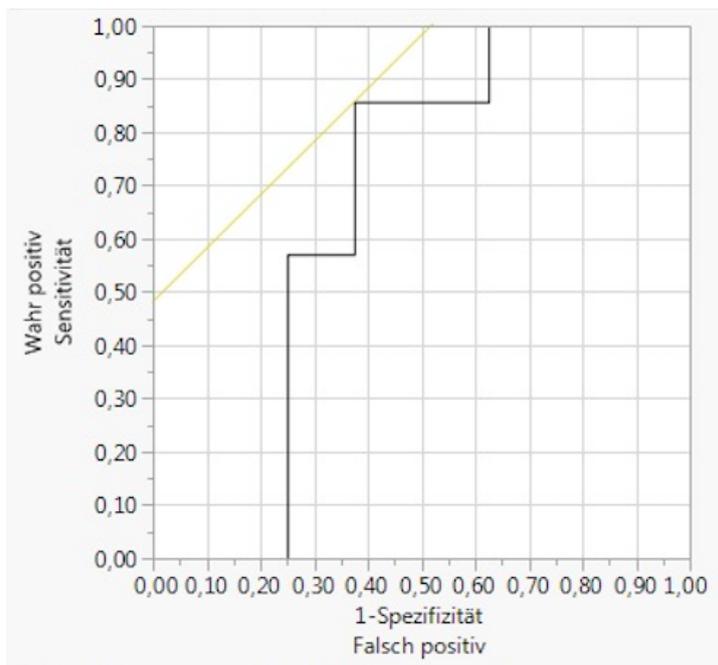


Abb. 3.10.1: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (1,55) des CBVmax mit einer AUC von 0,66 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapie-assoziierten Veränderungen bei Oligodendrogliomen

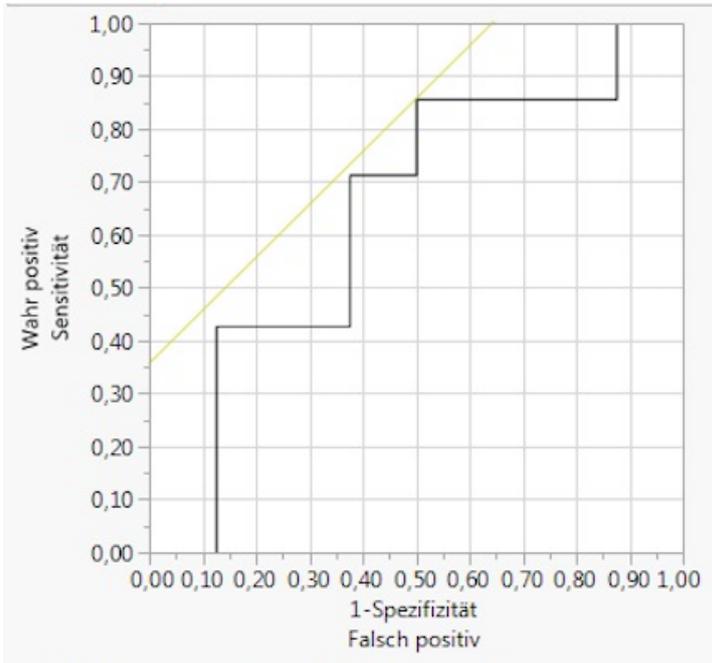


Abb. 3.10.2: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,81) des CBVmean mit einer AUC von 0,64 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapie-assoziierten Veränderungen bei Oligodendrogliomen

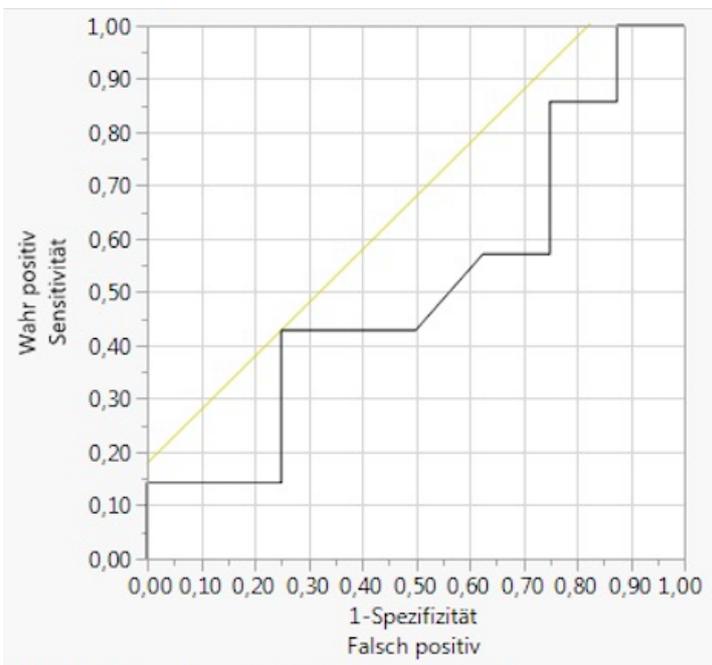


Abb. 3.10.3: ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen cut-off-Wertes (0,19) des CBVmin mit einer AUC von 0,51 zur Differenzierung von Tumorrezidiven und therapie-assoziierten Veränderungen bei Oligodendrogliomen

Bei den 15 Oligodendrogliomen kam es für den optimalen cut-off-Wert des CBVmax (1,55) zu 11 wahren und 4 falschen Aussagen. Der cut-off-Wert (0,81) des CBVmean lieferte 10 wahre und 5 falsche Ereignisse. Beim optimalen cut-off-Wert (0,19) des CBVmin kam es zu 9 wahren und 6 falschen Aussagen. Diese Werte führen zu einem AUC von 0,51 bis 0,64. Die genauen Werte sind den Abbildungen 3.10.4 und 3.10.5 zu entnehmen.

Messung	Wahr positiv	Wahr negativ	Falsch positiv	Falsch negativ
<b>CBV max</b>	6	5	3	1
<b>CBV mean</b>	6	4	4	1
<b>CBV min</b>	3	6	2	4

*Abb. 3.10.4: Vier-Felder-Tafel der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Tumorrezidiven bei Oligodendrogliomen beim optimalen cut-off-Wert*

Messung	Cut-off	AUC	Sensitivität	Spezifität	Accuracy
<b>CBV max</b>	1,55	0,66	0,86	0,63	0,73
<b>CBV mean</b>	0,81	0,64	0,86	0,50	0,67
<b>CBV min</b>	0,19	0,51	0,43	0,75	0,60

*Abb. 3.10.5: Diagnostische Performance der verschiedenen Perfusionswerte für die Vorhersage von Rezidiven bei Oligodendrogliomen in der ROC-Analyse mit optimalem cut-off-Wert*

## **4 Diskussion**

Diese Studie untersucht die Aussagekraft der DSC-Perfusion zur Differenzierung von Rezidivtumoren und therapie-assoziierten Veränderungen bei Gliomen. Dass die Perfusionswerte eine Aussage darüber ermöglichen, wurde bereits in früheren Studien belegt (114).

Mittels Standard-MRT kann das Vorhandensein von Rezidiven oft erst in Verlaufskontrollen sicher beurteilt werden, was einen Zeitverlust für weitere Therapieentscheidungen mit sich bringt. Hilfreich wäre deshalb eine Unterscheidung direkt zum Zeitpunkt der aktuellen Bildgebung ohne weitere Verlaufskontrollen. Wir konnten in dieser Arbeit verdeutlichen, dass sich die Aussagekraft und auch die am besten geeigneten cut-off-Werte der DSC-Perfusion in den verschiedenen molekularen Gliomgruppen (Astrozytome vom IDH-Wildtyp, IDH-mutierte Astrozytome und Oligodendrogliome) bei dieser Fragestellung unterscheiden.

Zunächst soll jedoch auf den Zusammenhang verschiedener patienten- und tumorassoziierter Faktoren als mögliche Störfaktoren mit dem Tumorverlauf eingegangen werden.

### **4.1 Einfluss patientenassoziierter Faktoren auf die Rezidivhäufigkeit**

Der Karnofsky-Index korrelierte in unserem Patientenkollektiv nicht signifikant mit der Häufigkeit von auftretenden Tumorrezidiven. Okita stellte 2015 in einer Studie mit 50 Patienten einen signifikanten Unterschied zwischen niedrigem KPS und vermehrtem Auftreten von Rezidiven fest. Der Beobachtungszeitraum der Patienten betrug in dieser Studie mindestens fünf Jahre (115). Durch unseren kürzeren Beobachtungszeitraum und die Erhebung des KPS zum Untersuchungszeitpunkt werden langfristige Einflüsse auf die Lebensqualität nicht berücksichtigt, was diese Abweichung erklären kann. Prinzipiell ist ein Einfluss nicht auszuschließen. Die Verteilung des Karnofsky-Index war in unserem Kollektiv ausgeglichen.

Die Rezidivhäufigkeit in unserem Patientenkollektiv unterschied sich nicht abhängig von der zuletzt applizierten adjuvanten Therapie (Radio-/

Chemotherapie im Vergleich zu Immuntherapie oder keiner Therapie - s. Kapitel 2.2). Die postoperative Chemotherapie ist standardmäßig zur Verhinderung von Rezidiven etabliert (116). Im Gegenzug werden Immuntherapien meist als second-line Therapie nach Rezidiv eingesetzt. Insbesondere bei Kombinationen von Immuntherapie und Strahlentherapie berichten Studien von einer Verlängerung des rezidivfreien Intervalls, die Datenlage ist jedoch sehr divers (117, 118). In unserem recht kleinen Patientenkollektiv zeigte sich die Vortherapie nicht als relevant für das Rezidivaufreten und wurde somit nicht weiter als Störfaktor berücksichtigt.

#### **4.2 Einfluss tumorassoziierter Faktoren auf die Rezidivhäufigkeit**

Patienten mit Astrozytomen vom IDH-Wildtyp erlitten in unserem Kollektiv signifikant häufiger Rezidive als Patienten mit Oligodendrogliomen und IDH-mutierten Astrozytomen, während sich die Rezidivhäufigkeit in den letzten beiden Gruppen nicht signifikant unterschied. Dies bestätigen die Ergebnisse verschiedener Studien, die bei Oligodendrogliomen längere Zeitabstände bis zum Rezidivaufreten (10, 119) und auch prozentual im Auftreten von Rezidiven deutliche Unterschiede festgestellt haben. So kam es in einer Studie von Im et al. bei den Oligodendrogliomen nur in 12% der Fälle zu einem Rezidiv, 45,5% der Patienten mit IDH-mutierten Astrozytomen erlitten ein Rezidiv und bei den Astrozytomen mit IDH-Wildtyp kam es mit 62,2% am häufigsten zu einem Rezidiv (120). In einer anderen Studie wurden bei 25% der Oligodendrogliome, bei 51,2% der Astrozytome mit IDH-Mutation und bei 97,5% der Astrozytome mit IDH-Wildtyp Rezidive festgestellt (121). In unseren Ergebnissen mit einem Rezidivaufkommen von 83% bei den Astrozytomen mit IDH-Wildtyp, 50% bei den Astrozytomen mit IDH-Mutation und 47% der Oligodendrogliome variieren die Prozentzahlen zwar, dies ist jedoch am ehesten auf unterschiedliche Patientenkollektive und Nachbeobachtungszeiträume zurückzuführen. Es ist allgemein festzustellen, dass es am häufigsten bei den Astrozytomen mit IDH-Wildtyp zu Rezidiven kommt und am seltensten bei den Oligodendrogliomen. Ebenso ist in der Literatur ein Zusammenhang zwischen dem Tumor-Grading von Gliomen und der Rezidivhäufigkeit bekannt (122, 123). In unserem Kollektiv mit

relativ niedrigen Patientenzahlen unterschied sich die Rezidivhäufigkeit in den drei Tumorguppen zwischen hoch- und niedriggradigen Tumoren nicht, sodass wir hier auf eine Differenzierung nach Tumorgrad in den weiteren Auswertungen verzichtet haben.

#### **4.3 Aussagekraft der DSC-Perfusion zur Differenzierung von therapie-assoziierten Veränderungen und Tumorrezidiv**

In der Literatur wird ein möglicher Nutzen der DSC-Perfusion bei der Diagnostik von Hirntumoren seit längerem diskutiert. Bereits um 1990 wurde festgestellt, dass ein höheres CBV bei Gliomen mit einer geringeren Überlebensrate einhergeht und ihm wurde folglich ein prognostischer Wert zugeschrieben (124). Durch die weitere Entwicklung können seitdem immer präzisere Aussagen über die Tumoreigenschaften von Gliomen anhand von MR-Perfusionswerten getroffen werden. Da den molekularen Markern bei Gliomen - insbesondere auch nach der neuen WHO-Klassifikation - eine wichtige Rolle für die Diagnostik, Therapieplanung und den Erkrankungsverlauf zugeschrieben wird, ist die Option der nicht-invasiven Vorhersage der molekularen Eigenschaften von Gliomen mittels DSC-Perfusion von besonderer Bedeutung (125). Insbesondere für die 1p/19q-Kodeletion konnte festgestellt werden, dass eine 1p/19q-Kodeletion mit höheren Perfusionswerten einhergeht (126-128). Ebenfalls wird die Möglichkeit beschrieben, mittels MR-Perfusion Aussagen über das Tumorgrading zu treffen (129). Dabei erzielt das CBV von den verschiedenen Perfusionsparametern die besten Ergebnisse in der Differenzierung von hoch- zu niedriggradigen Tumoren (130).

Auch eine Aussagekraft über den weiteren Erkrankungsverlauf von Hirntumoren wurde den Perfusionswerten bereits zugeschrieben. White et al. beobachteten bei einer Untersuchung von 51 Patienten mit Astrozytomen (WHO-Grad 2-4), dass bei Patienten mit einer Überlebensrate von weniger als 2 Jahren das CBV<sub>mean</sub> und das CBV<sub>max</sub> höher waren (114).

Wir haben in unserer Studie die Aussagekraft des CBV zur Differenzierung von therapie-assoziierten Veränderungen und Gliomrezidiven untersucht. Hierfür wurden das CBVmean, CBVmax und CBVmin berücksichtigt. Diese Parameter sind im klinischen Routinebetrieb leicht aus den Perfusionsrohdaten zu ermitteln. Für die Untersuchung des cerebralen Blutvolumens (CBV) haben wir uns entschieden, da in mehreren Studien herausgefunden wurde, dass das CBV im Vergleich zu anderen Perfusionsparametern wie beispielsweise CBF, MTT und  $K^{trans}$  die besten Vorhersagewerte liefert (131-133). Zwischen den molekularen Tumorgruppen unterschied sich das CBV nicht signifikant.

Alle erhobenen Perfusionswerte von Astrozytomen des IDH-Wildtyps nehmen in unserer Studie die tendenziell niedrigsten Werte im Vergleich zu Astrozytomen mit IDH-Mutation und Oligodendrogliomen ein. In der Literatur, zum Beispiel in einer Studie von Wang et al., wurde beschrieben, dass Astrozytome mit IDH-Wildtyp die höchsten CBV-Werte aufweisen (134, 135). Dies steht in Kontrast zu unseren Ergebnissen. Die Abweichung lässt sich nicht aufgrund der Verteilung der hoch-/niedriggradigen Tumore in unserem Patientenkollektiv erklären, da von den 35 Astrozytomen mit IDH-Wildtyp 31 Tumore als hochgradig eingestuft wurden und 4 als niedriggradig. So kann man darauf schließen, dass die Abweichung der Perfusionswerte der Astrozytome mit IDH-Wildtyp in unserem Patientenkollektiv durch weitere unbekannte Faktoren verursacht wurde. Laut Campos et al. (136) werden durch die Therapie von Gliomen die genetische Zusammensetzung und die physiologischen Prozesse in den Tumoren verändert. Allerdings würden solche Effekte ebenfalls in anderen Untersuchungen auftreten, sodass die Abweichungen in unserer Studie am ehesten durch die kleine Patientenkohorte zu erklären sind.

Im Folgenden wird die diagnostische Aussagekraft der DSC-Perfusion im Zusammenhang mit dem Rezidivaufreten betrachtet. Die Aussagekraft der Perfusion über das Vorhandensein von Rezidivtumoren verbesserte sich bei einer separaten Analyse der drei Tumorgruppen im Vergleich zu den Werten der Gesamtpopulation, was sich durch die unterschiedlichen biologischen Eigenschaften der verschiedenen Tumorgruppen erklären lässt.

Bei Astrozytomen mit IDH-Mutation war das CBVmean der geeignetste Parameter zur Beurteilung des Rezidivaufretens mit einer Accuracy von 0,82 und hat damit auch im Vergleich mit anderen Studien einen guten Vorhersagewert (s. Abbildungen 4.3.1 - 4.3.2). Bei einer sehr guten Sensitivität von 0,91 lag die Spezifität mit 0,73 etwas niedriger. Somit verbessert die DSC-Perfusion anhand unserer Studiendaten bei Patienten mit IDH-Mutation eine frühzeitige Erkennung von Rezidivtumoren und ermöglicht so die schnelle Anpassung der Therapieschemata.

Bei den Astrozytomen mit IDH-Wildtyp erreichte sowohl das CBVmean als auch das CBVmin eine Accuracy von 0,69, wobei insbesondere das CBVmean eine sehr hohe Spezifität von 1,0 aufwies bei einer relativ niedrigen Sensitivität von 0,62. Die niedrige Vorhersagekraft der MR-Perfusion zum Vorhandensein von Tumorrezidiven bei Astrozytomen vom IDH-Wildtyp könnte mit einem eher atypischen Patientenkollektiv dieser Tumore in unserem Studienkollektiv zusammenhängen. Die im Vergleich zur Literatur allgemein niedrigen Perfusionswerte von Astrozytomen vom IDH-Wildtyp in unserem Kollektiv lassen möglicherweise darauf schließen, dass insgesamt vielleicht weniger aggressive individuelle Tumore vertreten waren und somit auch Tumorrezidive mittels der Perfusion in unserem Kollektiv erschwert zu erkennen waren. Allerdings könnten unsere Ergebnisse auch ein Hinweis darauf sein, dass sich Astrozytome des IDH-Wildtyps im Erkrankungsverlauf in ihren Eigenschaften verändern und somit Tumorrezidive allgemein schwieriger zu erkennen sein können. Solche Veränderungen der Astrozytome mit IDH-Wildtyp im Erkrankungsverlauf werden auch in der Literatur beschrieben (137).

Bei Patienten mit Oligodendrogliomen erreichte das CBVmax im Vergleich zu CBVmean und CBVmin die höchste Accuracy von 0,73, wobei die Sensitivität bei 0,86 und die Spezifität bei 0,63 lag. Somit scheint das CBVmax zusätzlich zum Standard-MRT ein hilfreicher Parameter für die Identifikation von Tumorrezidiven bei Oligodendrogliomen zu sein.

Einschränkend ist zu sagen, dass Maximalwerte wie das CBVmax hohen individuellen Schwankungen unterliegen können und anfällig für statistische Ausreißer sind, was die Zuverlässigkeit als Messparameter etwas vermindert.

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit anderen Studien (132, 138-141), die den Vorhersagewert der Perfusionswerte in Bezug auf das Auftreten von Rezidiven untersucht haben, fällt auf, dass die Ergebnisse sehr divers sind: In den Studien wurden verschiedene Tumorentitäten untersucht. Für die idealen cut-off-Werte (zwischen 1,07 und 3,6) wurden Sensitivitäten von 0,59-1,0 erreicht, die Spezifität lag zwischen 0,63 und 1,0 und die Accuracy nahm Werte zwischen 0,69 und 0,89 ein (s. Abbildungen 4.3.1 - 4.3.2). Diese Unterschiede liegen am ehesten an der geringen Fallzahl von Patienten in den Studien. Eine Studie mit einer höheren Fallzahl könnte die Aussagekraft präziser beschreiben.

Im Vergleich mit den anderen Studien fällt auf, dass die cut-off-Werte der meisten anderen Studien deutlich höher sind als die, die wir in unserer Studie festgestellt haben. Ursachen dafür können unterschiedliche Tumorentitäten sein, die in der Studie untersucht wurden oder bei Astrozytomen vom IDH-Wildtyp auch die Tatsache, dass unsere gemessenen Perfusionswerte bei diesen Tumoren niedriger waren als in anderen Studien.

Alle Studien, die zum Vergleich herangezogen wurden, untersuchten die Perfusionswerte zum Zeitpunkt des Rezidiv-Verdachts und nicht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, was für eine bessere Vergleichbarkeit sorgt. Allerdings erfolgte in den anderen Studien nicht die Unterteilung der Tumorentitäten, die wir vornahmen, was wiederum die unterschiedlichen cut-off-Werte (s.o.) erklären kann.

Mit einer Accuracy zwischen 0,69 und 0,89 bieten die Studien keinen Vorhersagewert, der ausreichend wäre, um im klinischen Alltag Behandlungsentscheidungen allein ausgehend vom CBV in der DSC-Perfusion zu treffen. Die Ergebnisse zeigen jedoch den prognostischen Wert des CBV und dass weitere Studien mit höheren Patientenzahlen gegebenenfalls genauere Schwellenwerte für den klinischen Alltag liefern können.

Studie	Patientenzahl	Tumorentität	CBV	cut-off-Wert
<b>Gesamtpopulation</b>	72	Gesamtpopulation	mean	0,99
<b>Astrozytome mit IDH-Mutation</b>	22	Astrozytome mit IDH-Mutation	mean	0,98
<b>Astrozytome mit IDH-Wildtyp</b>	35	Astrozytome mit IDH-Wildtyp	mean	0,81
<b>Oligodendrogliome</b>	15	Oligodendrogliome	max	1,55
<b>Prager et al. (2015)</b>	68	Hochgradige Astrozytome	Nicht angegeben	1,07
<b>Nael et al. (2018)</b>	70	Glioblastome	mean	2,2
<b>Zakhari et al. (2019)</b>	68	Hochgradige Tumore	mean	2,74
<b>Elshafeey et al. (2019)</b>	98	Glioblastome	mean	Nicht angegeben
<b>Xu et al. (2017)</b>	29	Gliome WHO-Grad 2-4	Nicht angegeben	3,6

*Abb. 4.3.1: Vergleich der Vorhersagewerte des CBV auf das Rezidivaufreten in unserer Studie mit anderen Studien: Patientenzahl, Tumorentität, CBV und idealer cut-off-Wert*

Studie	Sensitivität	Spezifität	Accuracy
<b>Gesamtpopulation</b>	0,66	0,76	0,69
<b>Astrozytome mit IDH-Mutation</b>	0,91	0,73	0,82
<b>Astrozytome mit IDH-Wildtyp</b>	0,62	1	0,69
<b>Oligodendrogliome</b>	0,86	0,63	0,73
<b>Prager et al. (2015)</b>	1	0,75	-
<b>Nael et al. (2018)</b>	0,8	0,91	0,86
<b>Zakhari et al. (2019)</b>	0,74	0,63	0,69
<b>Elshafeey et al (2019)</b>	0,92	0,89	0,89
<b>Xu et al. (2017)</b>	0,59	1	0,76

*Abb. 4.3.2: Vergleich der Vorhersagewerte des CBV auf das Rezidivaufreten in unserer Studie mit anderen Studien: Sensitivität, Spezifität und Accuracy*

#### **4.4 Limitationen der Studie**

Zum einen sind durch den retrospektiven Ansatz der Studie die Daten inhomogen, sodass sich Parameter wie beispielsweise die verschiedenen vorangegangenen Therapieansätze, unterschiedlicher Zeitabstand der MRT-Untersuchung zu erfolgten Therapien und der Nachbeobachtungszeitraum voneinander unterscheiden. Die Patientenzahl in dieser explorativen Studie ist relativ gering. Deshalb würde eine weitere Unterteilung der Patienten, um weitere Unterschiede durch Einflussfaktoren einzugrenzen, die Fallzahlen pro untersuchter Patientengruppe zu sehr reduzieren, um statistisch relevante Ergebnisse zu erzielen.

Allgemein ist die geringe Patientenzahl ein weiterer Faktor, der die Aussagekraft der Studie beeinträchtigt. Es wäre sinnvoll, diese Studie mit zusätzlichen Patientendaten zu erweitern, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen.

Nicht bei allen Patienten konnte der Erkrankungsverlauf histologisch gesichert werden, sondern basierte zum größten Teil auf Verlaufskontrollen im weiteren Erkrankungsverlauf. Eine histologische Sicherung wird jedoch aufgrund der Invasivität der Maßnahme nur in seltenen Fällen vorgenommen und bildgebend und klinische Verlaufsdaten werden auch in der klinischen Routine für weitere Therapieentscheidungen und die Beurteilung des Erkrankungsverlaufs herangezogen.

#### **4.5 Ausblick**

Die Prognose des Erkrankungsverlaufs von Gliomen verbessert sich maßgeblich bei frühzeitiger Diagnostik von möglichen Tumorrezidiven unter und nach erfolgter Behandlung, da gegebenenfalls eine entsprechende Anpassung der Therapie bei Tumorprogress stattfinden kann und nicht notwendige Therapien bei therapie-assoziierten Veränderungen vermieden werden können (142). Die Limitationen der klassischen MRT-Bildgebung haben dazu geführt, dass die Diagnosestellung abhängig ist von Verlaufsuntersuchungen nach mehreren Monaten, was den Therapiebeginn von Tumorrezidiven verzögern kann. Deshalb wäre es hilfreich, alternative und allgemein verfügbare diagnostische Mittel zur

Beurteilung des Erkrankungsverlaufs zu etablieren. Es ließe sich gut in den Klinik-Alltag integrieren, die Perfusion im Routine MR-Protokoll zu ergänzen. Dabei wäre keine weitere Untersuchung notwendig und es bestände kein zusätzliches Risiko für den Patienten.

In der Literatur ist bereits die gute Vorhersagekraft der MR-Perfusionsparameter, insbesondere des CBV, über das Vorhandensein von Rezidiven bei Gliomen beschrieben. Dies konnte in unserer Studien bestätigt werden. Zukünftig kann das Verfahren der DSC-Perfusion vielversprechende Möglichkeiten der unmittelbaren Diagnosestellung bieten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Perfusionswerte im klinischen Alltag eine gute Möglichkeit darstellen, nicht-invasive Vorhersagen über den Erkrankungsverlauf von Gliomen zu liefern und frühzeitig Entscheidungen über Rezidivbehandlungen zu treffen. Da die Perfusionswerte jedoch verschiedenen externen Einflüssen unterliegen, sind sie als wertvolle Ergänzung der übrigen Diagnostik anzusehen.

## 5 Zusammenfassung

Gliome sind eine histologische Untergruppe der hirneigenen Tumore. Die hohe Rezidivrate - insbesondere von höhergradigen Gliomen - erschwert dabei die Therapie und verschlechtert die Überlebensrate. In der Diagnostik von Gliom-Rezidiven stellt die Differenzierung von Tumorrezidiv und therapie-assoziierten Veränderungen unter adjuvanter Therapie eine große Herausforderung für die Standard-Bildgebung dar. Bei nicht eindeutigen Befunden muss der Verdacht auf ein Rezidiv im zeitlichen Verlauf bestätigt oder verworfen werden, was jedoch für die weitere Therapie einen Zeitverlust darstellt. Somit ist es erstrebenswert, eine Technik zu finden, die zuverlässig Gliomrezidive von therapie-assoziierten Veränderungen unterscheiden kann. Die DSC-Perfusion ist eine in der klinischen Routine leicht zu etablierende MR-Technik, die die Durchblutung von Gewebe untersucht und bei Hirntumoren aggressives Tumorwachstum darstellen kann.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob das cerebrale Blutvolumen (CBV) als quantifizierbarer Parameter aus der MR-Perfusion geeignete Aussagen über das Vorhandensein von Tumorrezidiven liefern kann. Hierzu wurden die Gliomgruppen Astrozytome mit IDH-Mutationen, Astrozytome mit IDH-Wildtyp und Oligodendrogliome als häufigste Entitäten getrennt analysiert.

In einem Patientenkollektiv von 72 Patienten mit bekannter Gliom-Erkrankung und progredienten MR-morphologischen Befunden unter Therapie wurde im Rahmen der klinisch indizierten bildgebenden Verlaufskontrollen eine DSC-Perfusionsmessung durchgeführt. In den erhobenen Datensätzen wurden die tumorsuspekten Areale festgelegt und darin die Perfusionswerte bestimmt. Erhoben wurden der durchschnittliche Perfusions-Wert im Tumor-Areal (CBVmean), der niedrigste Perfusionswert (CBVmin) sowie der höchste Perfusionswert im Tumor-Areal (CBVmax).

Zunächst wurde der Einfluss verschiedener patienten- und tumorassoziierter Eigenschaften und unterschiedlicher vorausgegangener Therapien auf das Auftreten von Tumorrezidiven ausgeschlossen. In den Tumorgruppen waren Rezidive bei Astrozytomen mit IDH-Wildtyp im Vergleich zu Oligodendrogliomen und IDH-mutierten Astrozytomen signifikant häufiger.

Die Perfusionswerte, die wir in den drei Untergruppen ermittelt haben, weichen von den Ergebnissen, die andere Studien erzielt haben, ab. In unserer Untersuchung waren die Perfusionswerte der Astrozytome mit IDH-Wildtyp am niedrigsten, obwohl in anderen Studien beschrieben wurde, dass sie am höchsten sind. Diese Abweichung lässt sich am ehesten durch unser kleines Patientenkollektiv erklären und erfordert weitere Untersuchungen einer größeren Kohorte. Die Perfusionswerte bei Astrozytomen mit IDH-Mutation und Oligodendrogliomen stimmten mit der Literatur überein.

Bei der Untersuchung der Eignung der Perfusionswerte zur Differenzierung von Therapieansprechen und Tumorrezidiv haben wir herausgefunden, dass das CBVmean bei den Astrozytomen vom IDH-Wildtyp und den IDH-mutierten Astrozytomen die besten Vorhersagewerte zur Differenzierung liefert. Die Accuracy des CBVmean war bei den Astrozytomen mit IDH-Mutation 0,82 und bei den Astrozytomen des IDH-Wildtyps 0,69. Für die Oligodendrogliome liefert der CBVmax mit einer Accuracy von 0,73 die besten Vorhersagewerte.

Grundsätzlich bietet die Analyse der MR-Perfusionswerte eine allgemein verfügbare Möglichkeit, Rezidive von therapie-assoziierten Veränderungen zu unterscheiden. Um die Einflüsse externer Faktoren auf die Perfusionswerte besser zu kennen, sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Stöver I, Feyer P. Gliome. Praxismanual Strahlentherapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 91-102.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
3. Johnson DR, Guerin JB, Giannini C, Morris JM, Eckel LJ, Kaufmann TJ. 2016 Updates to the WHO Brain Tumor Classification System: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics.* 2017;37(7):2164-80.
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51.
5. Colip C, Oztek MA, Lo S, Yuh W, Fink J. Updates in the Neuroimaging and WHO Classification of Primary CNS Gliomas: A Review of Current Terminology, Diagnosis, and Clinical Relevance From a Radiologic Perspective. *Top Magn Reson Imaging.* 2019;28(2):73-84.
6. Kristensen BW, Priesterbach-Ackley LP, Petersen JK, Wesseling P. Molecular pathology of tumors of the central nervous system. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1265-78.
7. Komori T. Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Lab Invest.* 2022;102(2):126-33.
8. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e315-e29.
9. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002;20(8):2076-84.
10. Suchorska B, Schuller U, Biczok A, Lenski M, Albert NL, Giese A, et al. Contrast enhancement is a prognostic factor in IDH1/2 mutant, but not in wild-type WHO grade II/III glioma as confirmed by machine learning. *Eur J Cancer.* 2019;107:15-27.

11. Terret C, Albrand G, Moncenix G, Droz JP. Karnofsky Performance Scale (KPS) or Physical Performance Test (PPT)? That is the question. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;77(2):142-7.
12. Ren F, Zhao Q, Huang L, Zheng Y, Li L, He Q, et al. The R132H mutation in IDH1 promotes the recruitment of NK cells through CX3CL1/CX3CR1 chemotaxis and is correlated with a better prognosis in gliomas. *Immunol Cell Biol*. 2019;97(5):457-69.
13. Kessler T, Sahm F, Sadik A, Stichel D, Hertenstein A, Reifenberger G, et al. Molecular differences in IDH wildtype glioblastoma according to MGMT promoter methylation. *Neuro Oncol*. 2018;20(3):367-79.
14. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, Ngo HTT, Pham TQ, Chan AK, et al. TERT promoter mutation and its interaction with IDH mutations in glioma: Combined TERT promoter and IDH mutations stratifies lower-grade glioma into distinct survival subgroups-A meta-analysis of aggregate data. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:1-9.
15. Heidenreich B, Rachakonda PS, Hosen I, Volz F, Hemminki K, Weyerbrock A, et al. TERT promoter mutations and telomere length in adult malignant gliomas and recurrences. *Oncotarget*. 2015;6(12):10617-33.
16. Lu VM, O'Connor KP, Shah AH, Eichberg DG, Luther EM, Komotar RJ, et al. The prognostic significance of CDKN2A homozygous deletion in IDH-mutant lower-grade glioma and glioblastoma: a systematic review of the contemporary literature. *J Neurooncol*. 2020.
17. Cimino PJ, Holland EC. Targeted copy number analysis outperforms histologic grading in predicting patient survival for WHO grades II/III IDH-mutant astrocytomas. *Neuro Oncol*. 2019;21(6):819-21.
18. Silantyev AS, Falzone L, Libra M, Gurina OI, Kardashova KS, Nikolouzakis TK, et al. Current and Future Trends on Diagnosis and Prognosis of Glioblastoma: From Molecular Biology to Proteomics. *Cells*. 2019;8(8).
19. Molinari E, Curran OE, Grant R. Clinical importance of molecular markers of adult diffuse glioma. *Pract Neurol*. 2019;19(5):412-6.
20. Serventi J, Behr J. Surgery and Evidence-based Treatments in Patients with Newly Diagnosed High-grade Glioma. *Semin Oncol Nurs*. 2018;34(5):443-53.
21. Wilson TA, Karajannis MA, Harter DH. Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. *Surg Neurol Int*. 2014;5:64.

22. Wirsching HG, Weiss T, Roth P, Weller M. [Basic principles of diagnosis and treatment of gliomas]. *Nervenarzt*. 2018;89(6):692-8.
23. Davis ME. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2016;20(5 Suppl):S2-8.
24. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. 2008;62(3):564-76; discussion -76.
25. Snider JW, 3rd, Mehta M. Principles of radiation therapy. *Handb Clin Neurol*. 2016;134:131-47.
26. Sulman EP, Ismaila N, Armstrong TS, Tsien C, Batchelor TT, Cloughesy T, et al. Radiation Therapy for Glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):361-9.
27. Burton EC, Prados MD. Malignant gliomas. *Curr Treat Options Oncol*. 2000;1(5):459-68.
28. Seystahl K, Wick W, Weller M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:389-408.
29. Braun K, Ahluwalia MS. Treatment of Glioblastoma in Older Adults. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(12):81.
30. Venur VA, Peereboom DM, Ahluwalia MS. Current medical treatment of glioblastoma. *Cancer Treat Res*. 2015;163:103-15.
31. Choi S, Yu Y, Grimmer MR, Wahl M, Chang SM, Costello JF. Temozolomide-associated hypermutation in gliomas. *Neuro Oncol*. 2018;20(10):1300-9.
32. Kamiya-Matsuoka C, Gilbert MR. Treating recurrent glioblastoma: an update. *CNS Oncol*. 2015;4(2):91-104.
33. Taal W, Bromberg JE, van den Bent MJ. Chemotherapy in glioma. *CNS Oncol*. 2015;4(3):179-92.
34. Roth P, Winklhofer S, Müller AMS, Dummer R, Mair MJ, Gramatzki D, et al. Neurological complications of cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev*. 2021;97:102189.

35. Shi T, Song X, Wang Y, Liu F, Wei J. Combining Oncolytic Viruses With Cancer Immunotherapy: Establishing a New Generation of Cancer Treatment. *Front Immunol.* 2020;11:683.
36. Lawler SE, Speranza MC, Cho CF, Chiocca EA. Oncolytic Viruses in Cancer Treatment: A Review. *JAMA Oncol.* 2017;3(6):841-9.
37. Capozzi M, De Divitiis C, Ottaiano A, von Arx C, Scala S, Tatangelo F, et al. Lenvatinib, a molecule with versatile application: from preclinical evidence to future development in anti-cancer treatment. *Cancer Manag Res.* 2019;11:3847-60.
38. Li X, Wu C, Chen N, Gu H, Yen A, Cao L, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and targeted therapy for glioblastoma. *Oncotarget.* 2016;7(22):33440-50.
39. Moschetta M, Reale A, Marasco C, Vacca A, Carratù MR. Therapeutic targeting of the mTOR-signalling pathway in cancer: benefits and limitations. *Br J Pharmacol.* 2014;171(16):3801-13.
40. Reardon DA, Mitchell DA. The development of dendritic cell vaccine-based immunotherapies for glioblastoma. *Semin Immunopathol.* 2017;39(2):225-39.
41. Kamran N, Calinescu A, Candolfi M, Chandran M, Mineharu Y, Asad AS, et al. Recent advances and future of immunotherapy for glioblastoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(10):1245-64.
42. Winograd EK, Ciesielski MJ, Fenstermaker RA. Novel vaccines for glioblastoma: clinical update and perspective. *Immunotherapy.* 2016;8(11):1293-308.
43. Khansur E, Shah AH, Lacy K, Komotar RJ. Novel Immunotherapeutics for Treatment of Glioblastoma: The Last Decade of Research. *Cancer Invest.* 2019;37(1):1-7.
44. Hsieh J, Flohr T. Computed tomography recent history and future perspectives. *J Med Imaging (Bellingham).* 2021;8(5):052109.
45. Erbguth FJ, Grehl H, Grehl T, Hahn J-M, Hecht M, Jaspert-Grehl A, et al. Bildgebende Verfahren. In: Grehl H, Reinhardt F-M, editors. *Checkliste Neurologie.* 6. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2016.
46. Nakaura T, Iyama Y, Kidoh M, Yokoyama K, Oda S, Tokuyasu S, et al. Comparison of iterative model, hybrid iterative, and filtered back projection

reconstruction techniques in low-dose brain CT: impact of thin-slice imaging. *Neuroradiology*. 2016;58(3):245-51.

47. Notohamiprodjo S, Deak Z, Meurer F, Maertz F, Mueck FG, Geyer LL, et al. Image quality of iterative reconstruction in cranial CT imaging: comparison of model-based iterative reconstruction (MBIR) and adaptive statistical iterative reconstruction (ASiR). *Eur Radiol*. 2015;25(1):140-6.

48. Deák Z, Grimm JM, Treitl M, Geyer LL, Linsenmaier U, Körner M, et al. Filtered back projection, adaptive statistical iterative reconstruction, and a model-based iterative reconstruction in abdominal CT: an experimental clinical study. *Radiology*. 2013;266(1):197-206.

49. Yan P, Zhang NY, Luo XQ, Wang M, Deng YH, Wu T, et al. Is intravenous iodinated contrast medium administration really harmful in hospitalized acute kidney injury patients: a propensity score-matched study. *Eur Radiol*. 2022;32(2):1163-72.

50. Eilsberger F, Luster M, Feldkamp J. [Iodine-induced thyroid dysfunction]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2021;116(4):307-11.

51. Lakhal K, Ehrmann S, Robert-Edan V. Iodinated contrast medium: Is there a re(n)al problem? A clinical vignette-based review. *Crit Care*. 2020;24(1):641.

52. Blumrich L, Telles JPM, da Silva SA, Iglesias RF, Teixeira MJ, Figueiredo EG. Routine postoperative computed tomography scan after craniotomy: systematic review and evidence-based recommendations. *Neurosurg Rev*. 2021.

53. Benveniste RJ, Ferraro N, Tsimpas A. Yield and utility of routine postoperative imaging after resection of brain metastases. *J Neurooncol*. 2014;118(2):363-7.

54. Proença F, Guerreiro C, Sá G, Reimão S. Neuroimaging safety during pregnancy and lactation: a review. *Neuroradiology*. 2021;63(6):837-45.

55. Immonen E, Wong J, Nieminen M, Kekkonen L, Roine S, Törnroos S, et al. The use of deep learning towards dose optimization in low-dose computed tomography: A scoping review. *Radiography (Lond)*. 2021.

56. Amyot F, Arciniegas DB, Brazaitis MP, Curley KC, Diaz-Arrastia R, Gandjbakhche A, et al. A Review of the Effectiveness of Neuroimaging Modalities for the Detection of Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2015;32(22):1693-721.

57. Currie S, Hoggard N, Craven IJ, Hadjivassiliou M, Wilkinson ID. Understanding MRI: basic MR physics for physicians. *Postgrad Med J*. 2013;89(1050):209-23.
58. Radue EW, Weigel M, Wiest R, Urbach H. Introduction to Magnetic Resonance Imaging for Neurologists. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(5, Neuroimaging):1379-98.
59. Jung BA, Weigel M. Spin echo magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(4):805-17.
60. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, et al. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics*. 2006;26(2):513-37.
61. Tsiouris S, Bougias C, Fotopoulos A. Principles and current trends in the correlative evaluation of glioma with advanced MRI techniques and PET. *Hell J Nucl Med*. 2019;22(3):206-19.
62. Bergamino M, Bonzano L, Levrero F, Mancardi GL, Roccatagliata L. A review of technical aspects of T1-weighted dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in human brain tumors. *Phys Med*. 2014;30(6):635-43.
63. Kim B, Kim H, Kim S, Hwang YR. A brief review of non-invasive brain imaging technologies and the near-infrared optical bioimaging. *Appl Microsc*. 2021;51(1):9.
64. Levine D, McDonald RJ, Kressel HY. Gadolinium Retention After Contrast-Enhanced MRI. *Jama*. 2018;320(18):1853-4.
65. Åkesson M, Lehti L, Leander P, Sterner G, Wassélius J. Long-term safety of Gadofosveset in clinical practice. *Magn Reson Imaging*. 2022;86:70-3.
66. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, MacEachern MP, Singer L, Davenport MS. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):223-30.
67. Hua N, Minaeva O, Lupoli N, Franz ES, Liu X, Moncaster JA, et al. Gadolinium Deposition in the Rat Brain Measured with Quantitative MRI versus Elemental Mass Spectrometry. *Radiology*. 2023;306(1):244-51.

68. Funke SKI, Factor C, Rasschaert M, Lezius L, Sperling M, Karst U, et al. Long-term Gadolinium Retention in the Healthy Rat Brain: Comparison between Gadopiclenol, Gadobutrol, and Gadodiamide. *Radiology*. 2022;305(1):179-89.
69. Morelli JN, Runge VM, Ai F, Attenberger U, Vu L, Schmeets SH, et al. An image-based approach to understanding the physics of MR artifacts. *Radiographics*. 2011;31(3):849-66.
70. Hakky M, Pandey S, Kwak E, Jara H, Erbay SH. Application of basic physics principles to clinical neuroradiology: differentiating artifacts from true pathology on MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(2):369-77.
71. Biederer J. [Magnetic resonance imaging: technical aspects and recent developments]. *Med Klin (Munich)*. 2005;100(1):62-72.
72. Nguyen XV, Tahir S, Bresnahan BW, Andre JB, Lang EV, Mossa-Basha M, et al. Prevalence and Financial Impact of Claustrophobia, Anxiety, Patient Motion, and Other Patient Events in Magnetic Resonance Imaging. *Top Magn Reson Imaging*. 2020;29(3):125-30.
73. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(10):1989-98.
74. Jahng GH, Li KL, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion magnetic resonance imaging: a comprehensive update on principles and techniques. *Korean J Radiol*. 2014;15(5):554-77.
75. Narang J, Jain R, Arbab AS, Mikkelsen T, Scarpace L, Rosenblum ML, et al. Differentiating treatment-induced necrosis from recurrent/progressive brain tumor using nonmodel-based semiquantitative indices derived from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR perfusion. *Neuro Oncol*. 2011;13(9):1037-46.
76. Bolcaen J, Descamps B, Acou M, Deblaere K, den Broecke CV, Boterberg T, et al. In Vivo DCE-MRI for the Discrimination Between Glioblastoma and Radiation Necrosis in Rats. *Molecular Imaging and Biology*. 2017;19(6):857-66.
77. Rizzo L, Crasto SG, Moruno PG, Cassoni P, Rudà R, Boccaletti R, et al. Role of diffusion- and perfusion-weighted MR imaging for brain tumour characterisation. *Radiol Med*. 2009;114(4):645-59.

78. Benzakoun J, Robert C, Legrand L, Pallud J, Meder JF, Oppenheim C, et al. Anatomical and functional MR imaging to define tumoral boundaries and characterize lesions in neuro-oncology. *Cancer Radiother.* 2020;24(5):453-62.
79. Boxerman JL, Quarles CC, Hu LS, Erickson BJ, Gerstner ER, Smits M, et al. Consensus recommendations for a dynamic susceptibility contrast MRI protocol for use in high-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2020;22(9):1262-75.
80. Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, Ergin N, Uysal S, Atahan S. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol.* 2005;60(4):493-502.
81. Hartmann M, Heiland S, Sartor K. [Functional MRI procedures in the diagnosis of brain tumors: Perfusion- and diffusion-weighted imaging]. *Rofo.* 2002;174(8):955-64.
82. Romano A, Rossi Espagnet MC, Calabria LF, Coppola V, Figà Talamanca L, Cipriani V, et al. Clinical applications of dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted MR imaging in brain tumours. *Radiol Med.* 2012;117(3):445-60.
83. Toh CH, Wei KC, Chang CN, Ng SH, Wong HF, Lin CP. Differentiation of brain abscesses from glioblastomas and metastatic brain tumors: comparisons of diagnostic performance of dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging before and after mathematic contrast leakage correction. *PLoS One.* 2014;9(10):e109172.
84. Stöckelmaier L, Renovanz M, König J, Nickel K, Hickmann AK, Mayer-Steinacker R, et al. Therapy for Recurrent High-Grade Gliomas: Results of a Prospective Multicenter Study on Health-Related Quality of Life. *World Neurosurg.* 2017;102:383-99.
85. Seewald D. [Reirradiation of recurrent glioblastoma]. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(1-2):22-5.
86. Kirkpatrick JP, Sampson JH. Recurrent malignant gliomas. *Semin Radiat Oncol.* 2014;24(4):289-98.
87. Hoover JM, Nwojo M, Puffer R, Mandrekar J, Meyer FB, Parney IF. Surgical outcomes in recurrent glioma: clinical article. *J Neurosurg.* 2013;118(6):1224-31.
88. Haider AS, van den Bent M, Wen PY, Vogelbaum MA, Chang S, Canoll PD, et al. Toward a standard pathological and molecular characterization of

recurrent glioma in adults: a Response Assessment in Neuro-Oncology effort. *Neuro Oncol.* 2020;22(4):450-6.

89. Ho ALK, Jena R. Re-irradiation in the Brain: Primary Gliomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2018;30(2):124-36.

90. Birk HS, Han SJ, Butowski NA. Treatment options for recurrent high-grade gliomas. *CNS Oncol.* 2017;6(1):61-70.

91. Schwartz C, Thon N, Winkler PA. Therapeutic Options for Recurrent High-Grade Gliomas: A Perspective Statement. *World Neurosurg.* 2017;105:985-7.

92. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, Senft C, Hau P, Sabel MC, et al. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma—results from the DIRECTOR trial. *Neuro-Oncology.* 2016;18(4):549-56.

93. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963-72.

94. Johnson DR, Guerin JB, Ruff MW, Fang S, Hunt CH, Morris JM, et al. Glioma response assessment: Classic pitfalls, novel confounders, and emerging imaging tools. *Br J Radiol.* 2019;92(1094):20180730.

95. Nasser M, Gahramanov S, Netto JP, Fu R, Muldoon LL, Varallyay C, et al. Evaluation of pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme using dynamic magnetic resonance imaging with ferumoxytol calls RANO criteria into question. *Neuro Oncol.* 2014;16(8):1146-54.

96. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):453-61.

97. Ellingson BM, Chung C, Pope WB, Boxerman JL, Kaufmann TJ. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. *J Neurooncol.* 2017;134(3):495-504.

98. Ricciardi L, Sturiale CL, Scerrati A, Stifano V, Somma T, Ius T, et al. 5-Aminolevulinic Acid False-Positive Rates in Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma: Do Pseudoprogression and Radionecrosis Play a Role? A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022;12:848036.

99. Kruser TJ, Mehta MP, Robins HI. Pseudoprogression after glioma therapy: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(4):389-403.
100. Zikou A, Sioka C, Alexiou GA, Fotopoulos A, Voulgaris S, Argyropoulou MI. Radiation Necrosis, Pseudoprogression, Pseudoresponse, and Tumor Recurrence: Imaging Challenges for the Evaluation of Treated Gliomas. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018;2018:6828396.
101. Langleben DD, Segall GM. PET in Differentiation of Recurrent Brain Tumor from Radiation Injury\*. *Journal of Nuclear Medicine*. 2000;41(11):1861-7.
102. Yoritsune E, Furuse M, Kuwabara H, Miyata T, Nonoguchi N, Kawabata S, et al. Inflammation as well as angiogenesis may participate in the pathophysiology of brain radiation necrosis. *J Radiat Res*. 2014;55(4):803-11.
103. Wick Wea. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2021 [Available from: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)].
104. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S20-7.
105. Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. *Br J Radiol*. 2011;84 Spec No 2(Spec Iss 2):S107-11.
106. Sanghvi D. Post-treatment imaging of high-grade gliomas. *Indian J Radiol Imaging*. 2015;25(2):102-8.
107. Delgado-Lopez PD, Rinones-Mena E, Corrales-Garcia EM. Treatment-related changes in glioblastoma: a review on the controversies in response assessment criteria and the concepts of true progression, pseudoprogression, pseudoresponse and radionecrosis. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(8):939-53.
108. Strauss SB, Meng A, Ebanji EJ, Chiang GC. Imaging Glioblastoma Posttreatment: Progression, Pseudoprogression, Pseudoresponse, Radiation Necrosis. *Radiol Clin North Am*. 2019;57(6):1199-216.
109. Bonm AV, Ritterbusch R, Throckmorton P, Graber JJ. Clinical Imaging for Diagnostic Challenges in the Management of Gliomas: A Review. *J Neuroimaging*. 2020;30(2):139-45.
110. Metaweh NAK, Azab AO, El Basmy AAH, Mashhour KN, El Mahdy WM. Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging to Differentiate Between

Recurrent/Residual Brain Neoplasms and Radiation Necrosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(4):941-8.

111. Ghotme KA, Barreto GE, Echeverria V, Gonzalez J, Bustos RH, Sanchez M, et al. Gliomas: New Perspectives in Diagnosis, Treatment and Prognosis. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(12):1438-47.

112. Brendle C, Hempel JM, Schittenhelm J, Skardelly M, Reischl G, Bender B, et al. Glioma grading by dynamic susceptibility contrast perfusion and (11)C-methionine positron emission tomography using different regions of interest. *Neuroradiology.* 2018;60(4):381-9.

113. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik.* 7 ed. Heidelberg: Springer; 2019. 331 p.

114. White ML, Zhang Y, Kazmi SAJ, Aizenberg M, Shonka N, Yu F, et al. Evaluating survival in subjects with astrocytic brain tumors by dynamic susceptibility-weighted perfusion MR imaging. *PLoS One.* 2021;16(1):e0244275.

115. Okita Y, Narita Y, Miyahara R, Miyakita Y, Ohno M, Shibui S. Health-related quality of life in long-term survivors with Grade II gliomas: the contribution of disease recurrence and Karnofsky Performance Status. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(10):906-13.

116. Zhou YS, Wang W, Chen N, Wang LC, Huang JB. Research progress of anti-glioma chemotherapeutic drugs (Review). *Oncol Rep.* 2022;47(5).

117. Kamran N, Alghamri MS, Nunez FJ, Shah D, Asad AS, Candolfi M, et al. Current state and future prospects of immunotherapy for glioma. *Immunotherapy.* 2018;10(4):317-39.

118. Fakhoury KR, Ney DE, Ormond DR, Rusthoven CG. Immunotherapy and radiation for high-grade glioma: a narrative review. *Transl Cancer Res.* 2021;10(5):2537-70.

119. Ma S, Rudra S, Campian JL, Chheda MG, Johanns TM, Ansstas G, et al. Salvage therapies for radiation-relapsed isocitrate dehydrogenase-mutant astrocytoma and 1p/19q codeleted oligodendroglioma. *Neurooncol Adv.* 2021;3(1):vdab081.

120. Im JH, Hong JB, Kim SH, Choi J, Chang JH, Cho J, et al. Recurrence patterns after maximal surgical resection and postoperative radiotherapy in anaplastic gliomas according to the new 2016 WHO classification. *Sci Rep.* 2018;8(1):777.

121. Back M, Jayamanne D, Brazier D, Newey A, Bailey D, Schembri G, et al. Pattern of failure in anaplastic glioma patients with an IDH1/2 mutation. *Strahlenther Onkol.* 2020;196(1):31-9.
122. Ellika SK, Jain R, Patel SC, Scarpace L, Schultz LR, Rock JP, et al. Role of perfusion CT in glioma grading and comparison with conventional MR imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(10):1981-7.
123. Kim H, Choi SH, Kim JH, Ryoo I, Kim SC, Yeom JA, et al. Gliomas: application of cumulative histogram analysis of normalized cerebral blood volume on 3 T MRI to tumor grading. *PLoS One.* 2013;8(5):e63462.
124. Mineura K, Sasajima T, Kowada M, Ogawa T, Hatazawa J, Shishido F, et al. Perfusion and metabolism in predicting the survival of patients with cerebral gliomas. *Cancer.* 1994;73(9):2386-94.
125. Vagvala S, Guenette JP, Jaimes C, Huang RY. Imaging diagnosis and treatment selection for brain tumors in the era of molecular therapeutics. *Cancer Imaging.* 2022;22(1):19.
126. Chawla S, Krejza J, Vossough A, Zhang Y, Kapoor GS, Wang S, et al. Differentiation between oligodendroglioma genotypes using dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(8):1542-9.
127. Tan W, Xiong J, Huang W, Wu J, Zhan S, Geng D. Noninvasively detecting Isocitrate dehydrogenase 1 gene status in astrocytoma by dynamic susceptibility contrast MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2017;45(2):492-9.
128. Hong EK, Choi SH, Shin DJ, Jo SW, Yoo RE, Kang KM, et al. Comparison of Genetic Profiles and Prognosis of High-Grade Gliomas Using Quantitative and Qualitative MRI Features: A Focus on G3 Gliomas. *Korean J Radiol.* 2021;22(2):233-42.
129. Soliman RK, Gamal SA, Essa AA, Othman MH. Preoperative Grading of Glioma Using Dynamic Susceptibility Contrast MRI: Relative Cerebral Blood Volume Analysis of Intra-tumoural and Peri-tumoural Tissue. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;167:86-92.
130. Usinskiene J, Ulyte A, Bjørnerud A, Venius J, Katsaros VK, Rynkeviciene R, et al. Optimal differentiation of high- and low-grade glioma and metastasis: a meta-analysis of perfusion, diffusion, and spectroscopy metrics. *Neuroradiology.* 2016;58(4):339-50.

131. Law M, Young R, Babb J, Rad M, Sasaki T, Zagzag D, et al. Comparing perfusion metrics obtained from a single compartment versus pharmacokinetic modeling methods using dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(9):1975-82.
132. Nael K, Bauer AH, Hormigo A, Lemole M, Germano IM, Puig J, et al. Multiparametric MRI for Differentiation of Radiation Necrosis From Recurrent Tumor in Patients With Treated Glioblastoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(1):18-23.
133. Patel P, Baradaran H, Delgado D, Askin G, Christos P, John Tsiouris A, et al. MR perfusion-weighted imaging in the evaluation of high-grade gliomas after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*. 2017;19(1):118-27.
134. Wang K, Li Y, Cheng H, Li S, Xiang W, Ming Y, et al. Perfusion CT detects alterations in local cerebral flow of glioma related to IDH, MGMT and TERT status. *BMC Neurol*. 2021;21(1):460.
135. Leu K, Ott GA, Lai A, Nghiemphu PL, Pope WB, Yong WH, et al. Perfusion and diffusion MRI signatures in histologic and genetic subtypes of WHO grade II-III diffuse gliomas. *J Neurooncol*. 2017;134(1):177-88.
136. Campos B, Olsen LR, Urup T, Poulsen HS. A comprehensive profile of recurrent glioblastoma. *Oncogene*. 2016;35(45):5819-25.
137. Mirchia K, Richardson TE. Beyond IDH-Mutation: Emerging Molecular Diagnostic and Prognostic Features in Adult Diffuse Gliomas. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7).
138. Prager AJ, Martinez N, Beal K, Omuro A, Zhang Z, Young RJ. Diffusion and perfusion MRI to differentiate treatment-related changes including pseudoprogression from recurrent tumors in high-grade gliomas with histopathologic evidence. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(5):877-85.
139. Zakhari N, Taccone MS, Torres CH, Chakraborty S, Sinclair J, Woulfe J, et al. Prospective comparative diagnostic accuracy evaluation of dynamic contrast-enhanced (DCE) vs. dynamic susceptibility contrast (DSC) MR perfusion in differentiating tumor recurrence from radiation necrosis in treated high-grade gliomas. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(2):573-82.
140. Elshafeey N, Kotrotsou A, Hassan A, Elshafei N, Hassan I, Ahmed S, et al. Multicenter study demonstrates radiomic features derived from magnetic resonance perfusion images identify pseudoprogression in glioblastoma. *Nat Commun*. 2019;10(1):3170.

141. Xu Q, Liu Q, Ge H, Ge X, Wu J, Qu J, et al. Tumor recurrence versus treatment effects in glioma: A comparative study of three dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast imaging. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(50):e9332.

142. Fu R, Szidonya L, Barajas RF, Jr., Ambady P, Varallyay C, Neuwelt EA. Diagnostic performance of DSC perfusion MRI to distinguish tumor progression and treatment-related changes: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Adv*. 2022;4(1):vdac027.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter Betreuung von Frau Professorin Dr. Cornelia Brendle durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Professorin Dr. Cornelia Brendle

Sämtliche Datenerhebungen sowie die statistische Auswertung wurden nach Einarbeitung durch Frau Professorin Dr. Cornelia Brendle von mir eigenständig durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Frau Professorin Dr. Cornelia Brendle verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

Katharina Rabehl

## **8 Veröffentlichung**

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Richter V, Klose U, Bender B, Rabehl K, Skardelly M, Schittenhelm J, Tabatabai G, Hempel J, Ernemann U, Brendle C - Dynamic Susceptibility Perfusion Imaging for Differentiating Progressive Disease from Pseudoprogression in Diffuse Glioma Molecular Subtypes - J Clin Med. 2021;10(4).

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Personen bedanken, die mir auf dem Weg geholfen haben, diese Dissertation zu schreiben.

Allen voran möchte ich mich bei meiner Betreuerin und später auch Doktormutter Frau Professorin Dr. Cornelia Brendle bedanken, die mir ermöglicht hat, an diesem spannenden Projekt mitzuarbeiten. Vielen Dank für die Geduld, mir auf alle meine Fragen zu antworten und dafür, mir immer wieder mit guten Ratschlägen zur Seite zu stehen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Professorin Dr. Ulrike Ernemann, mich bis zur Habilitation von Frau Professorin Dr. Cornelia Brendle als Doktorandin angenommen zu haben und damit den Start in meine Dissertation ermöglicht zu haben.

Bei Frau Dr. Vivien Richter bedanke ich mich für die Zusammenarbeit an der Veröffentlichung und für die Hilfsbereitschaft bei technischen Fragen.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Rupert Kolb, der für die technischen Voraussetzungen gesorgt hat, damit ich an diesem Projekt arbeiten kann.

Zuletzt danke ich meiner Familie, meinen Freunden und meinem Partner. Insbesondere gilt der Dank meiner Mutter, meinem Stiefvater und meiner Schwester für die fortwährende Unterstützung und Motivation während meines gesamten Studiums und auch beim Erstellen dieser Arbeit.