

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Klinikums
rechts der Isar
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer)

„Die residuale Varianz in der BOLD-fMRT als Surrogatmarker der neurovaskulären Entkopplung bei Hirntumoren – voxelweiser Vergleich von fMRT und Perfusionsdaten“

Monika Ursula Gerda Probst

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des
akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer
2. Priv.-Doz. Dr. S. Waldt

Die Dissertation wurde am 12.02.2014 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.04.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	4
2	Einleitung und Herleitung der Fragestellung	5
2.1	Untersuchung der funktionellen Organisation des menschlichen Gehirns	6
2.2	Wissenschaftliche Bedeutung der funktionellen MRT	8
2.3	Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie	9
2.4	Residuale Varianz des BOLD-Signals	12
2.5	Grundlagen der Perfusions-Magnetresonanztomographie	12
2.6	Übersicht zerebraler Tumoren	13
2.7	Klinische Symptomatik und Therapie zerebraler Tumoren	14
2.8	Einfluss zerebraler Tumoren auf den BOLD-Effekt und die daraus entstehende Problematik	16
3	Aufgabenstellung und Zielsetzung der Arbeit	18
4	Patienten und Methodik	20
4.1	Patienten	20
4.2	Technische Details zur Datenerhebung	22
4.3	fMRT Paradigma	23
4.4	Analyse der fMRT Daten	25
4.5	Analyse der Perfusionsdaten	28
4.6	Fusion von fMRT und Perfusionsaufnahmen	30
4.7	Erstellen der ROIs	30
4.8	Korrelation der Daten	31
4.9	Gezielte Untersuchung des Zusammenhangs zwischen BOLD-Kontrast, residualer Varianz und dem zerebralen Blutfluss	32
4.9.1	Erstellen von Histogrammintervallen für den zerebralen Blutfluss	32
4.9.2	Abhängigkeit der Höhe des BOLD-Kontrasts von der residualen Varianz	32
4.9.3	Abhängigkeit des Korrelats aus BOLD-Kontrast und residualer Varianz vom zerebralen Blutfluss	33
4.9.4	Verteilung des zerebralen Blutflusses	33
4.9.5	Verteilung des BOLD-Kontrasts und der residualen Varianz	33
5	Statistik	34

5.1	Korrelation der Höhe des BOLD-Kontrasts mit der residualen Varianz	34
5.2	Korrelation des zerebralen Blutflusses mit dem Korrelat aus BOLD-Kontrast und residualer Varianz	34
5.3	Vergleich der tumortragenden mit der gesunden Hemisphäre	35
5.4	Gezielte Untersuchung hoher CBF Level	36
5.5	Darstellung der Parameter residuale Varianz, BOLD-Kontrast und zerebraler Blutfluss zueinander	37
6.	Ergebnisse	38
6.1	Verteilung des zerebralen Blutflusses	38
6.2	Zusammenhang zwischen BOLD-Kontrast und residualer Varianz	39
6.3	Zusammenhang zwischen dem zerebralen Blutfluss und dem Korrelat aus BOLD-Kontrast und residualer Varianz	40
6.4	Unterschiede zwischen tumortragender und gesunder Hemisphäre	40
6.5	Ergebnisse für die gezielte Untersuchung von BOLD-Kontrast und residualer Varianz bei hohen CBF Leveln	42
6.5.1	Ergebnisse der Sprach-Aufgaben	42
6.5.2	Ergebnisse der Motorik-Aufgaben	43
6.6	Verteilung des zerebralen Blutflusses	45
6.7	Darstellung der Parameter residuale Varianz, BOLD-Kontrast und zerebraler Blutfluss zueinander	50
7	Diskussion	52
7.1	Zusammenfassung der Problematik	52
7.2	Zusammenfassung der Methodik	52
7.3	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	53
7.4	Ausblick in die vorhandene Literatur	57
7.5	Limitationen der Studie	59
7.6	Schlussfolgerung	60
8	Zusammenfassung	61
9	Literatur	63
10	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	73
11	Danksagung	76
12	Lebenslauf	77
13	Anhang	78

1 **Abkürzungsverzeichnis**

AEP	A kustisch e vozierte P otentiale
ASL	A rterial S pin L abelling
BOLD	B lood O xxygen L evel D ependent
CBF	C erebral B lood F low
CBV	C erebral B lood V olume
CON	C ontrast
CVR	C erebrovascular R eactivity
DCE	D ynamic C ontrast E nhanced
DICOM	D igital I maging and C ommunications in M edicine
DTI	D iffusion T ensor I maging
EEG	E lektroenzephalografie
EPI	E cho P lanar I maging
FLAIR	F luid A ttenuated I nversion R ecovery
fMRT	F unktionelle M RT
FOV	F ield O f V iew
HRF	H emodynamic R eference F unction
LFO	L ow F requency O scillation
MEP	M otorisch e vozierte P otentiale
MRT	M agnetresonanz T omographie
MTT	M ean T ransit T ime
NIFTI	N euroimaging I nformatics T echnology I nitiative
NVU	N eurovascular U ncoupling
PAR-REC	Dateiformat der Firma Philips
PCV	P rocarbazin L omustin V incristin
PET	P ositronen E missions T omographie
RES	R esiduale V arianz
ROI	R egion O f I nterest
RSFA	R esting S tate F luctuation of A mplitude
SEP	S ensorisch e vozierte P otentiale
SPM	S tatistical P arametric M apping
T2*w	T 2* w eighted
TE	E cho T ime
TI	I nversion T ime
TR	R epetition T ime
TTP	T ime T o P eak
Voxel	V olumetric P ixel
WHO	W orld H ealth O rganisation

2 Einleitung und Herleitung der Fragestellung

Jährlich gibt es in Deutschland ca. 7000 Neuerkrankungen durch Hirntumore primärer Genese sowie weitere Erkrankungen durch Hirnmetastasen anderer Tumoren. (*Tonn 2010, Kaatsch 2012*)

Da sich Hirntumoren oft in enger Lagebeziehung zu funktionell wichtigen Strukturen, wie zum Beispiel dem motorischen Kortex befinden, ist es wichtig zur präoperativen Planung genaue topographische Kenntnisse über die funktionellen Einheiten zu besitzen. (*Schulder 1998*)

Der Operateur befindet sich oft in einer Zwickmühle zwischen ausreichender Entfernung von Tumormasse und dem Erhalt eloquenter Funktionen.

Die radikale Tumorentfernung verlängert das Überleben der betroffenen Patienten und kann das neurologische Ergebnis bezüglich des Erhalts wichtiger Funktionen verbessern. Diese Beobachtungen gelten sowohl für niedrig- als auch für hochmaligne Hirntumoren. (*Berger 1994, Croteau 2001, Fadul 1988, Nitta 1995, Stieber 2001*)

Im Rahmen der operativen Tumorthherapie hat sich die auf der Blutoxygenierung basierende (Blood Oxygen Level Dependent = BOLD) funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) als klinisch relevante, nicht invasive Methode erwiesen um eine grobe präoperative Kartierung der kortikalen Funktionen zu erstellen. (*Ogawa 1990*)

Der BOLD-Kontrast beruht vornehmlich auf einem durch Hirnaktivität veränderten mikrovaskulären Sauerstoffgehalt. (*Mennes 2011*) Eine intakte neurovaskuläre Kopplung ist hierfür essentiell. Es wurde bereits durch diverse Studien gezeigt, dass die durch Neoangiogenese des Tumors entstandenen pathologischen Gefäße Einfluss auf das BOLD-Signal haben. (*Fujiwara 2004, Gumprecht 1999, Hou 2006, Satakani 2003, Stippich 2007*)

Dadurch kann es zu falsch negativen Ergebnissen für den BOLD-Kontrast kommen. Um die Validität des BOLD-Kontrasts einschätzen zu können, wurde in der hier vorliegenden Arbeit eine Signalkomponente, genannt die residuale Varianz, untersucht und mit verschiedenen Parametern in Beziehung gesetzt. Die residuale Varianz spiegelt das Fluktuationsverhalten intakter Gefäße wider. Dieses äußert sich im Ausmaß des Signalrauschens unter Ruhebedingungen.

2.1 Untersuchung der funktionellen Organisation des menschlichen Gehirns

Bereits in der Antike betrieben die Griechen Hirnforschung im Sinne von neurophysiologischen Experimenten mit dem Setzen von künstlichen Läsionen. (Schott 1996)

1740 beschrieb der schwedische Forscher Emanuel von Swedenborg, dass verschiedene Hirnareale unterschiedliche Funktionen haben. Er kam zu seinen Erkenntnissen durch die Beobachtung von Funktionsausfällen bei örtlich umschriebenen Hirnverletzungen. (Schott 1996)

Zum Beispiel das Broca Areal (Paul Broca 1861) und das Wernicke Areal (Carl Wernicke 1874) konnten durch pathologische Funktionsausfälle identifiziert werden. Es sind die Sprachzentren im Gehirn, welche für Sprachproduktion (Broca) und Sprachverständnis (Wernicke) zuständig sind (siehe Abbildung 1).

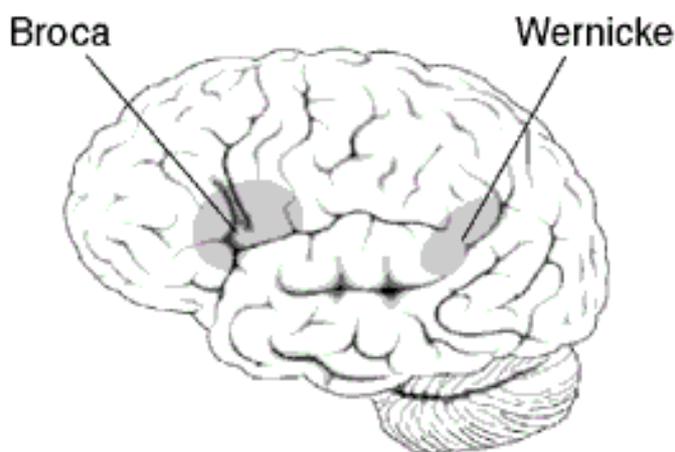


Abb. 1: Schematische Darstellung von motorischem und sensorischem Sprachzentrum.

Abbildung der linken Großhirnhemisphäre. Die grau gekennzeichneten Flächen entsprechen dem motorischen Sprachzentrum nach Broca und dem sensorischen Sprachzentrum nach Wernicke [84]

Die Erforschung des Gehirns mittels fMRT bietet dem Wissenschaftler alternative Möglichkeiten zu den bekannten invasiven Methoden oder der rein strukturellen Darstellung. Hiermit kann die funktionelle Komponente des Gehirns im intakten Zustand untersucht werden. Die ersten Experimente zur Erfassung der Hirnfunktion mittels fMRT wurden 1991 von Belliveau (1991) und Kwong (1992) durchgeführt. Sie hatten beobachtet, dass die Kontrastmittelkonzentration in den okzipitalen Bereichen des Gehirns anstieg, wenn während einer Messung das Sehzentrum durch Lichtblitze stimuliert wurde. Mittlerweile wird das Blut selbst als Kontrastmittel verwendet. Dies ist möglich durch die unterschiedlichen Suszeptibilitäten von sauerstoffreichem, diamagnetischem und sauerstoffarmem, paramagnetischem Hämoglobin.

2.2 Wissenschaftliche Bedeutung der funktionellen MRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie spielt eine bedeutende Rolle in der Darstellung hämodynamischer Veränderungen bei neuronalen Prozessen. Um Rückschlüsse auf den Ort einer neuronalen Aktivität ziehen zu können, wird der oxygenierte Blutgehalt einer Experimental- mit einer Kontrollbedingung verglichen. Durch Verwendung einer statistischen Korrelation der gemessenen BOLD-Signalzeitkurve mit der hämodynamischen Referenzfunktion (hrf) des verwendeten Paradigmas können die Hirnareale herausgefiltert werden, die aufgabensynchrone hämodynamische Veränderungen aufweisen (Kwong 1992). (siehe Abbildung 2).

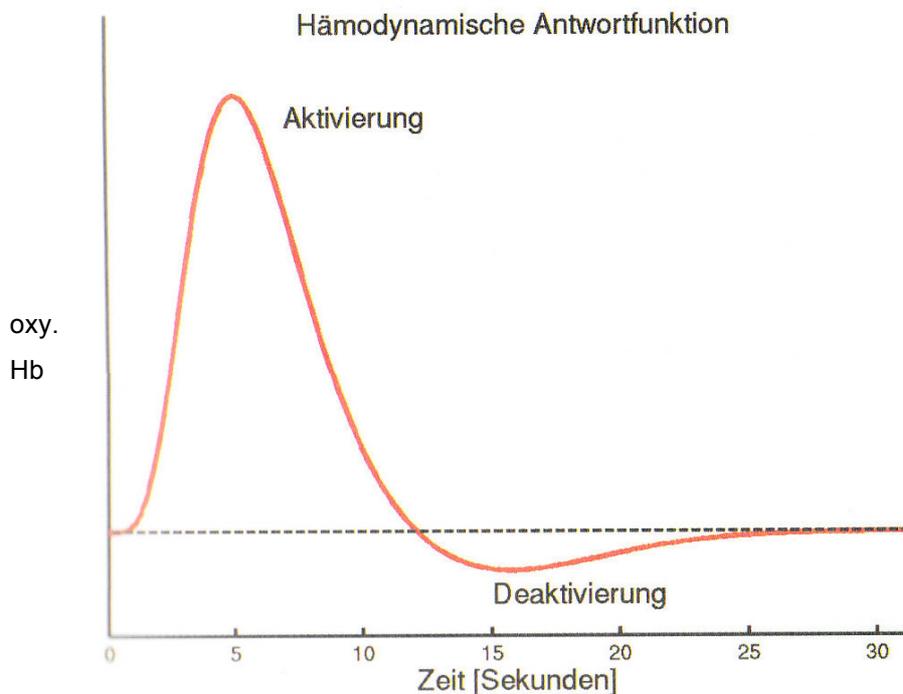


Abb.2: Darstellung der hämodynamischen Antwortfunktion.

y-Achse: relative Konzentration des oxygenierten Hämoglobingehalts des Blutes im aktivierten Hirnareal. x-Achse: Zeit in Sekunden. Es zeigt sich eine Signaländerung mit einem Intensitätsmaximum bei ca. 5 Sekunden nach der Einwirkung des externen Stimulus. Diese Signaländerung fällt nach einer leichten Unterschwingung wieder zurück auf das Ausgangsniveau. (Wohlschläger 2007)

Der BOLD-Effekt führt zu einer Veränderung des MR-Signals, welche als hämodynamische Antwortfunktion (hrf) bezeichnet wird. Diese Signalform konnte bisher in weiten Teilen des Gehirns bestätigt werden. (*Wohlschläger 2007*)

Dabei werden die statistisch signifikanten Areale (bezüglich der Änderung des Oxygenierungsstatus) ermittelt. Diese werden mit einer anatomischen Aufnahme, die während desselben Scans erhoben wurde, fusioniert. Zur jeweiligen Untersuchung bedient sich der Untersucher eines sogenannten Paradigmas. Darunter versteht man eine standardisierte Abfolge von Phasen der neuronalen Stimulation und Ruhephasen als Kontrollbedingung. Es besteht ein lineares Verhältnis zwischen Stimuli, die länger als vier Sekunden dauern, und dem BOLD-Effekt. Dieser Nachweis ist bei kürzeren Stimuli nicht belegt. (*Schacter 1997*)

Zur Identifizierung des motorischen Areals werden beispielsweise opponierende Fingerbewegungen durchgeführt. Das hierbei ermittelte Areal entspricht dem primär motorischen Kortex. Die kortikale Kartierung des motorischen Areals kann mittlerweile als verlässlich eingestuft werden. (*Bittar 1999, Lehericy 2000*)

Verwendet wird die fMRT neben der präoperativen Planung von neurochirurgischen Interventionen, vor allem in der Neurologie und Neuropsychologie. In diversen Fall-Kontroll-Studien konnten über den Nachweis von veränderten neuronalen Antworten organische Korrelate zu psychiatrischen Erkrankungen wie zum Beispiel Depression, Schizophrenie, Alkoholismus oder Zwangserkrankungen gezeigt werden.

2.3 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie

Während das Gehirn kognitive Leistungen vollbringt, führen lokale Veränderungen in der neuronalen Aktivität zu lokalen Veränderungen im Metabolismus, im zerebralen Blutfluss und auch im Blutvolumen. (*Townsend 1988*)

Die Theorie, die funktionellen Messungen zugrunde liegt, basiert auf der Annahme, dass bei Hirnaktivität vermehrt Sauerstoff und Glukose verbraucht werden. Dadurch kommt es zu einem initialen Überwiegen des desoxygenierten Hämoglobins im Bereich aktiver Neurone. Unmittelbar danach kommt es durch die neurovaskuläre Kopplung zu einem Anstieg der Durchblutung in der aktiven Region und somit zu einem Anstieg des oxygenierten Anteils des Hämoglobins (Luxusperfusion). (*Fox 1986*) Dies führt zu der Situation, dass während einer fokalen Gehirnaktivität der

Oxygenierungsstatus höher ist als unter Ruhebedingungen. Zuerst wurde dieser Umstand von Penfield beschrieben, der feststellte, dass sich die Farbe des venösen Blutes während fokaler Krampfanfälle der Farbe des arteriellen Blutes annäherte. (Penfield 1954) Arteriell Blut ist nahezu 100%ig oxygeniert, das venöse Blut 60-70%ig. Dieser Oxygenierungsunterschied des Hämoglobins lässt sich mit Hilfe der fMRT messen. Im Magnetomographen wird der Anstieg der Durchblutung des aktivierten Areals durch den so genannten BOLD-Effekt sichtbar. Der BOLD-Effekt wurde 1990 von Ogawa beschrieben und besagt, dass oxygeniertes Hämoglobin andere magnetische Eigenschaften hat als nicht oxygeniertes Hämoglobin. Oxygeniertes Hämoglobin verhält sich aufgrund seiner Struktur diamagnetisch und führt dadurch zu einer größeren Homogenität des Magnetfeldes. (Ogawa 1990) Desoxygeniertes Hämoglobin dagegen verhält sich paramagnetisch und erzeugt eine lokale Inhomogenität des Magnetfeldes. Je homogener das Magnetfeld ist, umso langsamer relaxieren die Protonen in der Transversalebene (Spin-Spin-Interaktion), was in $T2^*$ gewichteten ($T2^*w$) Sequenzen als intensiveres Signal darstellbar ist. Eine $T2^*w$ Sequenz ist eine stark suszeptibilitätsgewichtete Sequenz. Das bedeutet, dass sie besonders empfindlich Inhomogenitäten des Magnetfeldes anzeigt. Da die beschriebenen Suszeptibilitätsunterschiede nur sehr gering sind, müssen diese durch eine entsprechende Datenaufbereitung und statistische Verarbeitung herausgearbeitet werden, damit das positive BOLD-Signal als Kontrastunterschied sichtbar wird. Die Berechnung des BOLD-Signals erfolgt mittels der hämodynamischen Antwortfunktion (hrf), einer Signalverlaufskurve, die anhand multipler Messungen bei gesunden Probanden ermittelt wurde. (Boynton 1996, Kim 1997, Schacter 1997)

Es ist bekannt, dass diese Antwortfunktion zwischen verschiedenen Individuen gering variieren kann. (Aguirre 1998) Zur Akquisition von fMRT Daten werden vorwiegend Echo-Planar-Imaging (EPI)-Sequenzen verwendet. Diese Technik erlaubt eine Akquisition von Bildern im Sekundenbereich und ermöglicht somit eine neurofunktionelle Untersuchung großer Gehirnvolumina bei kurzer Untersuchungsdauer. (Schad 2002)

fMRT-Untersuchungen benötigen im Unterschied zu nuklearmedizinischen Verfahren kein Kontrastmittel, viel mehr fungiert das Hämoglobin selbst als intrinsisches Kontrastmittel (Schwartz 1997). (siehe Abbildung 3)

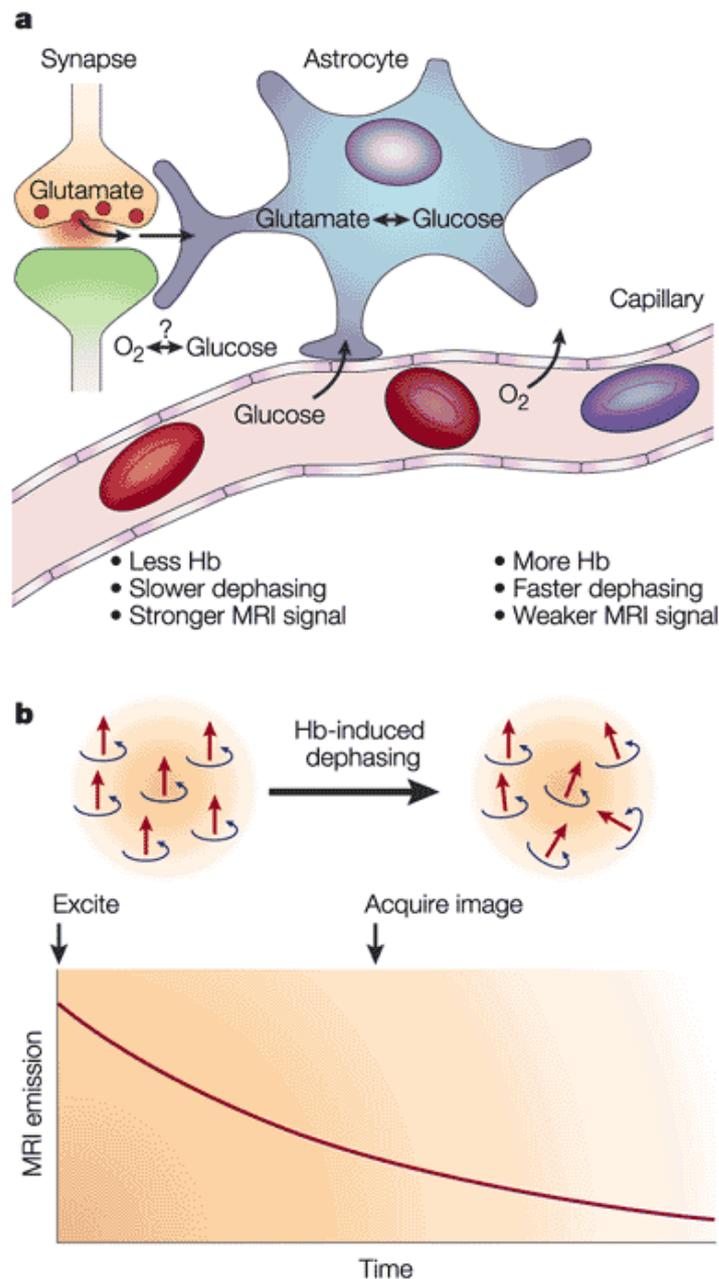


Abb. 3: Darstellung des Zusammenhangs von neuronaler Aktivität und BOLD-MRT-Signal.

a) Zusammenhang zwischen der synaptischen Aktivität, der Neurotransmitterverstoffwechslung (Glutamat ↔ Glukose) und dem metabolischen Bedarf an Glukose. b) Effekt des Desoxyhämoglobins auf das MRT-Signal: desoxygeniertes Hämoglobin niedrig => MRT-Signal hoch, desoxygeniertes Hämoglobin hoch => MRT-Signal niedrig. (Heeger 2000)

2.4 Residuale Varianz des BOLD-Signals

In aktuellen Studien (*Kannurpatti 2012, Pillai 2012*) wurde nicht nur dem Ruhe-Aktivitäts-Kontrast Beachtung geschenkt, sondern es geriet insbesondere die residuale Varianz des BOLD-Signals in den Focus des Interesses. Hierbei handelt es sich um das Fluktuationsverhalten intakter Gefäße, welches sowohl unter Ruhe-, als auch unter Aufgabenbedingungen vorhanden ist. In pathologischen Tumorgefäßen oder in durch Tumorphoxie maximal weitgestellten Gefäßen ist keine Fluktuation mehr messbar. Somit kann die residuale Varianz als Maß für die Intaktheit des vorliegenden Gefäßsystems betrachtet werden. In der vorliegenden Arbeit wurden Frequenzen oberhalb von 0,0078 Hz untersucht.

2.5 Grundlagen der Perfusions-Magnetresonanztomographie

Die Perfusions-MRT dient der Darstellung der zerebralen Durchblutungsverhältnisse. Dazu wird ein Gadolinium-haltiges, paramagnetisches Kontrastmittel über die Vene injiziert und während der Passage durch das Hirngewebe mittels einer T2*w Sequenz verfolgt. Bei intakter Blut-Hirn-Schranke tritt das Kontrastmittel nicht aus den Kapillaren aus. Es kommt zu einer vorübergehenden Konzentrationsdifferenz zwischen Kapillaren und Gewebe, was wiederum zu einer Störung des Magnetfelds führt. (*Heiland 2008*)

Nach einer aufwendigen Datennachbearbeitung können die Blutankunftszeit (time to peak = TTP [s]), die mittlere Transitzeit (mean transit time = MTT [s]), das zerebrale Blutvolumen (cerebral blood volume = CBV [ml/100g]) und die regionale Hirndurchblutung (cerebral blood flow = CBF [ml/100g/min]) bestimmt werden.

Diese Untersuchung dient in erster Linie der Diagnose und Prognosebestimmung von Gefäßerkrankungen. Bei hirneigenen Tumoren oder Metastasen kommt es häufig zu einer Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke. Diese dient als physiologische Barriere zwischen Blutkreislauf und zentralem Nervensystem. Sie hält die Homöostase im Gehirn aufrecht und grenzt sie somit von der des Blutes ab. Ist die Blut-Hirn-Schranke gestört, kann Kontrastmittel in den Extravasalraum gelangen. Die Oberflächenpermeabilität wird in ml/100g/min gemessen. (*Traupe 2005*) Durch eine gestörte Blut-Hirn-Schranke und dem damit verbundenen extravasalen Kontrastmittelaustritt kann es zu Fehlbestimmungen der Parameter MTT und CBV kommen. Es werden dabei falsch hohe CBV-Werte gemessen. (*Diekmann 2001*)

2.6 Übersicht zerebraler Tumoren

Die zerebralen Tumoren lassen sich in primäre und sekundäre Hirntumoren einteilen. Die primären Hirntumoren gehen von der Astroglia, von Ganglienzellen, den Hirnhäuten, den Nervenscheiden, der Hirnanhangsdrüse oder ektopen, intrakraniellen Geweben (Keimzell- und Fehlbildungstumoren) aus.

Sekundäre Hirntumoren sind Metastasen anderer Tumoren und Tumoren, die von den das Gehirn umgebenden Strukturen ausgehen. Diese werden meist durch verdrängendes oder infiltratives Wachstum und Erhöhung des Schädelinnendrucks symptomatisch.

Die intrakraniellen Tumoren werden weiter nach ihren histologischen Kennzeichen in die Stadien I-IV untergliedert (siehe WHO-Klassifikation Tabelle 1 im Anhang).

Hirntumoren neigen generell eher selten zur Metastasierung außerhalb des Zentralnervensystems. Einige Tumoren, wie das Medulloblastom, das Ependymom oder das Germinom, können innerhalb des ZNS zu Abtropfmetastasen in der hinteren Schädelgrube oder im Spinalkanal führen. Glioblastome können eine multifokale Ausbreitung aufweisen. (*Graubner 2005*)

Die Inzidenz der zerebralen Tumoren liegt in Deutschland bei ca. 15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr. Alle Hirntumoren zusammen machen ca. 7-9% der Tumorkrankheiten aus, primäre Hirntumoren etwa 5%. (*Tonn 2010, Kaatsch 2012*)

Bei der Entstehung der Tumore ist bevorzugt die dorsale Schließungsrinne des Medullarrohres betroffen.

2.7 Klinische Symptomatik und Therapie zerebraler Tumoren

Hirntumoren können sich klinisch auf vielerlei Arten bemerkbar machen. Die bedeutendsten Symptome sind:

- Kopfschmerzen

Vor allem lageabhängige Kopfschmerzen. Beim Aufrichten, Bücken oder Pressen, also bei Schwankungen des intrakraniellen Drucks können sie sich verstärken.

- Epileptische Anfälle

Sie sind das wichtigste Frühsymptom bei Tumoren der Großhirnhemisphären. Tumoren, die zu Anfällen führen, liegen eher kortikal als subkortikal und bevorzugt in der Umgebung der Zentralregion. (*Bromfield 2004, Sperling 2006*) Andere Lokalisationen sind der Temporallappen, das Frontalhirn und der Parietallappen.

- Wesensveränderung

Häufig tritt eine Veränderung im Wesen und Verhalten der Patienten ein, so dass die Kranken im Beruf sowie in den mitmenschlichen Beziehungen auffällig werden. (*Poeck 2006*)

Es wurde durch mehrere Studien belegt, dass das Überleben der Patienten, die an hirneigenen Tumoren erkrankt sind, sowohl qualitativ, wie auch quantitativ von der Radikalität der Tumorentfernung abhängig ist. Dabei ist es jedoch entscheidend, auf den Erhalt eloquenter Funktionen zu achten. Diese Beobachtungen gelten sowohl für niedrig- als auch für hochmaligne Hirntumoren. (*Berger 1994, Croteau 2001, Fadul 1988, Nitta 1995, Stieber 2001*)

Bei der Operationsplanung kann die fMRT vor allem bei der Frage nach der Sprachlateralisierung sowie zum Erhalt einer groben Kartierung eloquenter Areale in Bezug zur Läsion hilfreich sein. Für die Operation erfolgt eine genaue Planung mittels Neuronavigation, wobei die im Voraus erhobenen 3D-Bilddatensätze auf das Operationsgebiet zur genauen Lokalisation von Tumoren und funktionell wichtigen Hirnarealen übertragen werden. (*Gumprecht 1999*)

Bei den Bilddaten handelt es sich zum einen um die anatomische Bildgebung sowie zum anderen um funktionelle Daten wie fMRT, DTI fiber tracking und Positronen-emissionstomographie (PET). Desweiteren ist eine präoperative Kartierung der Gehirnareale mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation möglich. [82], (*Picht 2011, Krieg 2013*)

Im Operationssaal werden die erhobenen 3D-Bilddaten mit Markierungen am Kopf des Patienten abgeglichen. Die intraoperative Überwachung mittels Neuromonitoring hat den Zweck, die Funktionsfähigkeit bestimmter Gehirnareale während des Eingriffs zu überwachen. Dazu erfolgt die kontinuierliche Ableitung von EEG, SEP, AEP und MEP. Zudem besteht die Möglichkeit der direkten Stimulation von Nervengewebe während der Operation, wobei der Patient hierzu in den Wachzustand versetzt wird.

Ferner existiert bei malignen Gliomen die Methode der fluoreszenzgestützten Markierung von malignem Gewebe mit 5-Aminolävulinsäure. Das Gliomgewebe reichert diese Substanz an und nimmt unter Beleuchtung mit blauvioletter Anregungslicht eine intensiv rote Farbe an. Somit kann Tumorgewebe intraoperativ „sichtbar“ gemacht werden. (*Cortnum 2013, Li 2013*)

Die weiteren Therapie-Optionen sind vielfältig und werden je nach Tumorart Leitlinien-gemäß individuell im Rahmen von Studien nach NOA (neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft) dem Einzelfall angepasst. Dabei basieren die Therapien auf der operativen Tumorresektion, der Chemotherapie und Strahlentherapie. (*Hattinen 2013, Sahebjam 2013, Weller 2012, Wick 2010, Wick 2012*)

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie besagen, (*Diener 2008*), [81] dass die Früherkennung und die Prävention bei Gliomen keinen relevanten Stellenwert besitzen, da aus kasuistischen Fällen bekannt ist, dass sich Glioblastome innerhalb weniger Wochen entwickeln können. Bei hereditären Tumorsyndromen sollte jedoch eine humangenetische Beratung erfolgen sowie eine molekulargenetische Diagnostik empfohlen werden. Molekulare Marker wie 1p/19q-Kodeletion, MGMT-Promoter-Methylierung und IDH-1-Mutationen sind wertvolle prognostische Biomarker. [81] Mutationen der Isocitratdehydrogenase (IDH)-Gene 1 und seltener 2 finden sich bei der Mehrzahl der WHO-Grad II- und III-Gliome und können zur Einschätzung der Prognose dienen. (*Yan 2009*)

Eine allgemeine Altersbegrenzung für den operativen Eingriff besteht nicht. Ein negativer prognostischer Faktor kann allenfalls ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten – quantifiziert durch den Karnofsky-Index – sein. (*Diener 2008*) (siehe Tabelle 2 Anhang).

2.8 Einfluss zerebraler Tumoren auf den BOLD-Effekt und die daraus entstehende Problematik

Der unter 2.3 beschriebene BOLD-Effekt beruht auf einem lokalen Anstieg des oxygenierten Hämoglobinspiegels gegenüber dem des desoxygenierten Hämoglobins. Dies geschieht in Abhängigkeit vom Anstieg des zerebralen Blutflusses (CBF) als Antwort auf die neuronale Mehraktivität (neurovaskuläre Koppelung). (*Haberg 2004*) Unter diesen Bedingungen ist die Signaländerung proportional zur Änderung der neuronalen Aktivität. (*Heeger 2000*)

Bei zerebralen Tumoren, die größer als 2 mm sind, wird die Blut-Hirn-Schranke sowohl strukturell, als auch funktionell, (*Jain 2007, Fidler 2002*) beeinträchtigt. Es kommt, vor allem bei höhergradigen Tumoren zu einer abnormen Gefäßbildung, die unorganisiert ist, Kalibersprünge aufweist, gewunden ist und nicht die normalen spezialisierten Eigenschaften von Arteriolen, Kapillaren und Venolen aufweist. (*Ocak 2007*) Die Gefäße sind nicht mehr in der Lage im normalen Sinne auf eine neuronale Mehraktivierung zu reagieren. Die neurovaskuläre Koppelung ist somit aufgehoben. (*Huber 1970*)

Weiterhin ist es möglich, dass die Gefäße bei Hirntumoren bereits maximal dilatiert sind als Folge von Hypoxie und angrenzenden Nekrosen, die zum Beispiel beim Glioblastoma multiforme üblicherweise vorkommen. (*Korkolopoulou 2004*) In diesem Falle würde ein Anstieg neuronaler Aktivität nicht zu einem Anstieg des CBF führen. Das bedeutet, dass die physiologische Grundlage des BOLD-Effekts nicht gegeben wäre. Es kann also sein, dass ein Anstieg an Aktivität in einem noch funktionstüchtigen Bereich des Kortex, welcher aber durch die Gefäßneubildung des Tumors mit Blut versorgt wird, kein BOLD-Signal produziert (*Holodny 1999, Ulmer 2003*) oder es zeigen sich diffuse Aktivierungen, die nicht sinnvoll interpretierbar sind. Ersteres könnte zu der fälschlichen Annahme führen, dass ein Bereich des Kortex, der kein BOLD-Signal aufweist, funktionsuntüchtig sei. Bei fehlendem BOLD-Signal ist es von hoher Bedeutung, die Möglichkeit zu haben, herauszufinden, ob es sich um einen validen Wert oder um ein falsch negatives Signal durch aufgehobene neurovaskulärer Kopplung handelt. Bis heute existiert keine verlässliche Methode um bei ausbleibender BOLD-Antwort zwischen fehlender neuronaler Aktivität und fehlender neurovaskulärer Kopplung zu unterscheiden. Die aufgehobene residuale Varianz kann als ein solcher Marker dienen. Abbildung 4 und 5 zeigen Beispiele für

regelrechte Aktivierungen im Bereich des prämotorischen Kortex bei einem Patienten mit einem niedriggradigen Astrozytom sowie ein nahezu fehlendes BOLD-Signal bei einem Patienten mit höhergradigem Hirntumor.

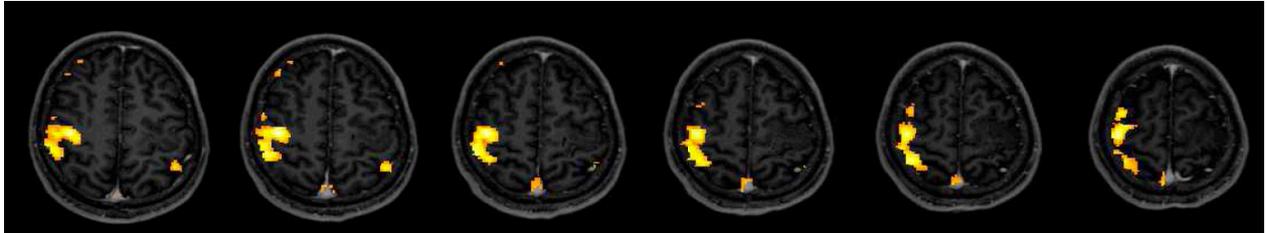


Abb. 4: Repräsentative Schichten einer regelrechten BOLD-Aktivierung eines Motorik-fMRTs.

Das Bild befindet sich in neurologischer Ausrichtung (rechts = rechts). BOLD-Aktivierung im Handknäuf des prämotorischen Kortex für die rechte Hand bei Patient mit Astrozytom WHO-Grad II rechts

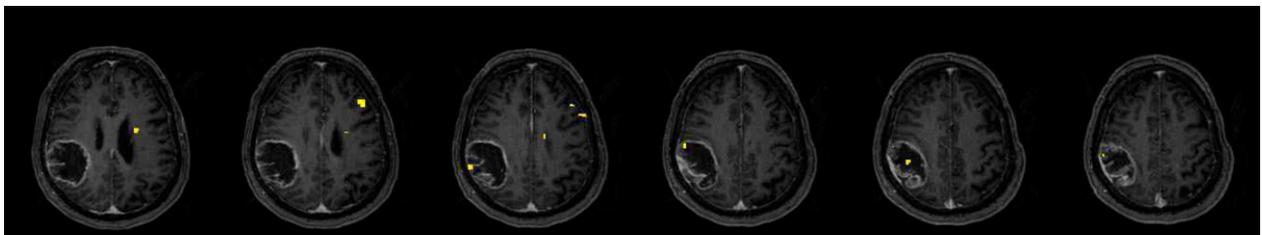


Abb. 5: Repräsentative Schichten einer gestörten BOLD-Antwort bei einem Patient mit Glioblastom.

Das Bild befindet sich in neurologischer Ausrichtung (rechts = rechts). Gestörte BOLD-Antwort für die rechte Hand bei Patientin mit Glioblastom. Der Tumor liegt auf der linken Seite. Der Patient war physisch in der Lage die Hand zu bewegen und hat die Aufgabe ordnungsgemäß während der Untersuchung durchgeführt. Dies konnte durch den Kontrollraum beobachtet werden. Dennoch ergab sich bei der Auswertung kein valides BOLD-Signal.

3 Aufgabenstellung und Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, eine Methode zu finden, die es ermöglicht, falsch negative BOLD-Kontraste bei Hirntumorpatienten von einem tatsächlichen Funktionsverlust zu unterscheiden. Hierzu wurden BOLD-Signalkurven von Motorik- und Sprach- fMRTs untersucht. Bei dieser Art des Paradigmas ist es gut möglich durch die klinische Untersuchung des Patienten einen tatsächlichen Funktionsverlust zu erkennen und mit den Ergebnissen des BOLD-Kontrasts zu korrelieren. Ferner wurden Kontrastmittel-gestützte Perfusionsdaten in die Auswertung einbezogen um Durchblutungsmuster im tumorös veränderten Areal erkennen und untersuchen zu können. Die gewonnenen Erkenntnisse könnten in Zukunft auch auf andere Untersuchungen mittels fMRT angewendet werden, bei welchen sich die Frage nach dem tatsächlichen Funktionsverlust klinisch nicht eindeutig beantworten lässt. Es stellt sich zudem die Frage, ob anhand des Signalverlaufs eine prädiktive Aussage bezüglich der Verlässlichkeit der Task-fMRT-Aktivierungen (Aufgaben-fMRT) gemacht werden kann.

Dazu wird das natürliche Fluktuationsverhalten des BOLD-Signals (residuale Varianz) unter Aufgaben-, sowie in Ruhephasen betrachtet. Es besteht die Annahme, dass gesunde Gefäße eine höhere Fluktuation des Ruhesignals zeigen, als tumorös veränderte. Dieses Fluktuationsverhalten äußert sich im Ausmaß des Signalrauschens. Die Annahme ist, dass ein gesundes Gefäß, welches reagibel ist für Aufgaben-Reaktionen, ein natürliches Signalrauschen aufweist. Bei tumorös veränderten Gefäßen ist die residuale Varianz vermindert. (*Pillai 2012*) Insbesondere soll untersucht werden, ob eine Korrelation zwischen der Höhe der residualen Varianz und der des BOLD-Kontrasts besteht. Diese Korrelation wird in Beziehung zum zerebralen Blutfluss gesetzt. Ferner wird analysiert, inwiefern sich diese Parameter in der tumortragenden und der gesunden Hemisphäre unterscheiden.

Abbildung 6 zeigt schematisch den Verlauf einer BOLD-Signalkurve während eines Paradigmas, d.h. einem Aufeinanderfolgen von einer Aufgabenbedingung (task) und Ruhephasen (rest). Die große Amplitude stellt die Höhe des BOLD-Kontrasts dar. Die unregelmäßigen kleinen Amplituden kennzeichnen die residuale Varianz, welche sowohl unter Ruhe- als auch unter Aufgabenbedingungen vorhanden ist.

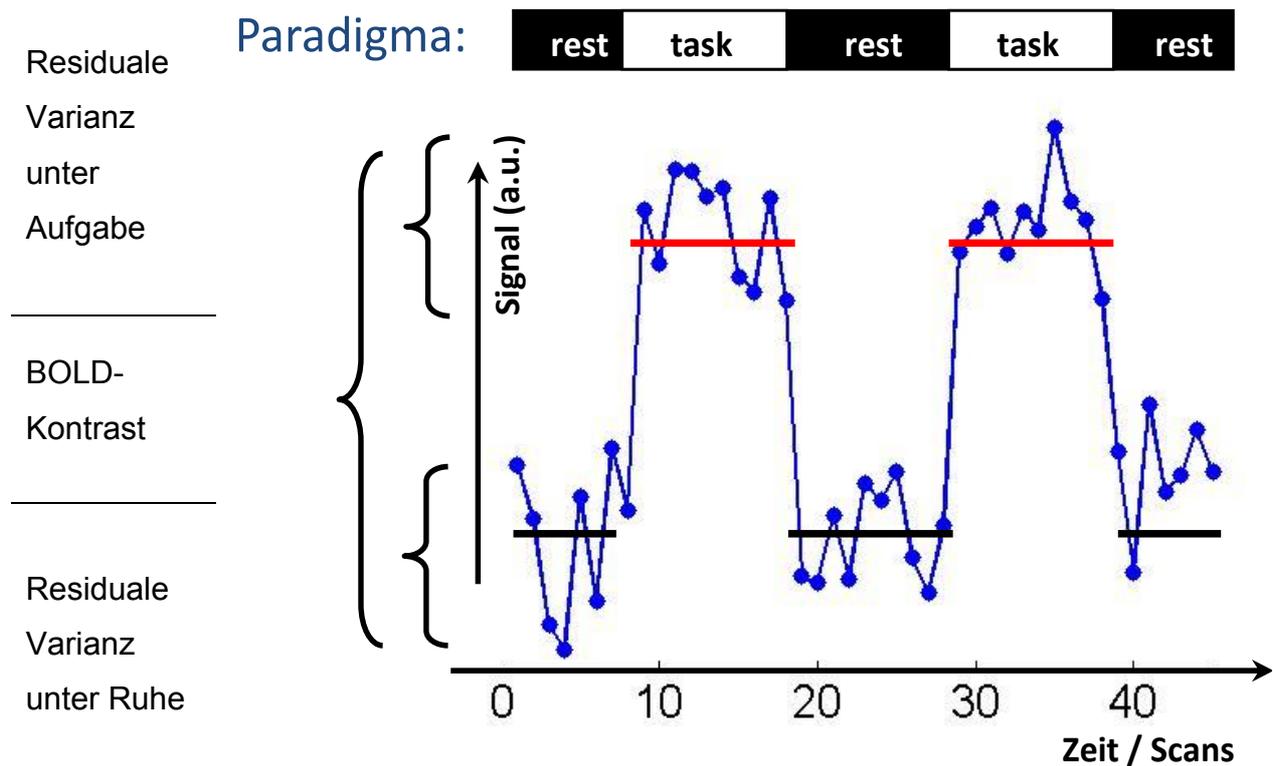


Abb. 6: Darstellung der residualen Varianz im Verlauf der BOLD-Signalkurve

x-Achse: Signalverlauf der BOLD-Aktivierungen zum Zeitpunkt einer Aufgabe (task) und unter Ruhebedingungen (rest). y-Achse: Höhe des BOLD-Signals in willkürlich festgelegten Einheiten auf Voxel-Ebene. Die kleinen seitlichen Klammern zeigen die Höhe der residualen Varianz an, die große seitliche Klammer zeigt die Höhe des BOLD-Kontrasts an. Die residuale Varianz ist sowohl in Ruhe wie auch unter Aufgaben-Bedingungen vorhanden.

4 Patienten und Methodik

4.1 Patienten

Es wurden präoperative fMRT Untersuchungen bei insgesamt 22 Tumorpatienten sowie einem Patienten mit Kavernom durchgeführt, von denen 17 zur weiteren Auswertung geeignet waren. Die Daten der übrigen fünf Patienten konnten aufgrund zu hoher Bewegungsartefakte nicht verwendet werden. Die Histologie der Patienten ergab vier Glioblastome, vier Astrozytome WHO-Grad III, acht Astrozytome WHO-Grad II und ein Kavernom. Bei 12 Patienten lag die Läsion direkt im Bereich des motorischen Kortex oder angrenzend an diesen. Bei 12 der Patienten lag die Läsion im Temporallappen (in räumlicher Beziehung zu den Sprachzentren).

Das Alter des Patientenkollektivs lag zwischen 23 und 67 Jahren (Durchschnitt 39 ± 13) Neun Patienten waren männlich, acht weiblich.

Das Kavernom wurde mit in die Auswertungen einbezogen, da es sich auch hierbei um ein pathologisches Gefäßsystem handelt, welches Probleme bei der BOLD-Reaktion bereiten könnte.

Tabelle 3 zeigt die Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs.

Tabelle 3: Aufgliederung des Patientenkollektivs:

Nummer	Geschlecht	Alter	Motorik	Sprache	Histologie
1	m	63		X	Astrozytom WHO-Grad II
2	m	38	X	X	Astrozytom WHO-Grad II
3	w	49	X	X	Glioblastom WHO-Grad IV
4	m	32		X	Astrozytom WHO-Grad II
5	m	28		X	Kavernom
6	w	35	X	X	Diffuses Astrozytom WHO-Grad II
7	w	38	X	X	Astrozytom WHO-Grad II
8	m	43	X	X	Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III
9	w	67	X		Glioblastom WHO-Grad IV
10	w	34	X	X	Astrozytom WHO-Grad II
11	m	27		X	Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III
12	w	36	X		Fibrilläres Astrozytom WHO-Grad II
13	w	23	X		Astrozytom WHO-Grad II
14	m	27	X		Glioblastom WHO-Grad IV
15	m	35	X	X	Astrozytom WHO-Grad III
16	w	60	X		Glioblastom WHO-Grad IV
17	m	27		X	Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III

m = männlich

w = weiblich

Die Aufnahmen wurden bei allen Patienten vor einer geplanten Operation zur besseren Planung und zum Erhalt funktionell wichtiger Strukturen durchgeführt. Es wurden nur Patienten einbezogen, die motorisch in der Lage waren, die Aufgabe auszuführen.

4.2 Technische Details zur Datenerhebung

Bei allen 17 Patienten wurden MRT-Messungen an einem 3T Ganzkörper MR-Tomographen (Achieva 3T, Philips Medical System, Niederlande) mit einer Sense-Head-8 Kopfspule durchgeführt. Direkt aufeinanderfolgend wurden fMRT-, 3D-T1-, FLAIR- und Perfusionsmessungen aufgenommen. Der Patient änderte seine Position während der gesamten Aufnahmezeit nicht. Zur Begutachtung der zugrundeliegenden Anatomie, diente eine 3D-Gradientenecho T1 Sequenz (TR/TE = 9/4 ms, 1 Mittelung, 8° Flipwinkel, 240 mm FOV, 1 mm Isovoxel ohne Lücke). Die Parameter der FLAIR-Sequenz lauteten: TR = 12000, TI = 2850, TE = 140, Flipwinkel 90°, Schichten: 4mm + 1mm Gap, FOV = 230 x 230, Auflösung: 256 x 237, 1 Mittelung. Für die fMRT Aufnahmen wurden EPI-Gradientenecho Sequenzen mit den folgenden technischen Parametern verwendet: TR/TE = 2500/35 ms, 82° Flipwinkel, 2,4 KHz Bandbreite, 80x80 Matrix, 220 mm FOV, 32 Schichten, 4 mm Schichtdicke ohne Lücke. Dabei liefen 64 Dynamiken für die Motorik-beziehungsweise 160 Dynamiken für die Sprach-fMRTs. Die Perfusionsaufnahmen wurden mit dynamischer susceptibilitäts-gestützten T2*-gewichteter Technik durchgeführt. Hierzu wurde ein Bolus von Gadopentetat-Dimeglumin (Magnograf®) (0,2 mg/kg) bei einer Rate von 4 ml/s durch einen vor der Untersuchung gelegten 20G intravenösen Katheter in die Cubitalvene injiziert. Als Sequenz für die Perfusionsaufnahme diente eine 3D EPI-GE (Presto) Sequenz mit folgenden Parametern: TR/TE = 17/25 ms, 1 Mittelung, 7° Flipwinkel, 80x61 Matrix, 230x184 mm FOV, Schichtdicke 4 mm ohne Lücke. In 1,9 Sekunden wurden 40 Messwiederholungen durchgeführt. Es wurden jeweils 30 Schichten aufgenommen. Die Kontrastmittelgabe startete gleichzeitig mit der Messung, sodass sich vor der Anflutung des Kontrastmittelbolus in den zerebralen Gefäßen mindestens vier Dynamiken nativ darstellten.

Alle Sequenzen waren Teil des Routine-Programms für die OP-Planung.

4.3 fMRT Paradigma

Bei 12 Patienten mit Tumoren in Nachbarschaft zur Zentralregion wurde eine Aufgabe zur sensomotorischen Aktivierung durchgeführt. Diese bestand aus Fingertapping (opponierende Fingerbewegungen), nacheinander an der rechten und der linken Hand, Zehenwackeln, nacheinander am rechten und am linken Fuß und Bewegungen der Zunge ohne Öffnung des Mundes. Das Stimulus-Paradigma für die motorische Aktivierung bestand aus vier Aktivierungsperioden zu je 8 Dynamiken, jeweils gefolgt von Ruheperioden der gleichen Dauer (Siehe Abbildung 7).

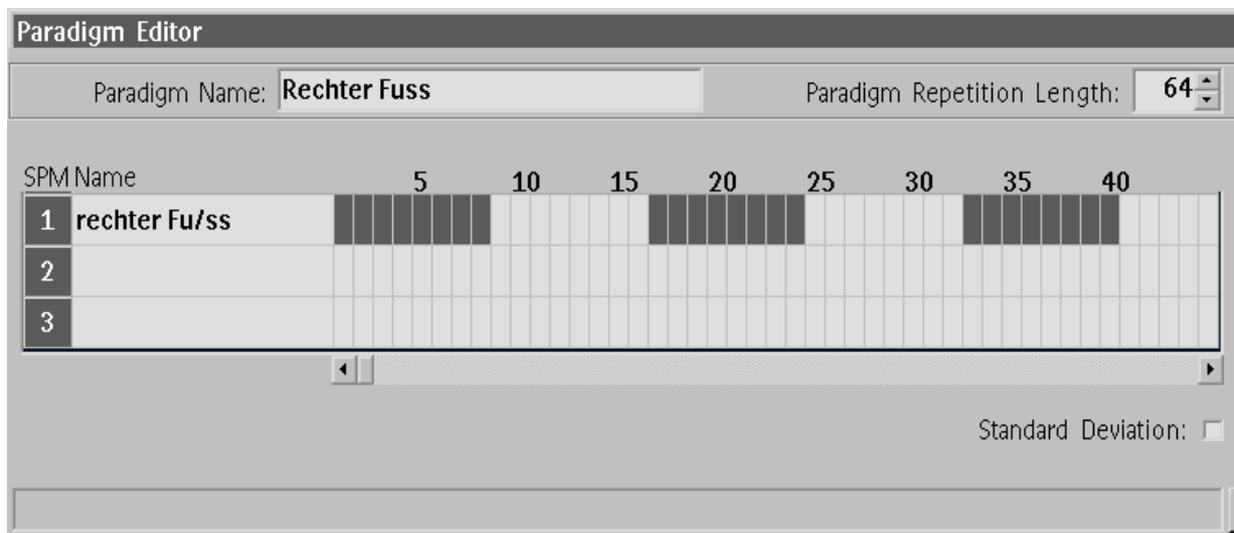


Abb. 7: Beispiel für ein Paradigma der Motorik Aufgabe, exemplarisch für den rechten Fuß.

Einheiten von EPI-Scans. Die Zeitachse verläuft horizontal. Die grau dargestellten Aktivierungsblöcke mit einer Länge von 20 sec wurden viermal wiederholt. Die Gesamtdauer der Einzelmessung betrug 2,13 min.

Die jeweiligen Aufgaben wurden dem Patienten folgendermaßen mitgeteilt:

Am Ende der Röhre (Gantry) war eine Pergamentleinwand angebracht, welche der Patient über einen an der Kopfspule befestigten Spiegel sehen konnte. Über einen im Nachbarraum stehenden Beamer konnte das jeweilige Paradigma (programmiert in Presentation, <http://www.neurobs.com/>) eingeblendet werden. Visuelle Verhaltenskontrollen bei den Aufgaben „Hand“ und „Fuß“ konnten vom Kontrollraum aus durchgeführt werden.

Bei 12 Patienten mit Tumoren in der Umgebung der Sprachregion wurde eine Aufgabe zur Aktivierung der Sprachareale durchgeführt. Diese bestand aus zwei Teilen:

1. Wörter generieren, wobei ein bestimmter Buchstabe auf die Leinwand projiziert wurde, zu welchem der Patient möglichst viele Wörter assoziieren sollte, die mit diesem Buchstaben beginnen.
2. Verben ergänzen, wobei ein Substantiv wie z.B. „Zeitung“ erschien. Der Patient sollte sich dazugehörige Verben überlegen, wie z.B. „lesen“ oder „zusammenfalten“.

Jeder Patient erhielt eine Einführung und Zeit zum Üben vor der fMRT Aufnahme, bis er die Aufgabe korrekt durchführen konnte. Das Stimulus-Paradigma für die Sprachaktivierung bestand aus zwei Durchgängen. In jedem der Durchgänge (jede Aktivierungsperiode dauerte 10 Dynamiken (25s), die Ruheperioden ebenso lang) wurden die beiden Aufgaben in Blöcken im Wechsel präsentiert, wobei jeder Block von einer ebenso langen Ruheperiode gefolgt wurde. Insgesamt wurde jeder Aufgabentyp in einem Durchgang viermal präsentiert (siehe Abbildung 8).

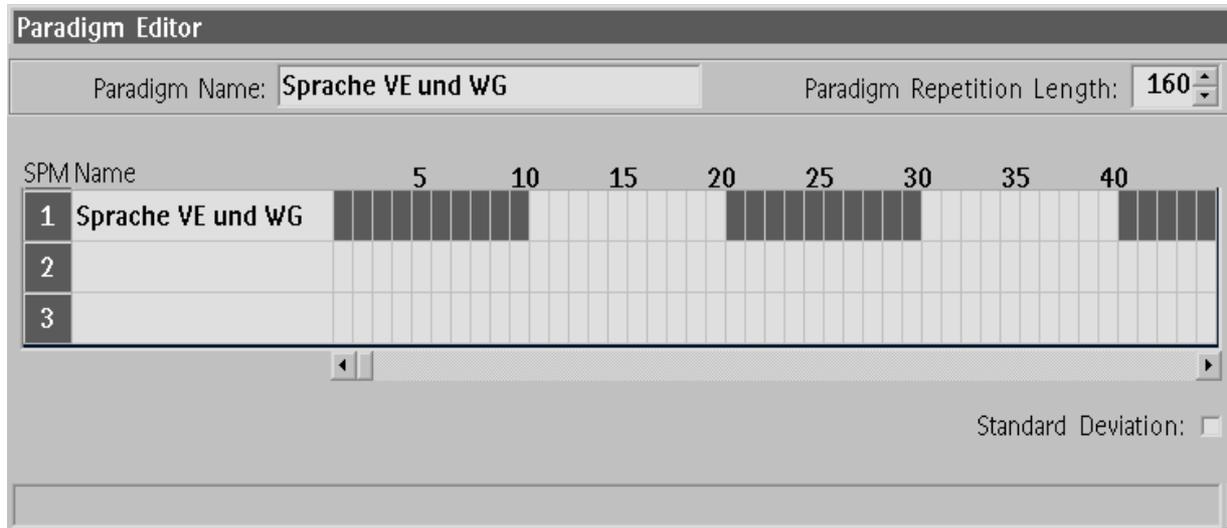


Abb. 8: Beispiel für ein Paradigma der Sprach Aufgabe.

VE: Verben ergänzen, WG: Wörter generieren in Einheiten von EPI-Scans. Die Zeitachse verläuft horizontal. Die grau dargestellten Aktivierungsblöcke mit einer Länge von 25 sec wurden im Wechsel für VE und WG 4x wiederholt, so dass pro Durchgang 8 Aktivierungs- und Ruheblöcke akquiriert wurden. Gesamtdauer der Einzelmessung: 5,33 min

Eine Verhaltenskontrolle während der Messung war nicht möglich, die intrinsische Motivation der Patienten aber hoch.

4.4 Analyse der fMRT Daten

Die fMRT Daten wurden auf eine Linux Workstation transferiert und mit SPM 5.0 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) auf matlab 7.1 (<http://www.mathworks.de/>) ausgewertet. Es wurden sowohl die funktionellen, als auch die anatomischen Daten zunächst manuell nach der anterioren und posterioren Kommissur ausgerichtet. Die Vorbereitung der Daten erfolgte in drei Schritten:

- Ausrichten und Entzerren

Für die fMRT Messung ist es wichtig die während der Messung stattgefundenene Bewegung auf ein Minimum zu reduzieren. Patienten, die den Kopf während des Messvorgangs um mehrere Zentimeter bewegt haben, waren für die Auswertung nicht geeignet. Auch Bewegungen um wenige Millimeter können zu fehlerhaften Signalzeitverläufen führen. Hierfür wird im Nachhinein eine Bewegungskorrektur durchgeführt, bei welcher durch Drehung und Verschiebung jedes Einzelbild der EPI-Zeitserie auf das erste Bild der Serie reorientiert wird. (*Friston 1996, Jenkinson 2002*)

Das Ausmaß der tolerierbaren Absolutbewegung hängt vom außen anliegenden Magnetfeld ab. Die orts aufgelöste Feldstärke kann in „fieldmaps“ (Karten der Feldstärke) dargestellt werden, die in die Korrektur der EPI-Messdaten eingebracht werden. (*Andersson 2001, Jezzard 1995*)

Durch orts aufgelöste Feldinhomogenitäten, die durch den Kopf des Probanden selbst verursacht werden und durch generell schwankende Feldstärken innerhalb der Scanner-Bohrung, kommt es zu Signalschwankungen, die von der Kopfposition abhängen. Daher wurde eine während der Bewegungskorrektur ermittelte „fieldmap“ zur Korrektur der fMRT-Messung eingesetzt.

- Koregistrierung

Da die funktionellen MR-Messungen eine eher niedrige räumliche Auflösung haben, wurde eine höheraufgelöste T1-gewichtete 3D-Sequenz nach Kontrastmittelgabe gemacht und mit den EPI-Aufnahmen der fMRT-Messung koregistriert, d.h. räumlich gleich ausgerichtet. Da die Kontraste in beiden MR-Modalitäten invertiert sind (EPI: graue Substanz hell, T1: graue Substanz dunkel) erfordert die Koregistrierung die Minimierung eines Maßes der Entropie (Unordnung) (Wohlschläger 2007) Abbildung 9 veranschaulicht diesen Schritt.

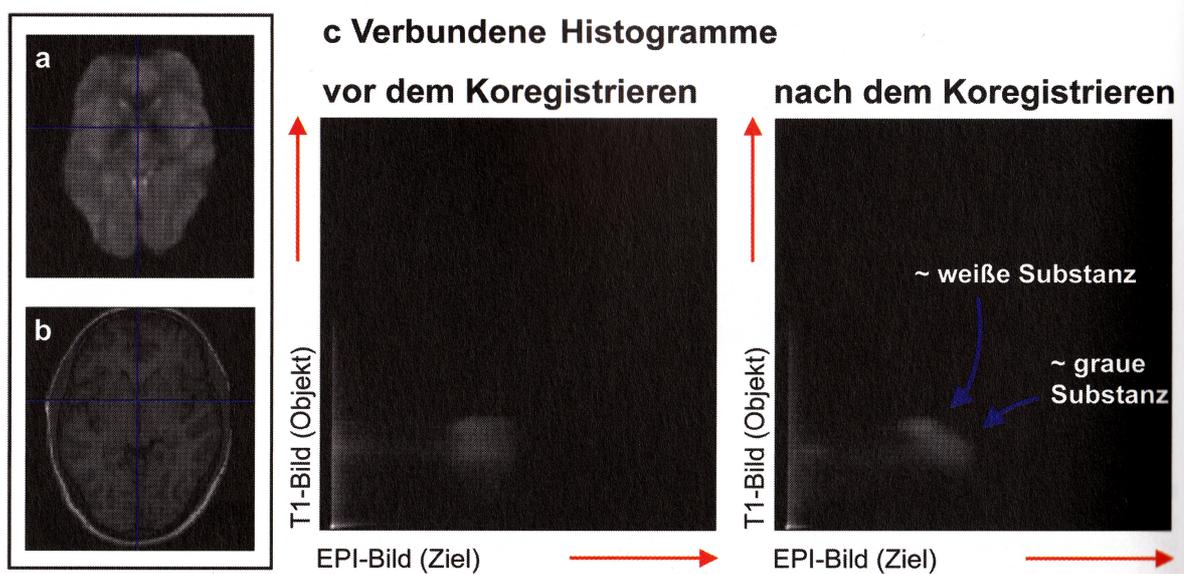


Abb. 9: Koregistrierung zweier Bilder verschiedener MR-Modalitäten

Ein EPI-Bild (a) und ein darauf koregistriertes T1-gewichtetes anatomisches Bild (b). (c) zeigt die verbundenen Histogramme der beiden Bilder vor und nach der Koregistrierung. Die Grauwerte in beiden Bildern sind über ihre Koordinatenpositionen zu Paaren verbunden. Nach erfolgreicher Koregistrierung weist das verbundene Histogramm eine größere Ordnung auf als zuvor, da nun die Substanzklassen, wie z.B. weiße Substanz und graue Substanz, sich in beiden Bildern an übereinstimmenden Koordinaten befinden. (Wohlschläger 2007)

- Glättung

Bei der räumlichen Glättung mit einem Kernel von 8mm, wurden die Bildgrauwerte jedes Voxels mit dem der benachbarten Voxel verrechnet. Durch die Glättung kann die Sensitivität der anschließenden statistischen Analyse erhöht werden. Die Vergleichbarkeit zwischen den Probanden wird verbessert.
(*Wohlschläger 2007*)

Im Folgenden wurden folgende vier Karten aus den Ergebnissen der statistischen Analyse weiterverwendet:

- die Kontrastkarte, welche voxel-weise die durch die Aufgabe ausgelöste BOLD-Veränderung wiedergibt (beim Sprach-Paradigma wurde über die beiden Durchgänge der Kontrast VE+WG gemittelt),
- die Karte, welche das mittlere Rauschen des Messsignals enthält (bei zwei Durchgängen ebenfalls gemittelt),
- die Karte des mittleren BOLD-Signals und
- die statistischen Karten, die Voxel-weise t-Werte enthalten.

4.5 Analyse der Perfusionsdaten

Die Auswertung der Perfusionsaufnahmen wurde mit der Software Extended MR Workspace 6.15.2 der Firma Philips durchgeführt. Hierbei wurde visuell eine Arterie (i.d.R. ein Hauptast der A. cerebri media in der Inselzisterne) ausgewählt um die arterielle Input Funktion anwenden zu können. Anhand des Kurvenverlaufs konnte vom Untersucher verifiziert werden, dass tatsächlich eine Arterie angewählt war. Daraufhin wurden fünf repräsentative arterielle Kurvenverläufe ausgesucht und zur arteriellen Input Funktion gemittelt. Die Daten wurden nach Zeit und Ort geglättet. Für die Koregistrierung mit den fMRT-Daten wurden native EPI-Bilder der Perfusionsaufnahme, sowie die gewonnenen CBF-Karten im DICOM Format exportiert um sie auf einer Linux-Workstation mittels des Programms SPM 8.0 (matlab 2007b) reimportieren zu können. Native Bilder und daraus gewonnene Karten blieben dabei immer koregistriert. Zudem mussten die CBF-Werte auf die weiße Substanz skaliert werden, da die MRT Perfusion keine absoluten, sondern nur relative Werte misst. Hierzu erfolgte eine Darstellung der koregistrierten Daten mittels VINCI 3.8 (Volume Imaging in Neurological Research, Co-Registration and ROIs included, ein Programm des Max-Planck-Instituts für neurologische Forschung) und ein Einzeichnen von ROIs in die gesunde weiße Substanz. Diese ließ sich am zuverlässigsten in der FLAIR-Sequenz ermitteln. Die eingezeichneten ROIs wurden in die CBF-Karten übertragen und darin Mittelwerte des zerebralen Blutflusses berechnet. Dieser Mittelwert wurde auf den für die gesunde weiße Substanz angenommenen CBF-Wert von 1,0 ml/100g/min skaliert. Der Skalierungsfaktor wurde anschließend auf das Gesamtbild angewendet (siehe Abbildung 10). Das bedeutet, die Bilder wurden untereinander vergleichbar gemacht.

In die folgenden Analysen gingen die normierten CBF-Karten ein.

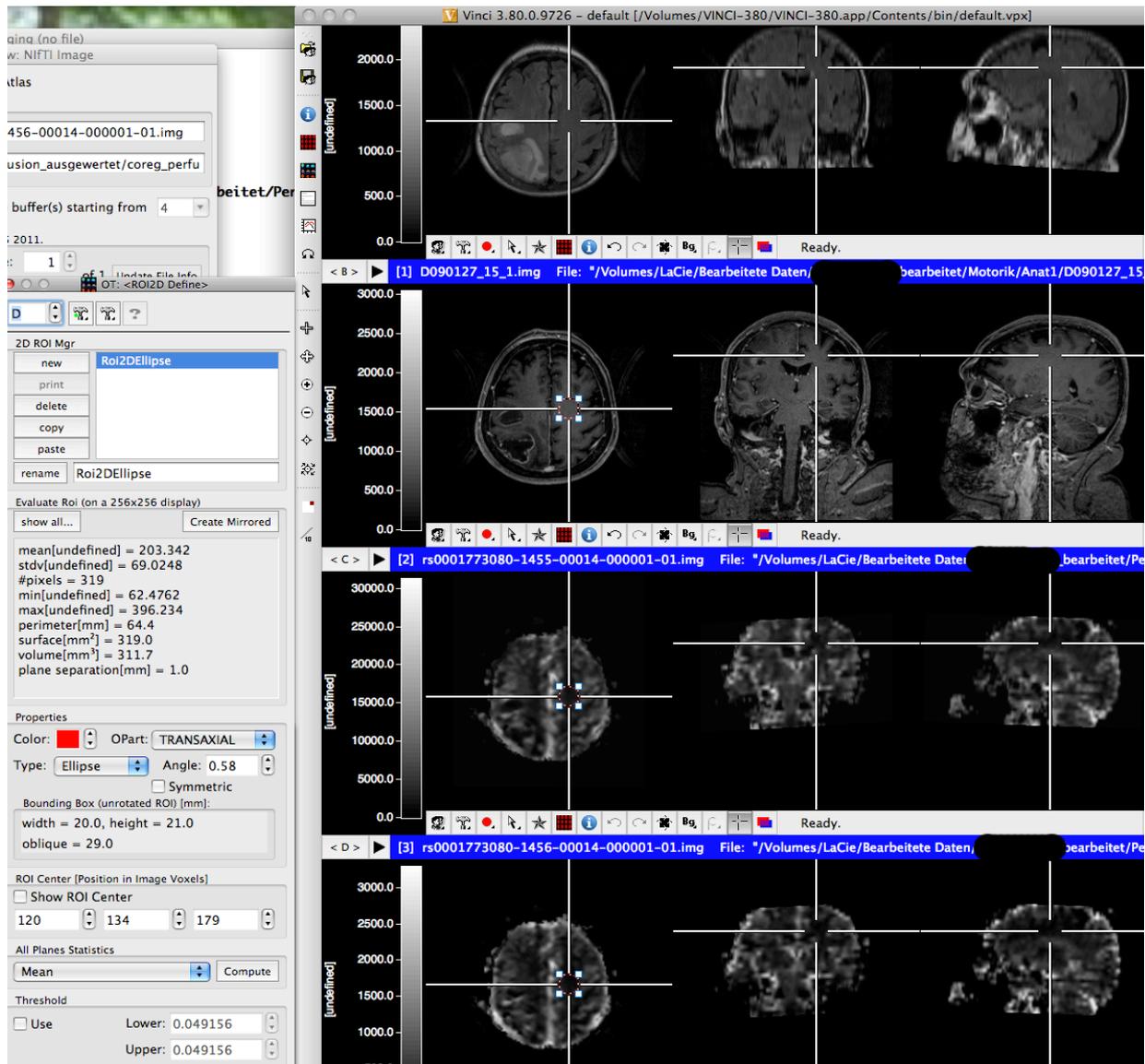


Abb. 10: Darstellung der koregistrierten Daten zur Ermittlung eines CBF-Mittelwerts

Einzeichnen der ROIs in die weiße, tumorfreie Substanz der FLAIR Sequenz mittels des Programms VINCI 3.80. Die ROI wurde auf die Karten für CBF und CBV übertragen um einen Mittelwert von CBF für die weiße Substanz zu erhalten. Oben: FLAIR Sequenz, 1: T1 3D, 2: Karte für CBF, 3: Karte für CBV bei einer Patientin mit Glioblastom

4.6 Fusion von fMRT und Perfusionsaufnahmen

Nach dem Import der DICOM Daten mittels SPM 8.0 (matlab 2007b), erfolgte die weitere Verarbeitung mit SPM 5.0 (matlab 7.1). Die Perfusionsdaten mussten in der x-Achse gespiegelt werden, um sie, analog zu den fMRT-Bildern, in die neurologische Ansicht (rechts = rechts) umzuwandeln. Anschließend wurden die Bilder beider Modalitäten koregistriert. Als Referenzbild wurde eine gemittelte fMRT-Datei verwendet, als Quelle diente ein EPI-Bild aus der Sequenz der Perfusionsdaten.

Ferner folgte die Koregistrierung der FLAIR-Sequenz mit der T1 3D-Sequenz, wobei die FLAIR-Daten als Quelle dienten und die T1 3D-Sequenz als Referenzbild. Die fMRT-Daten wurden bereits zuvor während der fMRT-Datenanalyse mit der T1 3D-Sequenz koregistriert. Siehe hierzu 4.4.

4.7 Erstellen der ROIs

Mittels des Zusatz-Tools MarsBaR 0.43 (region of interest tool box for SPM) wurden automatisiert ROIs 2-4 cm radiär um das manuell festgelegte Tumorzentrum erstellt, sowie auf die gesunde Gegenseite gespiegelt. Der Radius wurde so gewählt, dass beim Spiegeln auf die Gegenseite nach sorgfältiger Inspektion kein augenscheinlich neoplastisch verändertes Gewebe miterfasst war. In vier Fällen war die Spiegelung auf die Gegenseite nicht möglich ohne dass Signal-verändertes Gewebe miterfasst worden wäre, sodass eine weitere ROI in gesunden Anteilen eingezeichnet wurde (siehe Abbildung 11).

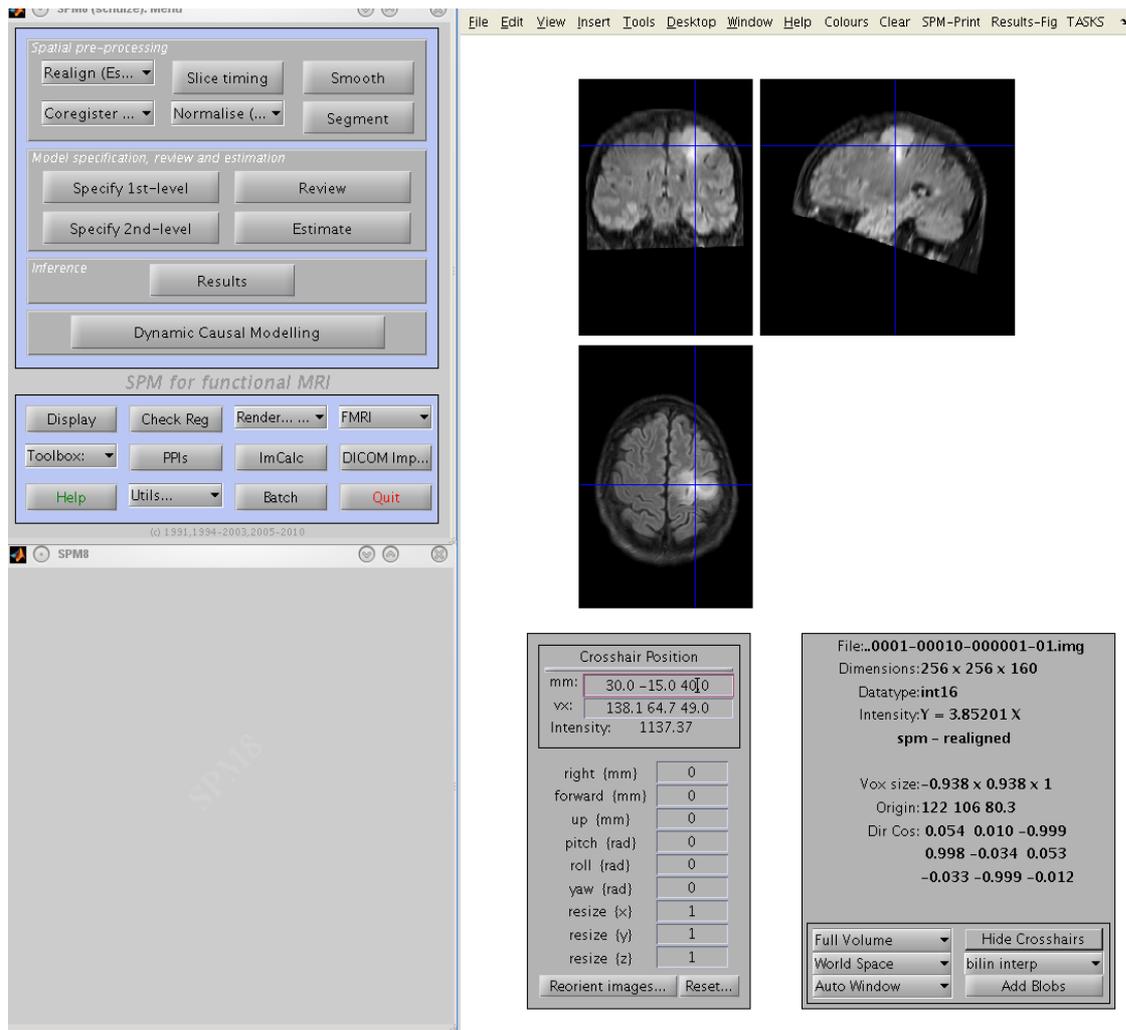


Abb. 11: Definition des Tumorzentrums zur Erstellung einer ROI.

Ermittlung des Tumorzentrums in SPM und anschließend Erstellen einer zirkulären ROI mittels des Zusatz Programms MarsBaR 0.43 (Region of Interest Tool Box for SPM).

4.8 Korrelation der Daten

Die Werte der residualen Varianz, des BOLD-Kontrasts, des beta-Mittelwertes (beta_mu) und des zerebralen Blutflusses (CBF) wurden sowohl mit den erstellten ROIs maskiert, als auch mit den t-Karten, um zu gewährleisten, dass die Kontrastwerte des BOLD-Kontrasts einer wirklichen Aufgaben-evozierten Aktivierung zuzuordnen sind (Threshold: $p < 0.001$, $t_{\text{Sprache}} = 3.117$, $t_{\text{Motorik}} = 3.232$).

Der Faktor β_{μ} entspricht der, im BOLD-Signal enthaltenen Grundlinie, von welcher aus das Signal durch eine Aufgabe erhöht wird.

Die t-Karte beruht auf dem t-Test, einem Signifikanztest, der angibt, ob der eingebrachte Parameter einen signifikanten Einfluss hat.

4.9 Gezielte Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem BOLD-Kontrast, der residualen Varianz und dem zerebralen Blutfluss

4.9.1 Erstellen von Histogrammintervallen für den zerebralen Blutfluss

Der zerebrale Blutfluss (CBF) wurde in einzelne Histogrammintervalle, sogenannte Bin-Maps unterteilt. Dazu wurde pro Aufgabe der minimale CBF-Wert und der maximale CBF-Wert ermittelt und die Differenz durch 20 geteilt um jeweils gleich große Intervalle zu erhalten. Anschließend wurde betrachtet, wie viele Voxel pro CBF-Intervall anfallen und ob innerhalb dieser Voxel eine Korrelation zwischen der residualen Varianz und dem BOLD-Kontrast besteht. Innerhalb jedes CBF Intervalls wurde die Grundlinie aus dem BOLD-Signal und der residualen Varianz heraus partialisiert, um damit die Höhe der Aktivierungen auf die Höhe der Grundlinie zu normalisieren.

4.9.2 Abhängigkeit der Höhe des BOLD-Kontrasts von der residualen Varianz

Es erfolgte die Korrelation der Höhe des BOLD-Kontrasts mit der Höhe der residualen Varianz. Es wurden nur Fälle miteinbezogen, bei denen Werte für beide Hemisphären (ROIs für die tumortragende Hemisphäre und die gesunde Referenzhemisphäre) vorlagen. Dabei wurde ein Grenzwert von mindestens 20 Voxeln gewählt.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast und der residualen Varianz vom CBF Level (zerebraler Blutfluss) abhängig ist und sich zwischen Tumorseite und gesunder Seite Differenzen zeigen.

4.9.3 Abhängigkeit des Korrelats aus BOLD-Kontrast und residualer Varianz vom zerebralen Blutfluss

Um die Frage zu beantworten, ob das Korrelat aus BOLD-Kontrast und residualer Varianz vom zerebralen Blutfluss CBF abhängig ist, wurden die CBF-Werte beider Hemisphären zusammen mit dem Korrelat aus BOLD-Kontrast und residualer Varianz (getrennt nach Aufgaben) korreliert. Die Korrelationskoeffizienten R aus BOLD-Kontrast und residualer Varianz wurden zuvor mittels Fisher-Z-Transformation in eine Normalverteilung umgewandelt. Dies war notwendig, da sonst nur Werte zwischen 0 und 1 vorliegen.

4.9.4 Verteilung des zerebralen Blutflusses

Um Verteilungsmuster des zerebralen Blutflusses festzustellen, wurde die Anzahl der Voxel pro CBF Level in einem Diagramm gegeneinander aufgetragen. Dabei wurden die Daten für jeden der 17 Patienten getrennt dargestellt.

4.9.5 Verteilung des BOLD-Kontrasts und der residualen Varianz

Ferner wurde die Verteilung der Werte des BOLD-Kontrasts und der residualen Varianz untersucht. Die Anzahl der Voxel pro BOLD-Kontrast-Niveau bzw. Niveau der residualen Varianz wurde gegen den BOLD-Kontrast bzw. die residuale Varianz aufgetragen, wobei die t-maskierten Bilder verwendet wurden. Die Voxelanzahl wurde auf der y-Achse, der BOLD-Kontrast, bzw. die residuale Varianz auf der x-Achse abgebildet (die Einheiten des BOLD-Kontrasts, bzw. der residualen Varianz waren willkürlich definiert). Hierbei ergab sich bei logarithmischer x-Achse eine Gauss'sche Verteilung wobei jedoch kein Unterschied zwischen tumortragender und gesunder Hemisphäre festgestellt werden konnte.

5 Statistik

5.1 Korrelation der Höhe des BOLD-Kontrasts mit der residualen Varianz

Es wurde eine Pearson-Korrelation zwischen der Höhe des BOLD-Kontrasts und der Höhe der residualen Varianz erstellt.

5.2 Korrelation des zerebralen Blutflusses mit dem Korrelat aus BOLD-Kontrast und residualer Varianz

Die Korrelationskoeffizienten R aus BOLD-Kontrast und residualer Varianz wurden zuvor mittels Fisher-Z-Transformation in eine Normalverteilung umgewandelt, da sonst nur Werte zwischen 0 und 1 vorliegen würden.

Bei einer Fisher-Z-Transformation wird der Korrelationskoeffizient R mittels folgender Formel in eine normal verteilte Variable Z' umgewandelt: [83]

$$Z' = 0,5 * [\ln(1+R) - \ln(1-R)]$$

wobei \ln der natürliche Logarithmus zur Basis e ist. Der Standardfehler von Z ist:

$$\sigma_{z'} = \frac{1}{\sqrt{N-3}}$$

Die Fisher-Z korrigierte Korrelation R aus dem BOLD-Kontrast und der residualen Varianz wurde mit dem Vorzeichen der Steigung aus der Verlaufskurve der residualen Varianz auf der x- und dem BOLD-Kontrast auf der y-Achse (gemittelt über alle CBF-Level aus beiden Hemisphären) versehen.

Dabei wurde eine Voxelanzahl von 20 Voxeln und ein CBF Wert von > 1.7 ml/100g/min gewählt, damit die Werte auf der abfallenden Flanke der Gauss-Verteilung der Voxel versus CBF Kurve lagen (siehe Abbildung 12).

Dieser Wert von 1.7 ml/100g/min wurde anhand der Gauss-Verteilung von CBF bei einem Grenzwert von 85% des Peaks gewählt (Siehe Abbildung 17).

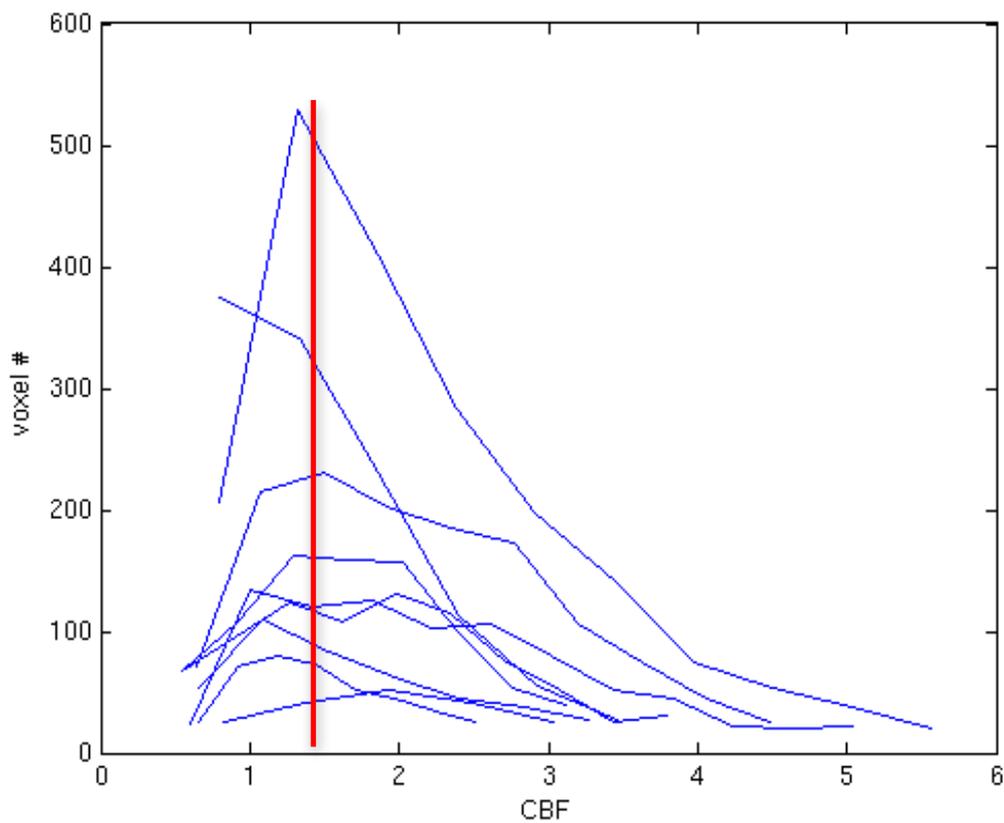


Abb. 12: Verteilung der Voxelanzahl pro CBF-Wert in der gesunden Hemisphäre.

x-Achse: CBF (ml/100g/min) in der gesunden Hemisphäre. y-Achse: Anzahl der aktivierten Voxel bei einem Sprach fMRT. Bei CBF-Werten > 1.4 ml/100g/min ist ein Umschlagpunkt erkennbar. Bis dahin zeigt sich eine steigende Voxel-Anzahl. Jenseits dieses Wertes finden sich entsprechend weniger Voxel.

5.3 Vergleich der tumortragenden mit der gesunden Hemisphäre

Um eine Abhängigkeit des Korrelats aus BOLD-Kontrast und residualer Varianz vom zerebralen Blutfluss zu erkennen, wurde dieses mit dem zerebralen Blutfluss CBF getrennt in der gesunden Hemisphäre und der tumortragenden mittels Pearson Korrelation untersucht.

5.4 Gezielte Untersuchung hoher CBF Level

Da sich ein Unterschied bezüglich der Korrelation von BOLD-Kontrast und residualer Varianz zwischen tumortragender und gesunder Hemisphäre zeigte, wurden nun gezielt hohe CBF-Level ≥ 4 ml/100g/min weiter analysiert.

Für die Sprach-Aufgaben wurde ein Two-Sample-T-Test des gemittelten, normalisierten Korrelationskoeffizienten (meanFZR) aus dem BOLD-Kontrast und der residualen Varianz pro Subjekt über die einzelnen CBF-Level durchgeführt. Dieser einseitige Test sollte klären, ob die Korrelation zwischen BOLD-Kontrast und residualer Varianz in der gesunden Hemisphäre größer ist, als in der tumortragenden Hemisphäre.

Für die motorischen Aufgaben zusammengenommen erfolgte ein Two-Sample-T-Test für den gemittelten BOLD-Kontrast (meanCON). Dieser einseitige Test sollte klären, ob der BOLD-Kontrast in der gesunden Hemisphäre größer ist als in der tumortragenden Hemisphäre.

Analog dazu wurde der Two-Sample-T-Test für die gemittelte residuale Varianz des BOLD-Signals (meanRES) durchgeführt. Dieser ebenfalls einseitige Test sollte klären, ob die residuale Varianz in der gesunden Hemisphäre größer ist als in der tumortragenden Hemisphäre.

Um zu überprüfen, ob die Standardabweichung des BOLD-Kontrasts in der tumortragenden Hemisphäre größer ist, als in der gesunden Hemisphäre, erfolgte für die Standardabweichung des BOLD-Kontrasts ein einseitiger Two-Sample-T-Test. Ebenso erfolgte ein einseitiger Two-Sample-T-Test für die Standardabweichung der residualen Varianz.

Ferner wurden auch für die einzelnen motorischen Aufgaben (rechte Hand, linke Hand, rechter Fuß, linker Fuß und Zunge) Two-Sample-T-Tests analog zu dem der Sprach-Aufgaben durchgeführt, um festzustellen, ob es Differenzen zwischen der gesunden und der tumortragenden Hemisphäre gibt.

5.5 Darstellung der Parameter residuale Varianz, BOLD-Kontrast und zerebraler Blutfluss zueinander

Zur bildlichen Darstellung der Parameter zueinander wurden dreidimensionale Grafiken generiert. Die Variable residuale Varianz wurde auf der x-Achse dargestellt (in willkürlich festgelegten Einheiten), der zerebrale Blutfluss in ml/100g/min auf der y-Achse sowie der BOLD-Kontrast in willkürlich festgelegten Einheiten in der Tiefe. Residuale Varianz und BOLD-Kontrast entstammen denselben Voxeln, so dass die willkürlich festgelegten Einheiten miteinander verglichen werden können.

6. Ergebnisse

6.1 Verteilung des zerebralen Blutflusses

Der zerebrale Blutfluss (CBF) wurde in 20 gleich große Histogrammintervalle unterteilt. Auf der Tumorseite und in der gesunden Hemisphäre ergaben sich für Minimum und Maximum des zerebralen Blutflusses ähnliche Werte (siehe Tabelle 4). Anschließend wurde betrachtet, ob innerhalb jedes Intervalls eine Korrelation zwischen der residualen Varianz und dem BOLD-Kontrast besteht.

Tabelle 4: CBF Mittelwerte pro BOLD-Kontrast, jeweils in der gesunden sowie in der tumortragenden Hemisphäre

	CBF Tumor minMittel ml/100g/min	CBF Tumor maxMittel ml/100g/min	CBF Gesund minMittel ml/100g/min	CBF Gesund maxMittel ml/100g/min	N
Sprache	0.35	4.17	0.46	4.02	9
Rechte Hand	0.53	4.78	0.57	4.69	9
Linke Hand	0.69	4.62	0.47	5.19	8
Rechter Fuß	0.48	4.16	0.63	4.04	5
Linker Fuß	0.58	3.80	0.48	4.49	5
Zunge	0.37	4.59	0.48	4.48	8

CBF = zerebraler Blutfluss
minMittel = gemittelt Minimum
maxMitte = gemittelt Maximum
N = Anzahl der Patienten

6.2 Zusammenhang zwischen BOLD-Kontrast und residueller Varianz

Die Ergebnisse der Pearson-Korrelation zwischen der Höhe des BOLD-Kontrasts und der Höhe der residuellen Varianz für beide Hemisphären zusammen genommen ergaben eine steigende Korrelation, die von der Höhe des zerebralen Blutflusses abhängig ist (siehe Abbildung 13).

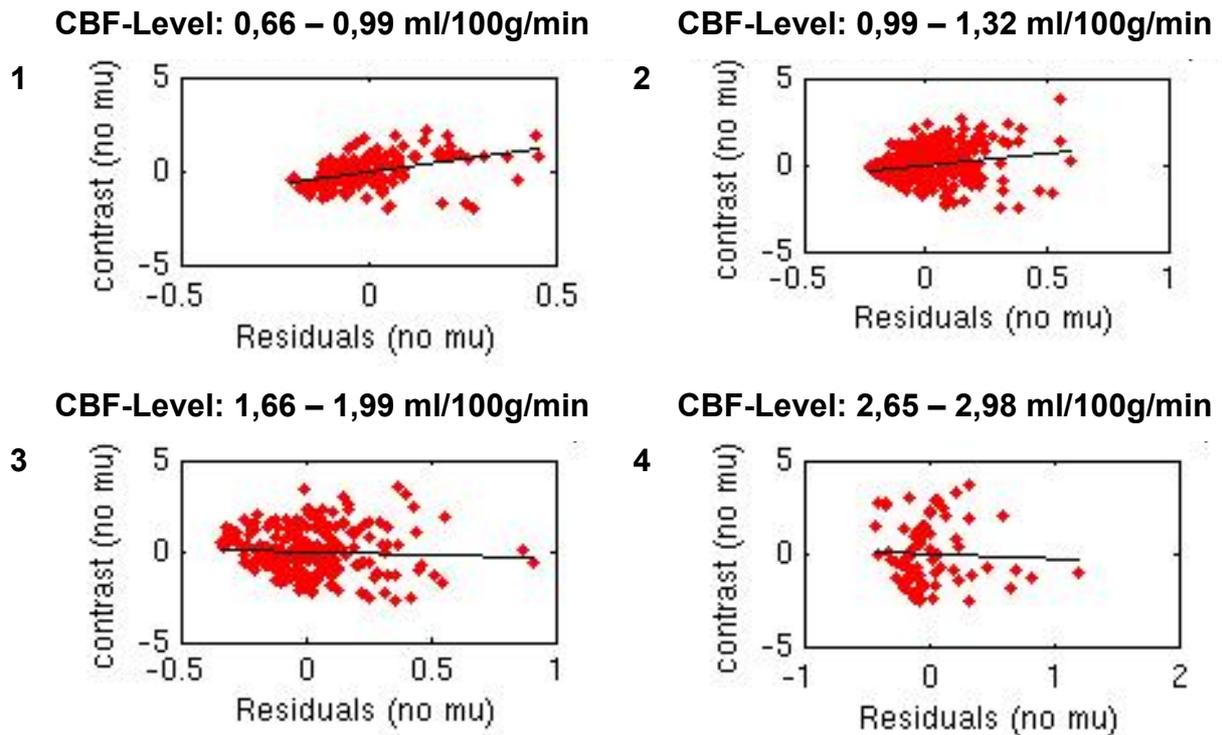


Abb. 13: Einfluss des zerebralen Blutflusses auf die Korrelation zwischen BOLD-Kontrast und residueller Varianz.

Die y-Achse zeigt den BOLD-Kontrast, die x-Achse die residuale Varianz bei unterschiedlichem CBF Leveln, wobei der CBF Wert von Abbildung 1-4 steigt. Es zeigt sich anfangs eine positive Korrelation zwischen BOLD-Kontrast und residueller Varianz. Bei höheren CBF-Werten ist die Korrelation aufgehoben.

6.3 Zusammenhang zwischen dem zerebralen Blutfluss und dem Korrelat aus BOLD-Kontrast und residualer Varianz

Eine Fisher-Z-Transformation wurde für den Korrelationskoeffizienten R aus dem BOLD-Kontrast und der residualen Varianz durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine Korrelation aus den CBF-Leveln beider Hemisphären mit dem Korrelat aus BOLD-Kontrast und residualer Varianz. Dies wurde vorgenommen, um zu testen, ob das Korrelat aus BOLD-Kontrast mit residualer Varianz und zerebralem Blutfluss größer ist als 0. (siehe Tabelle 5)

Tabelle 5: Fisher-Z korrigierte Korrelation R aus dem Korrelat des BOLD-Kontrast und der residualen Varianz mit dem zerebralen Blutfluss pro Aufgabe

BOLD-Aufgabe	Fisher-Z-korrigierter Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen dem Korrelat (BOLD-Kontrast/residuale Varianz) und CBF	N
Sprache	p= 0.0293	6
Rechte Hand	p= 0.0001	7
Linke Hand	p= 0.0057	7
Rechter Fuss	p= 0.4348	2
Linker Fuss	nicht auswertbar	1
Zunge	p= 0.0059	4

N = Anzahl der Patienten
 CBF = zerebraler Blutfluss
 p = Signifikanzwert, signifikant bei <0.05

6.4 Unterschiede zwischen tumortragender und gesunder Hemisphäre

In der gesunden Hemisphäre ergab sich bei der Korrelation zwischen dem Korrelat aus BOLD-Kontrast (aller Aufgaben zusammengenommen) und residualer Varianz mit dem zerebralen Blutfluss ein steigender statistischer Trend (p=0.0773). Das

bedeutet, die Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast und der residualen Varianz wird besser, je höher der zerebrale Blutfluss (CBF) ist.

In der tumortragenden Hemisphäre dagegen zeigte sich eine signifikant fallende Abhängigkeit ($p=0.0108$). (Die Anzahl der einbezogenen Aufgaben (tasks) (Motorik und Sprache zusammengenommen) war $N = 27$).

Dies bedeutet, dass niedrige Werte für die residuale Varianz mit einem niedrigen BOLD-Kontrast einhergehen. Dieser Umstand liegt vor allem bei hohen CBF-Werten vor (siehe Abbildung 14).

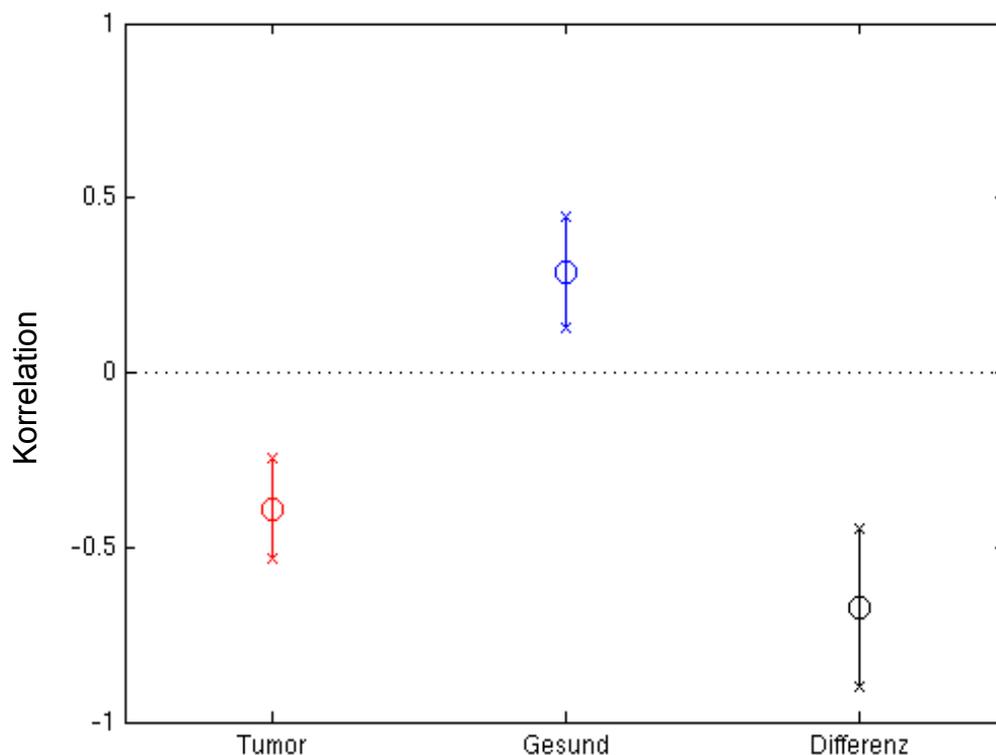


Abb.14: Unterschiede zwischen tumortragender und gesunder Hemisphäre bezüglich des Korrelats aus BOLD-Kontrast und residualer Varianz.

Das Diagramm zeigt die Fisher-Z-korrigierte Korrelation R (y-Achse) zwischen dem Korrelat aus BOLD-Kontrast und residualer Varianz mit dem zerebralen Blutfluss. Der rote Balken zeigt die Korrelation (dargestellt als Mittelwertfehler) in der tumortragenden Hemisphäre an. Der blaue Balken zeigt die Korrelation in der gesunden Hemisphäre an. Der schwarze Balken stellt die Differenz der beiden Korrelate dar (Tumor – Gesund) jeweils dargestellt als Mittelwertfehler (standard error of mean).

Der direkte Vergleich aller Aufgaben zusammengenommen zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen tumortragender Hemisphäre und der gesunden Referenzhemisphäre. ($p= 0,0054$ $N=27$)

6.5 Ergebnisse für die gezielte Untersuchung von BOLD-Kontrast und residualer Varianz bei hohen CBF Leveln

Aufgrund der deutlich differenten Ergebnisse zwischen tumortragender und gesunder Hemisphäre wurde nun gezielt das BOLD-Signal nur bei hohen CBF Leveln ≥ 4 ml/100g/min untersucht.

6.5.1 Ergebnisse der Sprach-Aufgaben

Der Two-Sample-T-Test des gemittelten Korrelationskoeffizienten (meanFZR) aus dem BOLD-Kontrast und der residualen Varianz ergab einen p-Wert von 0.059 für den einseitigen Test, welcher klären sollte, ob die Korrelation in der gesunden Hemisphäre (R_{Gesund}) größer ist, als in der tumortragenden (R_{Tumor}).

Dies bedeutet einen statistischen Trend dahingehend, dass die Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast und der residualen Varianz auf der hyperperfundierten Tumorseite abnimmt.

Der Two-Sample-T-Test wurde durchgeführt für einen gemittelten BOLD-Kontrast meanCON. Dabei ergab sich ein p-Wert von 0.0606 für den Test, ob der BOLD-Kontrast auf der gesunden Seite (CON_{Gesund}) größer ist als in der tumortragenden Hemisphäre (CON_{Tumor}). Dies ist als statistischer Trend zu werten dafür, dass der BOLD-Kontrast in der gesunden Hemisphäre höher ist als in der tumortragenden Hemisphäre.

Analog dazu wurde der Two-Sample-T-Test für die gemittelte residuale Varianz des BOLD-Signals (meanRES) durchgeführt. Dabei ergab sich ein p-Wert von 0.0808 für den Test, ob die residuale Varianz auf der gesunden Seite (RES_{Gesund}) größer ist als die residuale Varianz in der tumortragenden Hemisphäre (RES_{Tumor}). Somit

zeigte sich ein statistischer Trend dahingehend, dass die residuale Varianz in der gesunden Hemisphäre höher ist als in der tumortragenden Hemisphäre.

Der Two-Sample-T-Test wurde durchgeführt für die Standardabweichung des BOLD-Kontrast. Hierbei ergab sich ein statistischer Trend von $p= 0.0584$ entsprechend einer höheren Standardabweichung in der tumortragenden Hemisphäre als in der gesunden Hemisphäre. Dies bedeutet eine höhere Streuung der CBF-Werte.

Der analoge Two-Sample-T-Test für die residuale Varianz ergab keinen statistischen Zusammenhang.

6.5.2 Ergebnisse der Motorik-Aufgaben

Beim Two-Sample-T-Test für die motorischen Aufgaben zeigten sich teils signifikante Ergebnisse. Der normalisierte Korrelationskoeffizient zwischen BOLD-Kontrast und residualer Varianz ist, für die Aufgabe der linken Hand, in der gesunden Hemisphäre signifikant größer als in der tumortragenden Hemisphäre ($p= 0.0371$).

Ebenso ergab sich für die Aufgabe der linken Hand ein signifikantes Ergebnis für den einseitigen Two-Sample-T-Test, welcher überprüfen sollte ob der gemittelte BOLD-Kontrast in der gesunden Hemisphäre größer ist als in der tumortragenden Hemisphäre ($p= 0.0179$).

Für den einseitigen Two-Sample-T-Test, der überprüfen sollte, ob die residuale Varianz in der gesunden Hemisphäre größer ist als in der tumortragenden, ergaben sich signifikante Ergebnisse für die Aufgabe der linken Hand sowie für die der Zunge ($p= 0.0022$ und $p= 0.0210$).

Der einseitige Two-Sample-T-Test dafür, ob die Standardabweichung des BOLD-Kontrasts in der tumortragenden Hemisphäre größer ist, als in der gesunden Hemisphäre ergab signifikante Ergebnisse für die Aufgabe der linken Hand ($p=0.0445$).

Der einseitige Two-Sample-T-Test für die Standardabweichung der residualen Varianz ergab keinen statistischen Trend. (siehe Tabelle 6)

Tabelle 6: hohe CBF-Werte: Two-Sample-T-Tests für die Motorik-Aufgaben:

G = gesunde Hemisphäre, T = tumortragende Hemisphäre

	meanFZR R_G>R_T	meanCONnoMU CON_G>CON_T	meanRESnoMU RES_G>RES_T	Std(CONnoMU) CON_T>CON_G	Std(RESnoMU) RES_T>RES_G
Rechte Hand N=4/5	p= 0.112	p= 0.074	p= 0.5441	p= 0.0931	Kein Trend
Linke Hand N=3/7	p= 0.0371	p= 0.0179	p= 0.0022	p= 0.0445	Kein Trend
Rechter Fuss N=2/4	p= 0.2522	p= 0.8613	p= 0.1119	p= 0.1723	Kein Trend
Linker Fuss N=1/4	Nicht auswertbar	Nicht auswertbar	Nicht auswertbar	Nicht auswertbar	Nicht auswertbar
Zunge N=5/6	p= 0.2012	p= 0.2218	p= 0.0210	p= 0.2631	p= 0.0504

N=

Anzahl der Patienten

MeanFZR R_G>R_T =

einseitiger Two-Sample-T-Test ob der normalisierte Korrelationskoeffizient zwischen BOLD-Kontrast und residualer Varianz in der gesunden Hemisphäre größer ist als in der tumortragenden.

MeanCONnoMU CON_G>CON_T =

einseitiger Two-Sample-T-Test ob der gemittelte BOLD-Kontrast in der gesunden Hemisphäre größer ist als in der tumortragenden.

MeanRESnoMU RES_G>RES_T =

einseitiger Two-Sample-T-Test ob die residuale Varianz in der gesunden Hemisphäre größer ist als in der tumortragenden.

Std(CONnoMU) CON_T>CON_G =

einseitiger Two-Sample-T-Test ob die Standardabweichung des BOLD-Kontrasts in der tumortragenden Hemisphäre größer ist, als in der gesunden.

Std(RESnoMU) RES_T>RES_G =

einseitiger Two-Sample-T-Test ob die Standardabweichung der residualen Varianz in der tumortragenden Hemisphäre größer ist, als in der gesunden.

p=

Signifikanzwert, signifikant bei <0.05

6.6 Verteilung des zerebralen Blutflusses

Um die Verteilung des zerebralen Blutflusses (CBF) darzustellen, wurde die Anzahl der Voxel gegen die CBF Level aufgetragen, wobei die Voxelanzahl auf der y-Achse und CBF in ml/100g/min auf der x-Achse dargestellt wurden. Hierbei ergab sich bei logarithmischer x-Achse eine Gauss-Kurve, also eine Normalverteilung. Die Daten der 17 Patienten wurden jeweils als einzelner Signalverlauf abgebildet (siehe Abbildung 15 und 16).

Es zeigt sich in der gesunden Hemisphäre ein Umschlagpunkt zu wieder fallender Anzahl an betroffenen Voxeln bei ca. 1,4 ml/100g/min.

Für die Fragestellung, ob die Anzahl der Voxel mit hohen CBF-Leveln auf der Tumorseite höher liegt, als auf der gesunden Seite wurde ein gepaarter t-Test durchgeführt. Dieser ergab einen p-Wert von $p=0.0452$ dafür, dass sich in der tumortragenden Hemisphäre mehr Voxel mit hohen CBF-Leveln finden als in der gesunden Referenzhemisphäre.

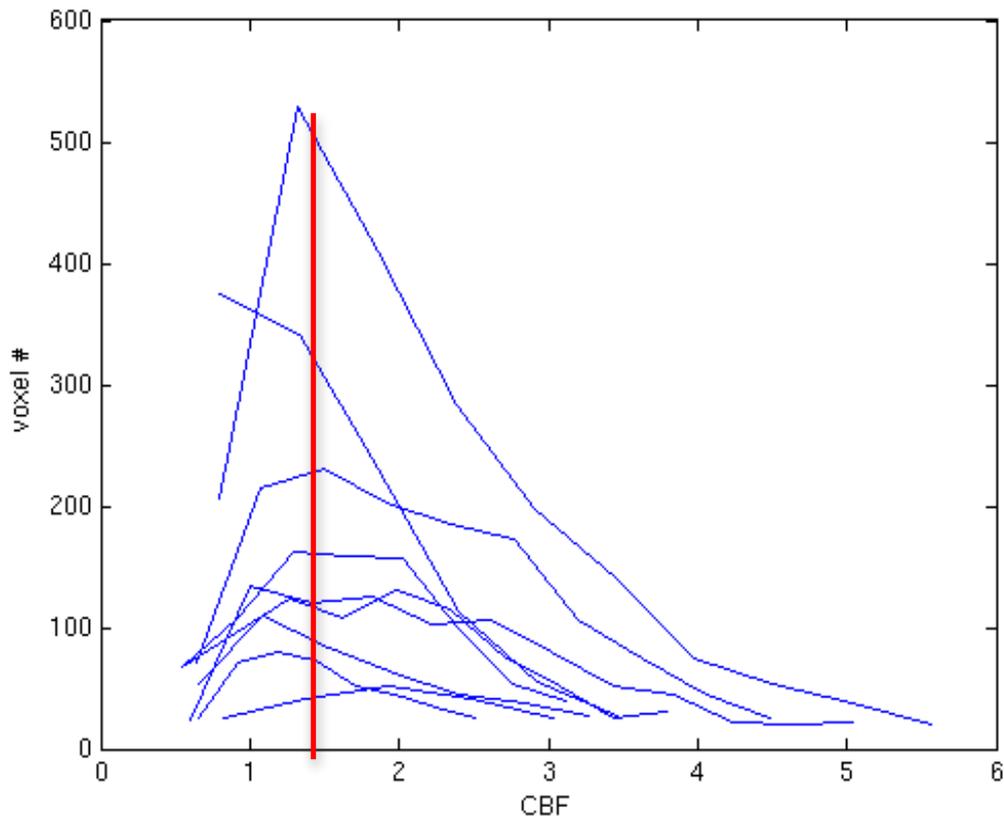


Abb.15: Verteilung der Voxelanzahl pro CBF-Wert in der gesunden Hemisphäre.

x-Achse: CBF (ml/100g/min) in der gesunden Hemisphäre
y-Achse: Anzahl der aktivierten Voxel bei einem Sprach fMRT, Umschlagpunkt zu wieder fallender Anzahl an betroffenen Voxeln bei ca. 1,4 ml/100g/min

Trägt man die Anzahl der aktivierten Voxel auf der y-Achse und das CBF-Level auf der x-Achse auf, zeigt sich in der tumortragenden Hemisphäre ein Umschlagpunkt zu wieder fallender Anzahl an betroffenen Voxel bei ca. 1 ml/100g/min (siehe Abbildung 15 und 16).

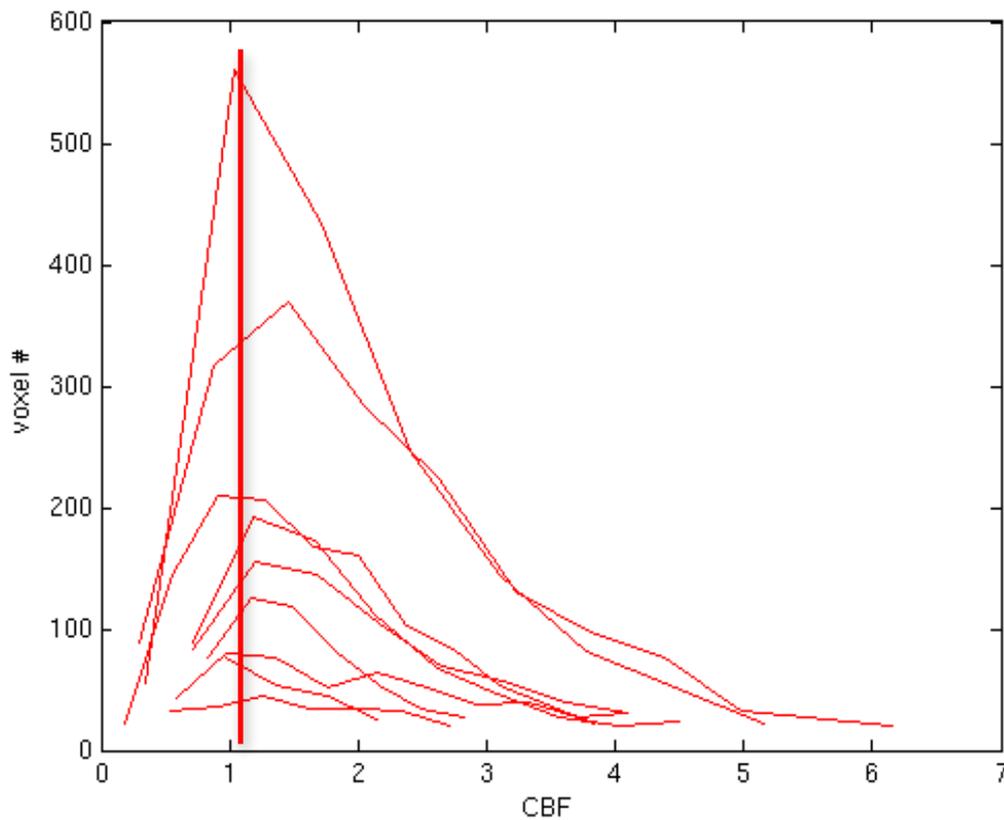


Abb. 16: Verteilung der Voxelanzahl pro CBF-Wert in der tumortragenden Hemisphäre.

x-Achse: CBF (ml/100g/min) in der tumortragenden Hemisphäre, y-Achse: Anzahl der aktivierten Voxel bei einem Sprach fMRT, Umschlagpunkt zu wieder fallender Anzahl an betroffenen Voxel bei ca. 1 ml/100g/min

Das Maximum der Gauss-Kurve in halblogarithmischer Auftragung, d.h. der Umschlagpunkt von steigenden zu wieder fallenden Voxelzahlen lag in der gesunden Hemisphäre höher als auf der Tumorseite. Um dies zu bestätigen wurde ein gepaarter t-Test durchgeführt, der einen signifikanten p-Wert von $p=0.0477$ ergab. Das Gauss Sigma, also die Breite der Gauss Kurve, lag in der Tumorseite höher als in der gesunden Referenzhemisphäre. Um dies zu bestätigen wurde ein gepaarter t-Test durchgeführt, der einen p-Wert von $p=0.0654$ ergab (siehe Abbildung 17 und 18).

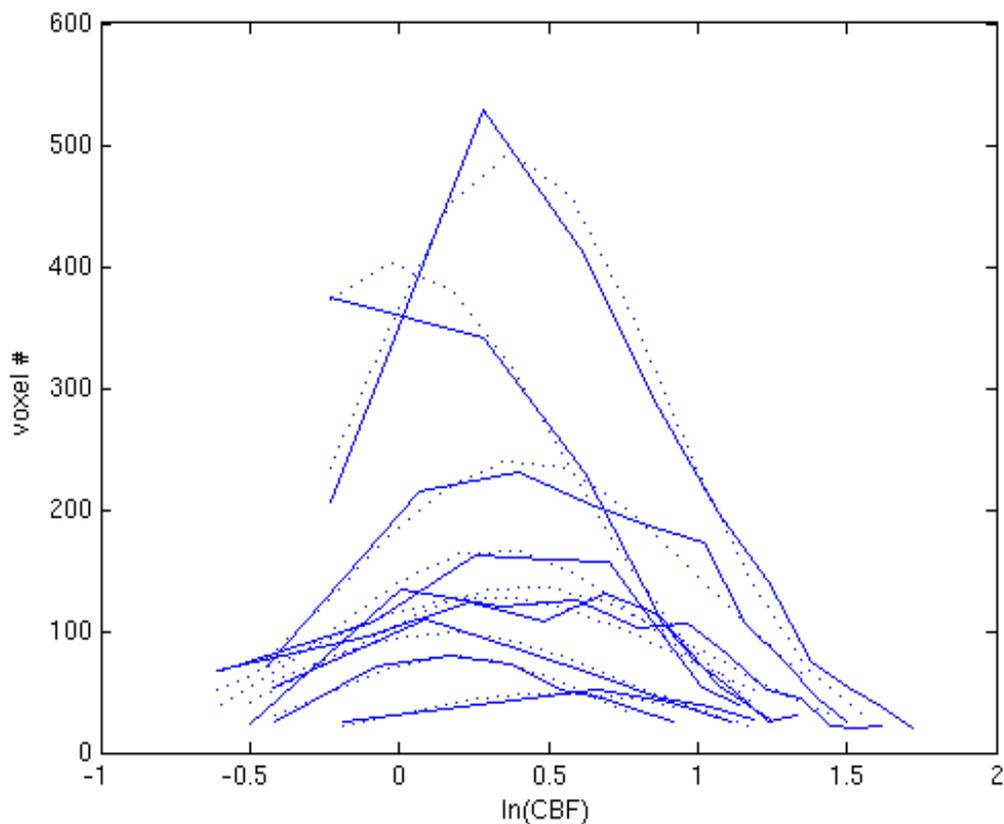


Abb.17: Darstellung der Verteilung der Voxelanzahl pro CBF-Wert in der gesunden Hemisphäre als Gauss-Kurve bei einem Sprach fMRT.

x-Achse: logarithmische Darstellung des CBF (ml/100g/min), y-Achse: Voxelanzahl

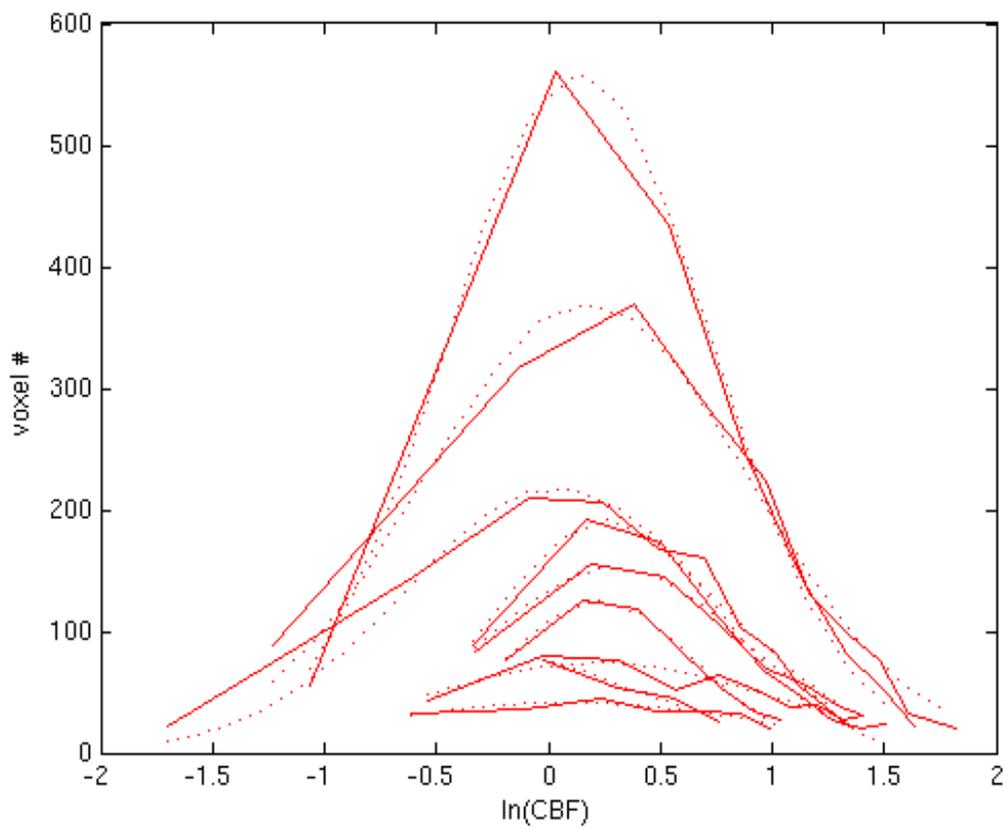


Abb.18: Darstellung der Verteilung der Voxelanzahl pro CBF-Wert in der tumortragenden Hemisphäre als Gauss-Kurve bei einem Sprach fMRT.

x-Achse: logarithmische Darstellung des CBF (ml/100g/min), y-Achse: Voxelanzahl

6.7 Darstellung der Parameter residuale Varianz, BOLD-Kontrast und zerebraler Blutfluss zueinander

Stellt man die drei Variablen residuale Varianz, BOLD-Kontrast und zerebralen Blutfluss (CBF) als 3D Graphik dar, wobei auf der y-Achse CBF (ml/100g/min), auf der x-Achse die residuale Varianz (in willkürlich festgelegten Einheiten) und in die Tiefe der BOLD-Kontrast (in willkürlich festgelegten Einheiten) aufgetragen wird, zeigt sich folgendes Bild:

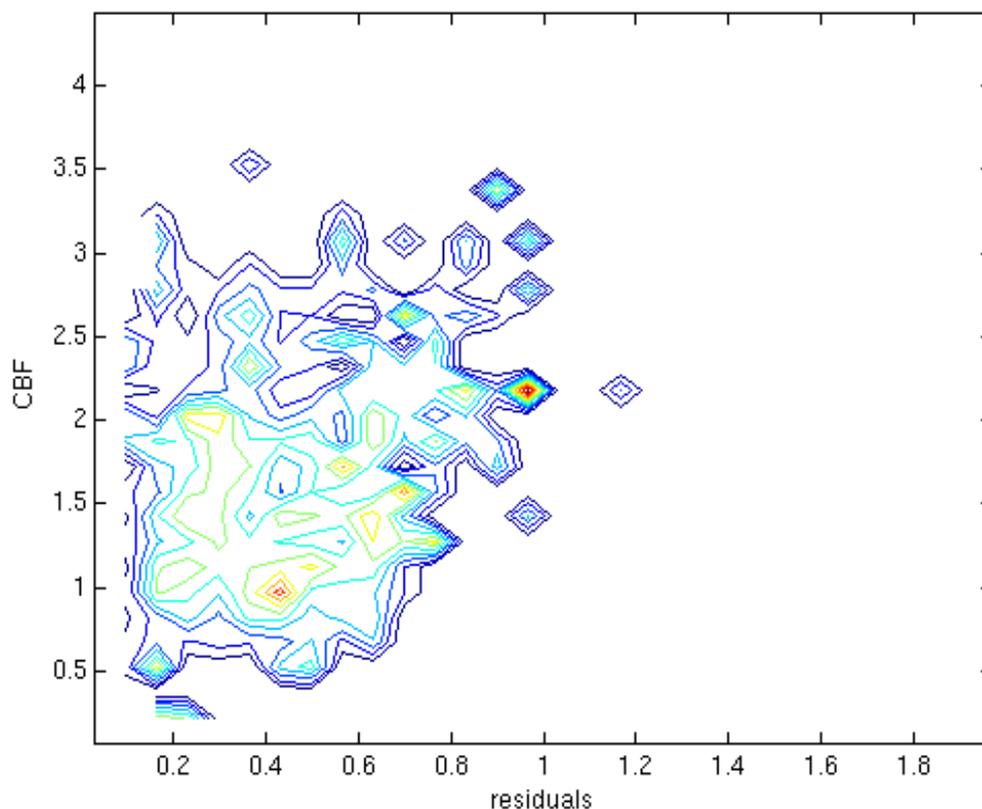


Abb.19: Dreidimensionale Darstellung der Beziehung aller drei Parameter CBF, residuale Varianz und BOLD-Kontrast in der gesunden Hemisphäre.

x-Achse: residuale Varianz (willkürlich festgelegte Einheiten), y-Achse: CBF in ml/100g/min, Tiefe: BOLD-Kontrast (willkürlich festgelegte Einheiten, residuale Varianz und BOLD-Kontrast entstammen dabei demselben Voxel).

In der gesunden Hemisphäre zeigt sich ein nahezu linearer Anstieg von residualen Werten zum zerebralen Blutfluss und zum BOLD-Kontrast.

In der tumorös veränderten Hemisphäre zeigt sich ein bereits stark erhöhter zerebraler Blutfluss (CBF), bei noch niedrigen residualen Werten sowie teils zu niedrige oder fehlende BOLD-Kontrastwerte (siehe Abbildung 20).

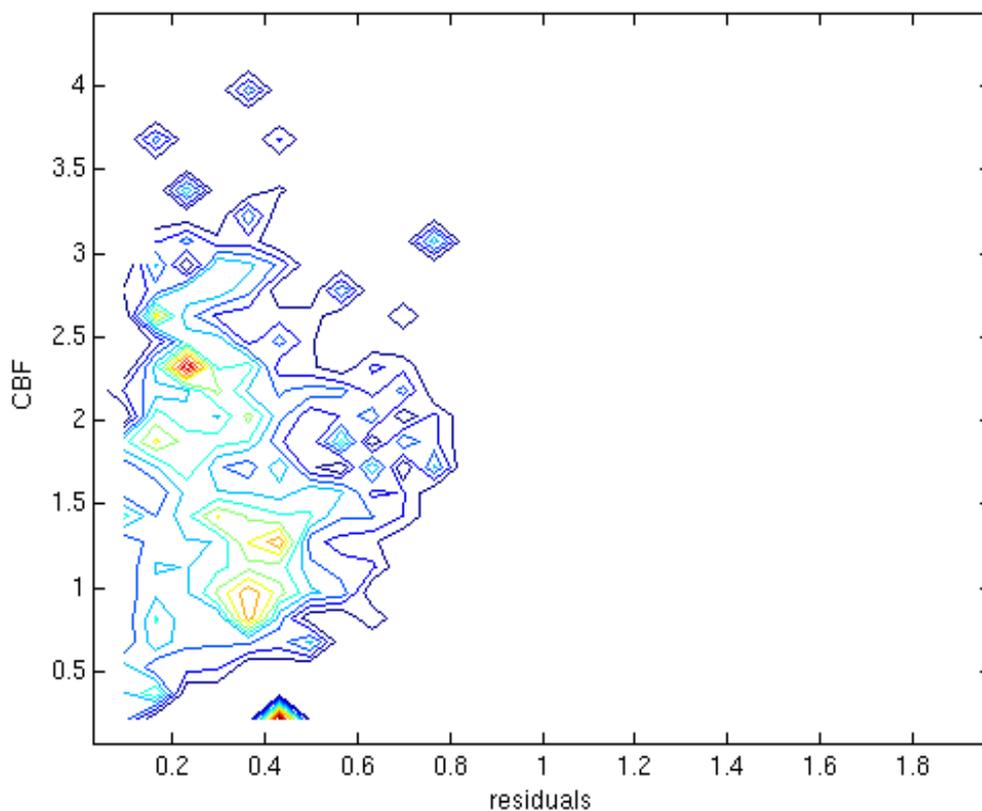


Abb. 20: Dreidimensionale Darstellung der Beziehung aller drei Parameter CBF, residuale Varianz und BOLD-Kontrast in der tumortragenden Hemisphäre.

x-Achse: residuale Varianz (willkürlich festgelegte Einheiten), y-Achse: CBF in ml/100g/min, Tiefe: BOLD-Kontrast (willkürlich festgelegte Einheiten, residuale Varianz und BOLD-Kontrast entstammen dabei demselben Voxel).

7 Diskussion

7.1 Zusammenfassung der Problematik

Die Resektion von Hirntumoren stellt für den Neurochirurgen eine operative Herausforderung dar, da sich diese oft in enger Lagebeziehung zu funktionell wichtigen Strukturen befinden. Ziel ist es, möglichst viel Tumormasse zu entfernen und dabei möglichst wenig neurologische Defizite beim Patienten zu verursachen. Deshalb ist es für den Operateur wichtig, präoperativ verlässliche Kenntnisse über die Position eloquenter Areale zu besitzen. Zur operativen Tumorthherapie ist die Blood oxygen level dependent (BOLD) funktions- Magnetresonanztomographie (fMRT) eine ergänzende Methode, um Aufschluss über funktionelle Einheiten zu geben. Jedoch wurde bereits durch diverse Studien gezeigt, dass durch Neoangiogenese des Tumors entstandene pathologische Gefäße Einfluss auf das BOLD-Signal haben können und somit dieses gerade bei Hirntumoren nicht als verlässlich eingestuft werden kann. (*Fujiwara 2004, Haberg 2004, Hou 2006, Satakani 2003, Stippich 2007*)

Basis des BOLD-Effekts ist die neurovaskuläre Kopplung. Diese setzt eine Intaktheit der beteiligten Gefäße voraus. Bei hirneigenen Tumoren, bei Metastasen sowie bei Gefäßmissbildungen ist dies oftmals nicht mehr gegeben. Bei diesen Patienten resultieren teils diffus verteilte oder fehlende BOLD-Aktivierungen.

Um eine Aussage bezüglich der Verlässlichkeit des BOLD-Signals machen zu können, ist es wichtig einen Marker für die Integrität des beteiligten Gefäßsystems zu haben. Somit kann eingeschätzt werden, ob es sich um falsch negative Ergebnisse handelt, falls keine passende BOLD-Antwort erzielt wird.

7.2 Zusammenfassung der Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurden task fMRT- (Motorik/Sprache) und Kontrastmittelgestützte Perfusionsaufnahmen bei 16 Hirntumorpatienten und einem Patienten mit einem Kavernom angefertigt. Der Tumor lag jeweils nahe des Sprachzentrums oder des motorischen Kortex. Die Histologie ergab: vier Glioblastome, vier Astrozytome WHO-Grad III, acht Astrozytome WHO-Grad II und ein Kavernom. Die Aufnahmen wurden präoperativ an einem 3T Philips Achieva MRI Scanner erhoben. Nach der Datenanalyse mittels SPM 5.0 wurden ROIs zirkulär um das Tumorzentrum erstellt

und auf die gesunde Gegenseite gespiegelt. Die ROIs wurden auf t-Maps des BOLD-Kontrasts übertragen. Der BOLD-Kontrast wurde mit der Höhe der residualen Varianz und mit dem zerebralen Blutfluss (CBF) auf Voxel-Ebene korreliert.

7.3 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Betrachtet man die Korrelation zwischen dem Korrelat aus BOLD-Kontrast und residualer Varianz und dem zerebralen Blutfluss, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der tumortragenden Hemisphäre und der gesunden Referenzhemisphäre ($p=0,0054$). In der gesunden Hemisphäre ergab sich für die Korrelation zwischen BOLD-Kontrast und residualer Varianz ein steigender statistischer Trend ($p=0,0773$) bei steigendem zerebralen Blutfluss.

Das bedeutet, die Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast und der residualen Varianz wird auf der gesunden Seite besser, je höher der zerebrale Blutfluss CBF ist. In der tumortragenden Hemisphäre gab es dahingegen eine signifikant fallende Abhängigkeit ($p=0,0108$). Dies bedeutet, dass auf der Tumorseite niedrige Werte der residualen Varianz einen niedrigen BOLD-Kontrast vorhersagen, einhergehend mit stark erhöhten CBF Werten. Dies ist durch maximal dilatierete pathologische Gefäße im tumorösen Gewebe erklärbar, welche nicht mehr für eine neurovaskuläre Kopplung reagibel sind.

Der direkte Vergleich aller Aufgaben (Motorik und Sprache) zusammengenommen zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen tumortragender Hemisphäre und der gesunden Referenzhemisphäre ($p=0,0054$; $n=27$)

Aufgrund dieser Ergebnisse, wurde das BOLD-Signal gezielt nur bei sehr hohen CBF Leveln ≥ 4 ml/100g/min untersucht.

Bei der Auswertung der motorischen Aufgaben für die linke Hand zeigten sich signifikante Ergebnisse ($p=0,0371$) dafür, dass die Korrelation zwischen der residualen Varianz und dem BOLD-Kontrast auf der gesunden Seite höher ist als auf der Tumor tragenden.

Für die Sprach-Aufgaben ergab sich ein statistischer Trend dahingehend, dass die Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast und der residualen Varianz bei sehr hohen CBF-Werten abnimmt. Dies wäre als Korrelat für eine neurovaskuläre Entkopplung in tumorös verändertem Hirnparenchym zu werten.

Es zeigten sich bei den motorischen Aufgaben teils signifikante Ergebnisse (siehe Tabelle 7) dafür, dass sowohl der BOLD-Kontrast als auch die residuale Varianz in der gesunden Hemisphäre höher sind, als in der tumortragenden Hemisphäre.

Dies unterstützt die Hypothese, dass gesunde Gefäße für den BOLD-Kontrast reagibler sind, als tumorös veränderte Gefäße. Zudem lässt dies den Schluss zu, dass gesunde Gefäße auch unter Ruhebedingungen eine höhere Fluktuation aufweisen, die sich im Signal als residuale Varianz widerspiegelt.

Es ergaben sich bei der Auswertung der linken Hand signifikante Ergebnisse hingehend einer höheren Standardabweichung des BOLD-Kontrast in der tumortragenden Hemisphäre im Vergleich zur gesunden. Dies bedeutet eine höhere Streuung der CBF Werte in der tumortragenden Hemisphäre bei insgesamt inhomogenerem Gewebe durch das Nebeneinander von Tumornekrosen und hyperperfundierten Arealen. Im Gegensatz dazu zeigt sich eine niedrige Streuung der CBF Werte bei homogenem Hirnparenchym auf der gesunden Seite.

Die Anzahl der aktivierten Voxel für das maximale CBF Level lag auf der Tumorseite höher als auf der Gesunden. Dies kommt am ehesten durch Hyperperfusion im Tumorareal zustande.

Das Maximum der Gauss-Kurve lag in der gesunden Hemisphäre höher als auf der Tumorseite was sich am ehesten durch nekrotische, nicht perfundierte Anteile im Tumorareal erklären lässt.

Das Gauss Sigma, das bedeutet die Breite der Gauss Kurve, ist in der Tumor Hemisphäre höher als in der gesunden Referenzhemisphäre.

Dies wiederum scheint durch die Heterogenität (das Nebeneinander von Nekrosen und hyperperfundierten Arealen) des tumorös veränderten Gewebes zustande zu kommen (Siehe Abbildung 21).

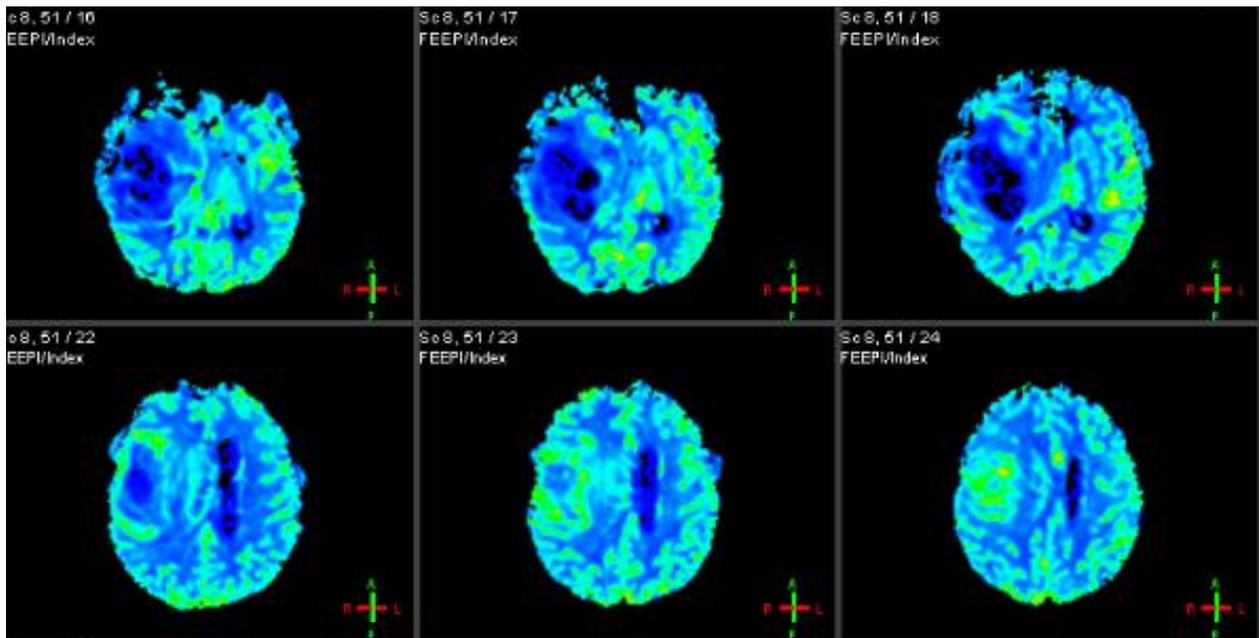


Abb. 21: CBF-Karte bei einem Patient mit Glioblastom.

Dargestellt ist die berechnete Karte des zerebralen Blutflusses bei einer Kontrastmittel-gestützten Perfusions-MRT Bildgebung in sechs repräsentativen Schichten. Im Bereich des Tumors (links im Bild) zeigt sich ein Nebeneinander von hyperperfundierten (grün) und minderperfundierten (blau) Arealen

Stellt man die drei Variablen residuale Varianz, BOLD-Kontrast und zerebralen Blutfluss als 3D Graphik dar, wobei auf der y-Achse CBF (ml/100g/min), auf der x-Achse die residuale Varianz (in willkürlich festgelegten Einheiten) und in die Tiefe der BOLD-Kontrast (in willkürlich festgelegten Einheiten, wobei die residuale Varianz und der BOLD-Kontrast demselben Voxel entspringen) aufgetragen wird, (siehe Abbildung 19 und 20) zeigt sich in der gesunden Hemisphäre ein nahezu linearer Anstieg von residueller Varianz zum zerebralen Blutfluss und zum BOLD-Kontrast. Es gilt eine hohe residuale Varianz als Prädiktor für einen hohen (task-fMRT) BOLD-Kontrast, einhergehend mit einer erhöhten Perfusion des beanspruchten Areals, was sich in einem erhöhten zerebralen Blutfluss CBF zeigt.

In der tumorös veränderten Hemisphäre zeigt sich bereits ein stark erhöhtes CBF bei noch niedrigen Werten der residualen Varianz, sowie teils zu niedrige oder fehlende

BOLD-Kontraste. Dies ist zu erklären durch hyperperfundierte Tumorbereiche. Die teils fehlenden oder zu niedrigen BOLD-Kontrast Werte zeigen die vaskuläre Entkopplung an. Trotz hohem Blutfluss kommt kein BOLD-Signal zustande.

Die residuale Varianz, eine Komponente, die im BOLD-Signal unter Ruhe- sowie unter Aufgaben-Bedingungen enthalten ist, wurde in der vorliegenden Arbeit als prädiktiver Marker für die Integrität der Gefäße herangezogen. Es wurde ein Korrelat aus dem BOLD-Kontrast und der residualen Varianz erstellt, welches wiederum mit dem zerebralen Blutfluss korreliert wurde.

Die Hypothese dieser Arbeit lautet, dass zum einen die residuale Varianz - als Korrelat für das natürliche Fluktuationsverhalten intakter Gefäße - mit der Höhe des BOLD-Kontrasts unter Aufgaben Bedingungen korreliert, sowie dass dieses Korrelat vom zugehörigen zerebralen Blutfluss CBF abhängig ist.

Zusammenfassend ergaben die Ergebnisse eine valide Korrelation zwischen der residualen Varianz und dem BOLD-Kontrast. Diese bestand in einer steigenden Korrelation in der gesunden Hemisphäre und, im Gegensatz dazu, in einer fallenden Korrelation in der tumortragenden Hemisphäre. Zudem war eine signifikante Abhängigkeit vom zerebralen Blutfluss feststellbar. In der tumortragenden Hemisphäre zeigten sich stark erhöhte Werte für den zerebralen Blutfluss. Dies kann am ehesten durch eine starke Hyperperfusion in tumorös veränderten Gefäßen erklärt werden. Diese hypervaskularisierten Gefäße scheinen neuronal entkoppelt zu sein. Das bedeutet, sie unterliegen nicht mehr dem physiologischen Mechanismus einer konsekutiven Weitstellung der Gefäße nach neuronaler Beanspruchung, welche Grundlage für die Berechnung des BOLD-Kontrasts ist.

7.4 Ausblick in die vorhandene Literatur

In der vorhandenen Literatur wurden ähnliche Ergebnisse beschrieben. Unten aufgeführte Studien von Mennes et al. (2011), Kannurpatti et al. (2012) und Pillai et al. (2012) haben kürzlich folgendes publiziert.

Im Studienmodell von Mennes et al. (2011) wurde ein bestimmtes Frequenzband der residualen Varianz, Low-Frequency-Oscillation Amplitude (LFO, 0.01-0.1 Hz) genannt, untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die LFO eine prädiktive Aussage bezüglich der Höhe der Aufgaben-induzierten BOLD-Signal Aktivierungen zulässt.

Allgemein stellt sich die Frage, ob es sich bei den gemessenen Ruhe-BOLD-Signalen, tatsächlich um bestehende Netzwerke handelt, oder ob diese nur Nebenprodukte des zerebralen Blutflusses (CBF) darstellen. (Kannurpatti 2012) Dies wären zufällige Fluktuationen, die in keinem Zusammenhang mit einem externen Reiz stehen. Diverse Resting-State Studien zeigen, dass es natürliche, wiederkehrende Muster im Blutfluss unter Ruhebedingungen gibt. Diese werden durch unterschiedliche Autoren verschieden interpretiert, sind aber valide als wiederkehrende BOLD-Signale messbar und entsprechen mehr als nur einem zufälligen Rauschen. (Damoiseaux 2006, Bellec 2010, Beckmann 2005, Garrett 2010)

Im Ruhe-fMRT Signal sind diverse physiologische Parameter wie Atmung oder Herzschlag sowie Signalstörungen durch die Scannerhardware enthalten. (Dagli 1999, Wise 2004)

Diese Störfaktoren müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Sie sind unter Ruhe- wie auch unter Aufgaben Bedingungen gleichermaßen vorhanden.

Die Amplitude des LFO sowie der Aufgaben-evozierte BOLD-Kontrast werden jeweils gleichermaßen durch die interindividuellen Unterschiede der physiologischen Parameter, wie unter anderem dem CBF und der neurovaskulären Kopplung beeinflusst. (Raichle 2006) Es macht somit Sinn, wie in der vorliegenden Arbeit geschehen, den zerebralen Blutfluss in das Korrelat aus residualer Varianz und BOLD-Kontrast mit einzubeziehen.

Eine Studie von Kannurpatti et al. (2012) untersuchte die lineare Ruhe-Aufgaben (rest-task) Beziehung zwischen motorischem task-fMRT und dem Ruhesignal RSFA (resting-state fluctuation of amplitude). Auch hier zeigte sich, dass den rest-fMRT- und task-fMRT- Antworten dieselben physiologischen Mechanismen zugrunde liegen. (Kannurpatti 2012) Es bestand eine positive Korrelation zwischen rest- und task-fMRT. Die Autoren benutzten jeweils die hoch- und niederfrequenten RSFA Signale um eine task-Reaktion vorherzusagen. Dies gelang mit einer Präzision von ca. 75%. In der Signalhöhe gibt es deutliche interindividuelle Unterschiede, welche durch die Lokalisation in verschiedenen Hirnarealen, den zugrunde liegenden vaskulären Strukturen, dem zerebralen Blutfluss und -volumen sowie dem Ausmaß der Vasoreaktivität zustande kommen. (Biswal 2007, Lu 2007)

Um die Unterschiede in der vaskulären Komponente einordnen zu können, haben einige Arbeitsgruppen eine Skalierungsmethode mittels Hyperkapnie entwickelt, wobei die vaskuläre Komponente aus dem Voxel-Signal herausgerechnet werden kann und die neurale Komponente übrig bleibt. (Handwerker 2007, Thomason 2008, Liau 2009)

In der Studie von Kannurpatti et al. (2012) wurde eine breathhold-task (Hyperkapnie durch Luftanhalt) miteinbezogen. Die Ergebnisse zeigten, dass rest-fMRT und task-fMRT stark mit der hyperkapnischen Antwort der breathhold-task korrelierten. Desweiteren konnte eine robuste lineare Korrelation direkt zwischen rest- und task-fMRT gezeigt werden.

Dies ist in etwa gleichzusetzen mit der positiven Korrelation aus der residualen Varianz und dem BOLD-Kontrast in der hier vorliegenden Arbeit.

Eine Studie von Pillai et al. (2012) betrachtete die zerebrovaskuläre Reaktivität (CVR) als Ersatzmarker für die neurovaskuläre Entkopplung. Es zeigt sich, dass die Methode der Hyperkapnie durch Luftanhalt besser zur Detektion der neurovaskulären Entkopplung (NVU- neurovascular uncoupling) geeignet ist, als die Kontrastmittel-gestützte Perfusionsmessung, da die Perfusion erst bei höhergradigen Tumoren gestört ist. Mittels Hyperkapnie findet sich bereits bei niedriggradigen Tumoren, die einen normalen zerebralen Blutfluss und Blutvolumen aufweisen, eine neurovaskuläre Entkopplung mit gestörtem BOLD-Signal. Diese müssten auf andere Faktoren als die Neoangiogenese, z.B. metabolische zurückzuführen sein.

7.5 Limitationen der Studie

In der hier vorliegenden Arbeit wurde nicht nach Tumorentitäten separat ausgewertet. Die eher geringe Fallzahl ließ dies nur bedingt zu. Tatsächlich zeigen die CBF- und CBV- Karten bei den Patienten mit Astrozytomen WHO-Grad II keine eindeutig hyperperfundierten Areale. Diese Patienten weisen in den durchgeführten Messungen auch keine gestörten BOLD-Kontraste auf.

Obwohl die niedriggradigen Tumoren mit 47% fast die Hälfte der Tumoren des Patientenkollektivs ausmachten, ergab sich dennoch ein signifikanter Unterschied zwischen der tumortragenden Hemisphäre und der gesunden Referenzseite bezüglich der Korrelation zwischen dem Korrelat aus residualer Varianz und BOLD-Kontrast und dem zerebralen Blutfluss. Das lässt vermuten, dass die Unterschiede in höhergradigen Tumoren alleine noch gravierender ausfallen müssten.

Betrachtet man die Ergebnisse in Hinblick auf die Frage, ob die residuale Varianz als prädiktiver Marker für die Verlässlichkeit des BOLD-Signals dient, muss gesagt werden, dass diese nicht alleine zu betrachten ist, da sie abhängig von der Lokalisation im Hirnparenchym und interindividuellen Unterschieden sehr variabel ausfallen kann. Betrachtet man jedoch das Korrelat aus der residualen Varianz und dem BOLD-Kontrast können hieraus nützliche Zusatzinformationen bezüglich der Validität der entstandenen BOLD-Aktivitäten gezogen werden.

Die unmittelbare örtliche Nähe des Tumors zu eloquenten Arealen allein gibt keine Auskunft darüber, inwiefern die entsprechenden Areale von pathologischen oder gesunden Gefäßen versorgt werden. Die residuale Varianz jedoch gibt nützliche Informationen über die Integrität der an der BOLD-Antwort beteiligten Gefäße.

Als weitere Limitation der Analyse ist zu sehen, dass sie sich vor allem auf vaskuläre Veränderungen als Ursache der neurovaskulären Entkopplung stützt.

Da in einer Studie von Pillai et al. (2012) gezeigt wurde, dass es auch schon bei niedriggradigen Gliomen mit unauffälliger Perfusionsbildgebung zu einer neurovaskulären Entkopplung kommen kann, wäre es interessant, weitere Faktoren wie zum Beispiel metabolische diesbezüglich zu untersuchen. Eventuell könnte die Spektroskopie Aufschluss über Metaboliten im betreffenden Hirnareal geben.

Sicher wäre es auch interessant die Methode der Hyperkapnie miteinzubeziehen, da diese sensitiver zur Detektion der neurovaskulären Entkopplung (NVU-neurovascular uncoupling) geeignet zu sein scheint, als die Kontrastmittel-gestützte

Perfusionsmessung. (Pillai 2012) Die Ermittlung des zerebralen Blutflusses mittels dynamic contrast-enhanced MRT (DCE), wie in unserem Fall geschehen, ist anfällig für eine Fehlbestimmung der Werte, durch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke (siehe hierzu 2.5). (Diekmann 2001) Daher wäre es sicher sinnvoll die Ergebnisse mit CBF Werten, welche durch Arterial Spin Labeling (einer Kontrastmittel-freien Methode) berechnet wurden, zu vergleichen.

7.6 Schlussfolgerung

Bei Patienten mit Hirntumoren kommt es bekanntermaßen häufig zu fehlenden BOLD-Kontrasten, wobei sich klinisch eine erhaltene Funktion zeigt. (Fujiwara 2004, Haberg 2004, Hou 2006, Satakani 2003, Stippich 2007)

Bisher war es nicht möglich anhand des Signals einen tatsächlichen Funktionsverlust von einem falsch negativen BOLD Kontrast zu unterscheiden. Ein fehlender BOLD-Kontrast kommt durch eine aufgehobene neurovaskuläre Koppelung bei pathologischen Tumorgefäßen zustande. (Holodny 1999, Traupe 2005, Jain 2007, Fidler 2002)

Ziel der Arbeit war es, einen Marker zu finden, der es zulässt den Zustand des an der BOLD-Antwort beteiligten Gefäßsystems zu beurteilen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die residuale Varianz mehr als nur einem zufälligen Rauschen im BOLD-Signal entspricht, sondern dass diese das natürliche Fluktuationsverhalten intakter Gefäße repräsentiert.

In der Routine wird die fMRT vor allem zu Forschungszwecken im Bereich der Neurowissenschaften verwendet. Im klinischen Einsatz ist sie hilfreich um die Frage nach der Sprachlateralisierung zu beantworten sowie um eine grobe Kartierung der eloquenten Areale in Bezug zum Tumor zu gewinnen. Allerdings ersetzt sie nicht die intraoperative Überwachung mittels Neuromonitoring und Elektrostimulation im Rahmen einer Wachkraniotomie.

Im Falle einer fehlenden BOLD-Antwort trotz beobachteter Aufgabenausführung durch den Patienten, ist es sinnvoll, das Verhältnis von residueller Varianz und BOLD-Kontrast näher zu betrachten.

8 Zusammenfassung

Wie bereits in diversen Studien gezeigt wurde, ist das BOLD-Signal bei Patienten mit Hirntumoren häufig gestört. Durch Neoangiogenese des Tumors entstandene pathologische Gefäße weisen oft eine aufgehobene neurovaskuläre Kopplung auf und sind somit nicht geeignet für eine verlässliche BOLD-Antwort.

Ziel der Arbeit ist, das natürliche Fluktuationsverhalten der Gefäße unter Ruhe- sowie unter Aufgabenbedingungen (residuale Varianz) mit der Signalintensität des BOLD-Kontrasts zu korrelieren und somit herauszufinden, ob die residuale Varianz als Marker für die Intaktheit der beteiligten Gefäße dienen kann.

Ausgewertet wurden Sprach- und Motorik task-fMRTs sowie Perfusionsaufnahmen bei 16 Tumorpatienten sowie einem Patienten mit Kavernom, deren Läsionen in eloquenten Arealen lagen. Die Histologie ergab dabei vier Glioblastome, vier Astrozytome WHO-Grad III, acht Astrozytome WHO-Grad II und ein Kavernom. Das Alter des Patientenkollektivs lag zwischen 23 und 67 Jahren, davon waren 9 männlich und 8 weiblich.

Es wurden präoperativ task-fMRT-Aufnahmen (Sprache/Motorik) sowie zeitgleiche Kontrastmittel-gestützte Perfusionsaufnahmen an einem 3 T Philips Achieva Tomographen erhoben. Nach Auswertung der fMRT Daten mittels SPM 5.0 und der Perfusionsaufnahmen wurden ROIs 2-4 cm radiär um das Tumorzentrum erstellt und auf die gesunde Gegenseite gespiegelt. Diese wurden anschließend auf den Signalverlauf der residualen Varianz, auf den BOLD-Kontrast und auf den zerebralen Blutfluss (CBF) übertragen.

Es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen residualer Varianz und dem BOLD-Kontrast. Diese ist abhängig von der Höhe des zerebralen Blutflusses (CBF). Bei deutlich erhöhtem CBF nimmt die Korrelation ab. Dies gilt vor allem für hochmaligne Tumorentitäten mit starkem Blut-Pooling-Effekt, Nekrosen und vorwiegend pathologischer Gefäßbildung. Diese Gefäße weisen keine intakte neurovaskuläre Koppelung auf und sind nicht in der Lage eine BOLD-Antwort zu generieren.

Die residuale Varianz des BOLD-Signals dient somit als messbare Größe für die Integrität des Gefäßsystems. Es können Rückschlüsse auf die Reliabilität der BOLD-Antwort bei Hirntumorpatienten mit teilweise stark pathologischer Gefäßbildung

gemacht werden. In der durchgeführten Arbeit wurden Paradigmen für Sprach- und für motorische Aufgaben verwendet. Die Mitarbeit des Patienten ließ sich gut überwachen. Es wurden keine Patienten mit eingeschlossen, die motorisch nicht in der Lage waren, die Aufgabe auszuführen. In weiteren Studien muss untersucht werden, ob sich die gewonnenen Erkenntnisse auch auf fMRTs mit anderen Aufgabenstellungen übertragen lassen, bei denen sich die Frage nach dem Funktionsverlust klinisch nicht eindeutig beantworten lässt.

9 Literatur

- [1] Andersson, J.L., Hutton, C., Ashburner, J., Turner, R., Friston, K. Modeling geometric deformations in EPI time series. *NeuroImage* 13 (2001) 903-919
- [2] Aguirre, G.K., Zarahn, E., D'Esposito, M. The variability of human, BOLD hemodynamic responses, *NeuroImage* 8 (1998) 360-369
- [3] Belliveau, J.W., Kennedy, D.N., McKinstry, R.C., Buchbinder, B.R., Weikoff, R.M., Cohen, M.S., Vevea, J.M., Brady, T.J., Rosen, B.R. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254 (1991) 716-719
- [4] Beckmann, C.F., DeLuca, M., Devlin, J.T., Smith, S.M. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 360 (2005) 1001-1013
- [5] Bellec, P., Rosa-Neto, P., Lyttelton, O.C., Benali, H., Evans, A.C. Multi-level bootstrap analysis of stable clusters in resting-state fMRI. *NeuroImage* 51 (2010) 1126-1139
- [6] Berger, M.S., Deliganis, A.V., Dobbins, J., Keles, G.E. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 74 6 (1994) 1784-1791
- [7] Biswal, B. B., Kannurpatti, S. S., Rympa, B. Hemodynamic scaling of fMRI-BOLD signal: validation of low-frequency spectral amplitude as a scalability factor. *Magn. Reson. Imaging* 25 (2007) 1358-1369
- [8] Bittar, R.G., Olivier, A., Sadikot, A.F., Andermann, F., Pike, G.B., Reutens, D.C. Presurgical motor and somatosensory cortex mapping with functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Neurosurg* 91 (1999) 915-921

- [9] Boynton, G., Engel, S., Glover, G., Heeger, D. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human VI. *J. Neuroscience* 16 (1996) 4207-4221
- [10] Bromfield, E.B., Epilepsie in patients with brain tumours and other cancers. *Reviews in Neurological Diseases* 1 (1) (2004) 27-33
- [11] Cortnum S, Laursen R., Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant gliomas-a new treatment modality. *Ugeskr Laeger*. Feb 25; 175 (9) (2013) 570-573
- [12] Croteau, D., Mikkelsen, T. Adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *Curr Treat Options Oncol* 2 (2001) 507-515
- [13] Dagli, M.S., Ingeholm, J.E., and Haxby, J.V. Localization of cardiac-induced signal change in fMRI. *NeuroImage* 9 (1999) 407-415
- [14] Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 103 (2006) 13848-13853
- [15] Diekmann, C. MR-Perfusionsmessungen an experimentellen Hirntumoren, Dissertation vom Fachbereich Physik der Freien Universität Berlin, Juni 2001
- [16] Diener, H.C. Hirntumoren in „Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie“, Diener, H.C., Putzki, N. 4. überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart (2008) 765
- [17] Fadul, C., Wood, J., Thaler, H., Galicich, J., Patterson, R.H. Jr., Posner, J.B. Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. *Neurology* 38 9 (1988) 1374-1379
- [18] Fidler, I.J., Yano, S., Zhang, R.D., Fujimaki, T., Bucana, C.D. The seed and soil hypothesis: vascularisation and brain metastases. *Lancet Oncol* 3 (2002) 53-57

- [19] Fox, P.T., Raichle, M.E. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 83 (1986) 1140-1144
- [20] Friston, K.J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R.S.J., Turner, R. Movement-related effects in fMRI time-series. *MagnReson Med* 35 (1996) 346- 355
- [21] Fujiwara, N., Sakatani, K., Katayama, Y., Murata, Y., Hoshino, T., Fukaya, C., Yamamoto, T. Evoked-cerebral blood oxygenation changes in false-negative activations in BOLD contrast functional MRI of patients with brain tumors. *NeuroImage* 21 (2004) 1464-1471
- [22] Garrett, D.D., Kovacevic, N., McIntosh, A.R., Grady, C.L. Blood oxygen level-dependent signal variability is more than just noise. *J Neurosci.* 30 (2010) 4914-4921
- [23] Graubner, S., Wust, P. Klinischer Verlauf und Analyse des Rezidivmusters von 111 Patienten mit anaplastischem Astrozytom oder Glioblastoma multiforme nach Operation und lokaler Strahlentherapie, Dissertation der medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin, Mai 2005
- [24] Gumprecht, H.K., Widenka, D.C., Lumenta, C.B., BrainLab VectorVision Neuronavigation System: technology and clinical experiences in 131 cases *Neurosurgery.* Jan 44 (1) (1999) 97-104; 104-5
- [25] Haberg, A., Kvistad, K.A., Unsgard, G., Haraldseth, O. Preoperative blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging in patients with primary brain tumors: clinical application and outcome. *Neurosurgery* 54 4 (2004)
- [26] Handwerker, D. A., Gazzaley, A., Inglis, B. A., D'Esposito, M. Reducing vascular variability of fMRI data across aging populations using a breathholding task. *Hum. Brain Mapp.* 28 (2007) 846-859

- [27] Hattingen, E., Jurcoane, A., Daneshvar, K., Pilatus, U., Mittelbronn, M., Steinbach, J.P., Bähr, O., Quantitative T2 mapping of recurrent glioblastoma under bevacizumab improves monitoring for non-enhancing tumor progression and predicts overall survival., *Neuro Oncol.* Aug 7 (2013)
- [28] Heeger, D.J., Huk, A.C., Geisler, W.S., Albrecht, D.G. Spikes versus BOLD: What does neuroimaging tell us about neuronal activity? *Nature neuroscience* 3 (2000) 631-633
- [29] Heiland, S. Magnetresonanztomographie in: „Neuroradiologie“, Jansen, O., Forsting, M., Sartor, K. (Hrsg.) 4. Auflage Georg Thieme Verlag (2008), 19
- [30] Holodny, A.I., Schulder, M., Liu, W.C., Maldjian, J.A. Decreased BOLD functional MR activation of the motor and sensory cortices adjacent to a glioblastomamultiforme: implications for image-guidedneurosurgery. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 20 (1999) 609-612
- [31] Hou, B.L., Bradbury, M., Peck, K.K., Petrovich, N.M., Gutin, H.P., Holodny, A.I. Effect of brain tumor neovasculature defined by rCBV and BOLD fMRI activation volume in the primary motor cortex. *NeuroImage* 32 (2006) 489-497
- [32] Huber, P. Functional tests in angiography of brain tumors. *Neuroradiology* 1 (1970) 132-141
- [33] Jain, R.K., di Tomaso, E., Duda, D.G., Loeffler, J.S., Sorensen, A.G., Batchelor, T.T. Angiogenesis in brain tumors. *Nat Rev Neurosci* 8 (2007) 610-622
- [34] Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., Smith, S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage* 17 (2002) 825-841
- [35] Jezzard, P., Balaban, R.S. Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. *Magn Reson Med* 34 (1995) 65-73

- [36] Kannurpatti, S. S., Rypma, B., Biswal B. B. Prediction of task-related BOLD fMRI with amplitude signatures of resting-state fMRI. *Frontiers in systems neuroscience* 6 (2012)
- [37] Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S. Zentrales Nervensystem in „Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends. Robert Koch-Institut Berlin (2012)
- [38] Kim, S.G., Richter, W., Ugurbil, K. Limitations of temporal resolution in functional MRI. *Magn. Reson. Med.* 37 (1997) 631-636
- [39] Korkolopoulou, P., Patsouris, E., Konstantinidou, A.E., Pavlopoulos, P.M., Kavantzias, N., Boviatsis, E., Thymara, I., Perdiki, M., Thomas-Tsagli, E., Angelidakis, D., Rologis, D., Sakkas, D. Hypoxia-inducible factor 1 α /vascular endothelial growth factor axis in astrocytomas. Associations with microvessel morphology, proliferation and prognosis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 30 (3) (2004) 267-278
- [40] Krieg, S.M., Shiban, E., Buchmann, N., Meyer, B., Ringel, F., Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas. *Clin Neurophysiol.* Mar 124 (3) (2013) 522-527
- [41] Kwong, K.K., Belliveau, J.W., Chesler, D.A., Goldberg, I.E., Weisskoff, R.M., Poncelet, B.P., Kennedy, D.N., Hoppel, B.E., Cohen, M.S., Turner, R. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89 (1992) 5675-5679
- [42] Lehericy, S., Duffau, H., Cornu, P., Capelle, L., Pidoux, B., Carpentier, A., Auliac, S., Clemenceau, S., Sichez, J.P., Bitar, A., Valery, C.A., Van Effenterre, R., Faillot, T., Srour, A., Fohanno, D., Philippon, J., Le Bihan, D., Marsault, C. Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 92 (2000) 589-598

- [43] Li, Y., Rey-Dios, R., Roberts, D.W., Valdés, P.A., Cohen-Gadol, A.A., Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade gliomas: a comparison of the present techniques and evolution of future strategies. *World Neurosurg.* Jul 9 (2013)
- [44] Liau, J., Liu, T. Inter-subject variability in hypercapnic normalization of the BOLD fMRI response. *NeuroImage* 45. (2009) 420-430
- [45] Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K., Burger, P.C., Jouvett, A., Scheithauer, B.W., Kleihues, P. The 2007 WHO-classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 114 (2007) 97-109
- [46] Lu, H., Zuo, Y., Gu, H., Waltz, J. A., Zhan, W., Scholl, C. A., Rea, W., Yang Y., and Stein, E. A. Synchronized delta oscillations correlate with the resting-state functional MRI signal. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104 (2007) 18265-18269
- [47] Mennes, M., Zuo, X.N., Kelly, C., Di Martino, A., Zang, Y.-F., Biswal, B., Castellanos F.X., Milham, M.P. Linking inter-individual differences in neural activation and behavior to intrinsic brain dynamics, *NeuroImage* 54 (2011) 2950-2959
- [48] Moche, M., Busse, H., Dannenberg, C., Schulz, T., Schmitgen, A., Trantakis, C., Winkler, D., Schmidt, F., Kahn, T. Fusion von MRT-, fMRT- und intraoperativen MRT-Daten. *Radiologe* 41 (2001) 993-1000
- [49] Nitta, T., Sato, K. Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer* 75 (1995) 2727-2731
- [50] Ocak, I., Baluk, P., Barrett, T., Mc Donald, D.M., Choyke, P. The biologic basis of in vivo angiogenesis imaging. *Front Biosci* 12 (2007) 3601-3616
- [51] Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 (1990) 9868-9872

- [52] Ogawa, S., Lee, T.M., Nayak, A.S., Glynn, P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *MagnReson Med.* 14 (1990) 68-78
- [53] Penfield, W., Jasper, H. *Epilepsie and the functional anatomy of the human brain* Boston. Little, brown and company, 1954
- [54] Picht, T., Schulz, J., Hanna, M., Schmidt, S., Suess, O., Vajkoczy, P., Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex. *Neurosurgery.* Nov 28 (2011)
- [55] Pillai, J.J., Zaca, D. Comparison of BOLD cerebrovascular reactivity mapping and DSC MR perfusion imaging for prediction of neurovascular uncoupling potential in brain tumors. *Technol. Cancer Res Treat.* 11 (2012) 361-374
- [56] Poeck, K., Hacke, W. *Tumorkrankheiten des Nervensystems in „Neurologie“* Springer Verlag Heidelberg 2006, 12. Auflage 290-294
- [57] Raichle, M.E., Mintun, M.A. Brain work and brain imaging, *Annual Review of Neuroscience* 29 (2006) 449-476
- [58] Richter, W., Ugurbil, K., Kim, S.-G. Limitations of temporal resolution in fMRI. *NeuroImage* 3 (1996) 38
- [59] Sahebjam, S., Garoufalis, E., Guiot, M.C., Muanza, T., Del Maestro, R., Petrecca, K., Sharma, R., Kavan, P., Bevacizumab use for recurrent high-grade glioma at McGill University Hospital. *Can J Neurol Sci.* Mar 40 (2) (2013) 241-246
- [60] Satakani, K., Murata, Y., Fukaya, C., Yamamoto, T., Katayama, Y. BOLD functional MRI may overlook activation areas in the damaged brain. *Acta Neurochir Suppl.* 87 (2003) 59-62

- [61] Schacter, D.L., Buckner, R.L., Koutstaal, W., Dale, A.M., Rosen. Late onset of anterior prefrontal activity during true and false recognition: an event-related fMRI study. *NeuroImage* 6 (1997) 259-269
- [62] Schad, L.R. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) Teil 1: Grundlagen und Messtechnik. *Radiologie* 42 (2002) 659-669
- [63] Schott, H. Meilensteine der Medizin. Harenberg, Dortmund 1996
- [64] Schulder, M., Maldjian, J.A., Liu, W.C., Holodny, A.I. Kalnin, A.T., Mun, I.K., Carmel, P.W. Functional image-guided surgery of intracranial tumors located in or near the sensorimotor cortex. *J. Neurosurg.* 89 (1998) 412-418
- [65] Schwartz, A., Kischka, U., Rihs, F. Funktionelle bildgebende Verfahren in "Methoden der Hirnforschung", Spektrum Akademischer Verlag (1997) 295-318
- [66] Sperling, M.R., Ko, J. Seizures and brain tumors. *Seminars in Oncology* 33 (2006) 333-341
- [67] Stieber, V.W. Low-grade gliomas. *Curr Treat Options Oncol* 2 (2001) 495-506
- [68] Stippich, C. Presurgical functional magnetic resonance imaging (fMRI), *Clinical Neuroradiology* 17 (2007) 69-87
- [69] Thomason, M. E., Glover, G. H. Controlled inspiration depth reduces variance in breath-holding-induced BOLD signal. *Neuroimage* 39 (2008) 206-214
- [70] Tonn, J.C., Peraud, A., Rutka, *Oncology of CNS Tumors*, Springer Verlag 2010
- [71] Townsend A.M., *Cell* 44, 959 (1986); J.L. Maryanski, P. Pala, J. Corradin, B.B. Jordan, J.C. Cerrotini, *Nature* 324, 578 (1986); M.M. Moore, F.R. Carbone, M.J. Bevan, *Cell* 54 (1988) 777

[72] Traupe H., CME Radiologie, Zerebrale Perfusion, (2005) Georg Thieme Verlag KG 6

[73] Ulmer, J.L., Krouwer, H.G., Mueller, W.M. Pseudo-reorganization of language cortical function at fMRImaging: a consequence of tumor induced neurovascular uncoupling. AJNR Am. J. Neuroradiol. 24 (2003) 213-217

[74] Weller, M., Stupp, R., Hegi, M.E., van den Bent, M., Tonn, J.C., Sanson, M., Wick, W., Reifenberger, G., Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. Neuro-Oncology 14 (2012) 100-108

[75] Wick, W., Engel, C., Combs, S.E., NOA-08 randomized phase III trial of 1-week-on/1-week-off temozolomide versus involved field radiotherapy in elderly (older than age 65) patients with newly diagnosed anaplastic astrocytoma or glioblastoma (Methusalem). J Clin Oncol 28 (2010) 7

[76] Wick, W., Platten, M., Meisner, C., Felsberg, J., Tabatabai, G., Simon, M., Nikkha, G., Papsdorf, K., Steinbach, J.P., Sabel, M., Combs, S.E., Vesper, J., Braun, C., Meixensberger, J., Ketter, R., Mayer-Steinacker, R., Reifenberger, G., Weller, M.; NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 13 (2012) Jul; (7):707-15

[77] Wise, R.G., Ide, K., Poulin, M. J., and Tracey, I. Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD Signal. NeuroImage 16 (2004) 52-64

[78] Wohlschläger A., Kellermann, T., Habel, U. Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung in „Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie“, Schneider, F., Fink, G. R. Springer Medizin Verlag Heidelberg (2007) 7: 77-139

[79] Yan, H., Parsons, D.W., Jin, G., IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med 360 (2009) 765-773

[80] Zhang, Y., Wang, J., Wang, X., Zhang, J., Fang, J., Jiang, X. Feasibility study of exploring a T1-weighted dynamic contrast-enhanced MR approach for brain perfusion imaging. J Magn Reson Imaging 35 (2012) 1322-1331

[81] http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-099l_S2k_Gliome_2011-09_01.pdf Stand 20.08.2013

[82] <http://www.neurokopfzentrum.med.tum.de/neurochirurgie/2214.html>
Stand 20.08.2013

[83] <http://www.statsoft.de/glossary/F/FisherzTransformationPearsonrtoz.htm>
Stand 30.01.2013

[84] <https://www.nidcd.nih.gov/health/voice/pages/aphasia.aspx>
Stand 27.11.2012

[85] www.akstudien.de/upload/docs/ECOG-Kranofsky.pdf Stand: 09.01.2013

10 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung von motorischem und sensorischem Sprachzentrum	6
Abbildung 2: Darstellung der hämodynamischen Antwortfunktion	8
Abbildung 3: Darstellung des Zusammenhangs von neuronaler Aktivität und BOLD-MRT-Signal	11
Abbildung 4: Repräsentative Schichten einer regelrechten BOLD-Aktivierung eines Motorik-fMRTs	17
Abbildung 5: Repräsentative Schichten einer gestörten BOLD-Antwort bei einem Patient mit Glioblastom	17
Abbildung 6: Darstellung der residualen Varianz im Verlauf der BOLD-Signalkurve	19
Abbildung 7: Beispiel für ein Paradigma der Motorik Aufgabe, exemplarisch für den rechten Fuß	23
Abbildung 8: Beispiel für ein Paradigma der Sprach Aufgabe	24
Abbildung 9: Koregistrierung zweier Bilder verschiedener MR-Modalitäten	26
Abbildung 10: Darstellung der koregistrierten Daten zur Ermittlung eines CBF-Mittelwerts	29
Abbildung 11: Definition des Tumorzentrums zur Erstellung einer ROI	31
Abbildung 12: Verteilung der Voxelanzahl pro CBF-Wert in der gesunden Hemisphäre	35

Abbildung 13: Einfluss des zerebralen Blutflusses auf die Korrelation zwischen BOLD-Kontrast und residueller Varianz	39
Abbildung 14: Unterschiede zwischen tumortragender und gesunder Hemisphäre bezüglich des Korrelats aus BOLD-Kontrast und residueller Varianz	41
Abbildung 15: Verteilung der Voxelanzahl pro CBF-Wert in der gesunden Hemisphäre	46
Abbildung 16: Verteilung der Voxelanzahl pro CBF-Wert in der tumortragenden Hemisphäre	47
Abbildung 17: Darstellung der Verteilung der Voxelanzahl pro CBF-Wert in der gesunden Hemisphäre als Gauss-Kurve bei einem Sprach fMRT	48
Abbildung 18: Darstellung der Verteilung der Voxelanzahl pro CBF-Wert in der tumortragenden Hemisphäre als Gauss-Kurve bei einem Sprach fMRT	49
Abbildung 19: Dreidimensionale Darstellung der Beziehung aller drei Parameter CBF, residuale Varianz und BOLD-Kontrast in der gesunden Hemisphäre	50
Abbildung: 20: Dreidimensionale Darstellung der Beziehung aller drei Parameter CBF, residuale Varianz und BOLD-Kontrast in der tumortragenden Hemisphäre	51
Abbildung 21: CBF-Karte bei einem Patient mit Glioblastom	55
Tabelle 1: WHO Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems	78
Tabelle 2: Karnofsky Index	81
Tabelle 3: Aufgliederung des Patientenkollektivs	21
Tabelle 4: CBF Mittelwerte pro BOLD-Kontrast, jeweils in der gesunden sowie in der tumortragenden Hemisphäre	38

Tabelle 5: Fisher-Z korrigierte Korrelation R aus dem Korrelat des BOLD-Kontrast und der residualen Varianz mit dem zerebralen Blutfluss pro Aufgabe 40

Tabelle 6: Two-Sample-T-Tests für die Motorik-Aufgaben bei hohen CBF-Werten zur Differenzierung zwischen gesunder und Tumorseite 44

11 Danksagung

Ich danke meinem Mann, meinen Eltern und Schwiegereltern, die mir dabei halfen, die nötige Zeit zu finden.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Zimmer, Annette Förschler und Afra Wohlschläger für die ausgezeichnete Betreuung.

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Monika Probst, geborene Schulze
Geburtstag: 17.02.1982
Geburtsort: München
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet
Kinder: Zwei Söhne (Zwillinge), geboren am 11.02.2009

Schulbildung

06/01 Abitur am Gymnasium Unterhaching

Studium

03/03-03/05 Humanmedizin, vorklinischer Abschnitt, LMU München
03/05 Ärztliche Vorprüfung
03/05-09/09 Humanmedizin, klinischer Abschnitt, TU München
12/09 Ärztliche Prüfung
02/10 Approbation als Ärztin

Praktisches Jahr

02-06/08 Chirurgie, Klinikum rechts der Isar, München
06-10/08 Innere Medizin, Kantonsspital Wolhusen, Schweiz
10/08-01/09 Radiologie, Klinikum rechts der Isar, München

Berufliche Erfahrung

2003-2010 studentische Hilfskraft, später wissenschaftliche Mitarbeiterin, Abteilung für klinische Toxikologie und Giftnotruf München, Klinikum rechts der Isar, München
10/07-02/08 Coassistentin, Präparierkurs, Anatomische Anstalt der Ludwig-Maximilians-Universität, München
seit 12/2010 Assistenzärztin in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar, München

13 Anhang

Tabelle 1: WHO Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems [45]

Tumor-Typ	WHO-Grad			
	I	II	III	IV
Astrozytäre Tumore				
Subependymales Riesenzellastrozytom	x			
Pilozytisches Astrozytom	x			
Pilomyxoides Astrozytom		x		
Diffuses Astrozytom		x		
Pleomorphes Xanthoastrozytom		x		
Anaplastisches Astrozytom			x	
Glioblastom				x
Riesenzellglioblastom				x
Gliosarkom				x
Oligodendrogliale Tumore				
Oligodendrogliom		x		
Anaplastisches Oligodendrogliom			x	
Oligoastrozytische Tumore				
Oligoastrozytom		x		
Anaplastisches Oligoastrozytom			x	
Ependymale Tumore				
Subependymom	x			
Myxopapilläres Ependymom	x			
Ependymom		x		
Anaplastisches Ependymom			x	
Choroidale Plexustumore				
Choroidales Plexuspapillom	x			
Atypisches choroidales Plexuspapillom		x		
Choroidales Plexuskarzinom			x	
Andere Neuroepitheliale Tumore				
Choroidales Gliom des dritten Ventrikels		x		
Angiozentrisches Gliom	x			

Neuronale und gemischt neuronal-gliale Tumore				
Gangliozytom	x			
Gangliogliom	x			
Anaplastisches Gangliogliom			x	
Desmoplastisches infantiles Astrozytom/Gangliogliom	x			
Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor	x			
Zentrales Neurozytom		x		
Extraventrikuläres Neurozytom		x		
Zerebelläres Liponeurozytom		x		
Paragangliom des Rückenmarks	x			
Papillärer glioneuronaler Tumor	x			
Rosetten-bildender glioneuronaler Tumor des vierten Ventrikels	x			
Tumore der Pinealisregion				
Pineozytom	x			
Pinealer parenchymaler Tumor mit intermediärer Differenzierung		x	x	
Pineoblastom				x
Papillärer Tumor der Pinealisregion		x	x	
Embryonale Tumore				
Medulloblastom				x
ZNS primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET)				x
Atypische teratoide/rhabdoide Tumore				x
Tumore der kranialen und paraspinalen Nerven				
Perineurinom	x	x	x	
Schwannom	x			
Neurofibrom	x			
Maligne periphere Nervenscheidentumore (MPNST)		x	x	x
Meningeale Tumore				
Meningeom	x			
Atypisches Meningeom		x		

Anaplastisches/malignes Meningeom			x	
Haemangioperizytom		x		
Anaplastisches Haemangioperizytom			x	
Haemangioblastom	x			
<i>Tumore der Sellaregion</i>				
Kraniopharyngeom	x			
Granularzelltumor der Neurohypophyse	x			
Pituizytom	x			
Spindelzellonkozytom der Adenohypophyse	x			

Tabelle 2: Zustand des Patienten Karnofsky-Index[85]

Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	100%
Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome	90%
Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome	80%
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen	70%
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe	60%
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig	50%
Patient ist bettlägerig, braucht spezielle Pflege	40%
Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig	30%
Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich	20%
Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch fort	10%