

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Abteilung für Neuroradiologie

Klinikum rechts der Isar

**Korrelation der MR-Spektroskopie und der MR-Perfusionsmessung
zur Evaluation von Hirntumoren**

Katharina Vester

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

2. apl. Prof. Dr. M. Chr. A. Stoffel

Die Dissertation wurde am 02.10.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Medizinische Fakultät am 15.12.2010 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	Charakteristik von Hirntumoren	5
1.2	Diagnostik von Hirntumoren	8
1.3	Therapie von Hirntumoren	18
2.	Ziele und Fragestellungen	21
3.	Methodik und Patienten	23
3.1	Untersuchte Patienten und Tumoren	23
3.2	Datenerhebung	27
3.3	Statistisches Vorgehen	34
4.	Ergebnisse	37
4.1	Ergebnisse der ROI-Analyse	37
4.2	Ergebnisse der Pixel-für-Pixel-Analyse	51
5.	Diskussion der ermittelten Parameter	63
5.1	Vergleich von ROI-Analyse und Pixel-für-Pixel-Analyse	63
5.2	Vergleich von Erwartungen und eigenen Untersuchungsergebnissen, Fehlerquellen	74
5.3	Mögliche Anwendung der Ergebnisse in Diagnostik und Therapie und Schlussfolgerungen für weitere Untersuchungen	84
	Zusammenfassung der Arbeit	90
	Literaturverzeichnis	93
	Anhang	I - XXXIX

Abkürzungsverzeichnis

A	Anhang
a	Jahr(e)
ACNU	Nimustin
ADC-t	apparent diffusion coefficient-t
AIF	arterielle Input-Funktion
AraC	Arabinosyl-Cytosin
ARF	ADP-ribosylation factor
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CASL	continuous arterial spin labeling
CBF	zerebraler Blutfluss
CBV	zerebrales Blutvolumen
CCT	zerebrale Computertomographie
Cho	Cholin
CNS	central nervous system = ZNS
Cr	Kreatin
CSI	chemical shift imaging = spektroskopische Bildgebung
CT	Computertomographie
DWI	diffusionsgewichtet
EBV	Ebstein-Barr-Virus
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
f-MRT	funktionelle MRT
FSE	fast spin echo
GBM	Glioblastoma multiforme
GE-EPI	Gradienten-Echo echoplanare Bildgebung
GFAP	gliafibrillary acid protein = gliafibrilläres saures Protein
Glu	Glutamat
Gy	Gray
HIV	human immunodeficiency virus ('AIDS-Virus')
1-H-MRSI	Protonen-Magnetresonanzspektroskopie
ID	Patientennummer
IMT	Jod-123-Alpha-Methyl-Tyrosin
k	Korrelation
Ki-67-Antigen	ein Proliferationsmarker
KM	Kontrastmittel
Lac	Lactat
Lip	Lipide
MGMT	Methyl-Guanyl-Methyl-Transferase

MIB	klonaler Antikörper zur Darstellung des Ki67-Antigens
MRS	Magnetresonanztomographie
MRSI	Magnet-Resonanz-Spektroskopische Bildgebung
MRT	Magnetresonanztomographie
MR-	Manetresonanz-
MTX	Methotrexat
MTT	mean transition time
N, n	Anzahl
NAA	N-Acetyl-Aspartat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
OMFD	3-O-Methyl-6-[18F]flouro-L-DOPA
PASL	pulsed arterial spin labeling
PCNSL	primary central nervous system lymphoma = primäre ZNS-Lymphome
pCr	Phosphokreatin
PET	Positronenemissionstomographie
ppm	parts per million
PWI	perfusionsgewichtet
PW-MRT	Perfusions-MRT
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss (Einheit ml/100g/min)
rrCBF, RRCBF	relativer rCBF (bezogen auf kontralaterale weiße Substanz)
rCBV	regionales zerebrales Blutvolumen (Einheit ml/100g)
rrCBV, RRCBV	relatives rCBV (bezogen auf kontralaterale weiße Substanz)
ROI	region of interest, Region des Interesses
Roi 1	Tumorzone
Roi 2	Zone des Tumorödems
Roi 3	gesunde weiße Substanz
SE-EPI	Spin-Echo echoplanare Bildgebung
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SS	Signifikanzniveau
SVS	Single-Voxel-Spectroscopy
T	Tesla
tCho	totale Cholin-Konzentration
tCr	totale Kreatin-Konzentration
tNAA	totale N-Acetyl-Aspartat-Konzentration
TP	Tumorsuppressorgen
TTP	time-to-peak
99mTc-GHA	Technetium 99m glucohepatonic acid
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VM26	Teniposid
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Charakteristik von Hirntumoren

Maligne Tumoren des Gehirns und des Rückenmarks haben einen Anteil von ca. 3% an allen bösartigen Neubildungen. Die zerebralen Raumforderungen überwiegen hierbei deutlich gegenüber den spinalen. Man unterscheidet primäre und sekundäre Hirntumoren. Primäre Hirntumoren – die Hirntumoren im engeren Sinne – entstehen aus Zellen des zentralen Nervensystems oder der Hirnhäute, sind also *hirneigene* Tumoren. Bei den sekundären Hirntumoren handelt es sich um zerebrale Metastasen von Malignomen außerhalb des zentralen Nervensystems. Hirnmetastasen bilden die größte Gruppe der Hirntumoren.

Die Bedeutung der primären Hirntumoren wird an folgenden Zahlen deutlich: In den USA erkrankten zwischen 1998 und 2002 knapp 8 von 100.000 Männern (insgesamt 39.799 Männer) neu an einem primären Tumor des Gehirns oder des zentralen Nervensystems. Bei den Frauen war die Inzidenz etwas geringer. Allein 43,6% der Fälle entfielen auf die Gruppe der neuroepithelialen Tumoren, zu denen auch zwei der bösartigsten primären Hirntumoren, das Glioblastom und das anaplastische Astrozytom, mit einem Anteil von 20,3% bzw. 3,2%, gehören. Insgesamt starben in den Vereinigten Staaten im Zeitraum 1998 - 2002 etwa 63.500 Männer und Frauen an einem primären Hirntumor (18). Die Gliome (insbesondere Astrozytome, Oligodendrogliome, Ependymome) stellen dabei insgesamt etwa 60% aller primären Hirntumoren dar, bei Patienten mit einem Alter über 20 Jahren ist es sogar ein Anteil von über 90% (31). Die primären Lymphome des Zentralnervensystems (PCNSL) sind demgegenüber mit 3,1% der Fälle eine vergleichsweise kleine Gruppe der primären Hirntumoren.

Die Ursachen für die Entstehung von primären Hirntumoren sind bislang nicht abschließend geklärt. Bei einigen seltenen Erbkrankheiten, beispielsweise der tuberösen Hirnsklerose (Morbus Bourneville-Pringle), treten gehäuft Hirntumoren auf (56). Auch eine familiäre Häufung von Hirntumoren ist beschrieben (11). Ohgaki und Kleihues stellen dar, welche Faktoren zur Entstehung von Hirntumoren beitragen können: Die therapeutische Röntgenbestrahlung des Schädels gilt als gesicherter Risikofaktor für die Erkrankung an einem Gliom oder einem anderen Hirntumor. Demgegenüber scheint der Benutzung von Mobiltelefonen ebenso wie dem Rauchen diesbezüglich keine Bedeutung zuzukommen (94). Bei genetischen Untersuchungen wird deutlich, dass nicht *eine* Veränderung des Genmaterials allein für die Entstehung eines Hirntumors verantwortlich gemacht werden kann. Bei 50 bis

60% der diffusen Astrozytome können beispielsweise Mutationen des Tumorsuppressorgens TP53 auf dem Genlokus 17p13 und ein Verlust der Heterozygotität auf 17p, bei intaktem TP53 häufig eine Methylierung des p14ARF-Gens nachgewiesen werden (90,123). Bei Tumoren oligodendrozytären Ursprungs zeigt sich neben anderen genetischen Aberrationen oft eine Deletion von 1p/19q (105).

Glioblastome können entweder neu entstehen (primäre Glioblastome) oder als malignisiertes Rezidiv eines niedriggradigen oder anaplastischen Astrozytoms in Erscheinung treten (sekundäre Glioblastome). Etwa 50 bis 70% der diffusen Astrozytome gehen in ein anaplastisches Astrozytom oder direkt in ein Glioblastom über (40). In einer Studie an 715 Glioblastomen zeigten sich Unterschiede im genetischen Material von primären (95% der untersuchten Tumoren) und sekundären Glioblastomen: Bei beiden Gruppen findet sich neben anderen genetischen Aberrationen eine Veränderung von TP53, die allerdings auf verschiedenen Genorten lokalisiert ist (93). Die Bedeutung von Tumorstammzellen bei der Entstehung und der Rezidivbildung von Gliomen ist noch nicht abschließend geklärt (28). Eine Übersicht zu molekularen Veränderungen bei glialen Hirntumoren geben Tonn et al. in 'Neuro-Oncology of CNS Tumors' (123).

Als ursächlich für die Entstehung primärer ZNS-Lymphome sehen einige Autoren einen Ursprung der malignen Zellen in den Keimzentren lymphatischer Organe mit sekundärer Absiedelung im Gehirn an (1,38). Vertreter einer anderen Hypothese gehen von einer monoklonalen Proliferation lymphatischer Zellen auf der Basis entzündlicher Prozesse aus (97). Bei HIV-positiven Patienten scheint insbesondere das EBV-Virus eine Rolle bei der Entstehung von PCNSL zu spielen (45,96). Eine meningeale Aussaat von Zellen primärer ZNS-Lymphome ist beschrieben (39).

Ein Teil der niedriggradigen Gliomen neigt zur Rezidivbildung in Form höhergradiger Tumoren (4,84). Bestimmte Gliomzellen besitzen die Fähigkeit, aktiv entlang anatomischer Bahnen wie z.B. der Balkenstrahlung in zuvor tumorfreies Gewebe vorzudringen und zum Auftreten von Zweitumoren oder Tumorrezidiven in mehr oder weniger großem Abstand zum Primärtumor zu führen (Abb.1). Die Mechanismen der Migration und Invasion von Gliomzellen sind Gegenstand der Grundlagenforschung (32,57,83,110).

Die Einteilung der Hirntumoren erfolgt anhand der weltweit gültigen WHO-Klassifikation der Hirntumoren von 2007 (64). „Sie beruht auf einer morphologischen Einteilung, die histogenetische Prinzipien wie die Zelldifferenzierung und die Entwicklungsgeschichte des ZNS berücksichtigt und die Hirntumoren dem Zelltyp zuordnet, aus dem sie hervorgegangen sind.“ (10, S.631). Die Gliome – Tumoren mit Gliazellen als Ursprungsgewebe – gehören zur

Gruppe der neuroepithelialen Tumoren. Eine vierstufige Ordnung – das sogenannte Grading der Hirntumoren entsprechend bestimmter histopathologischer Parameter – ergänzt die morphologische Einteilung. Das Grading eines Hirntumors erlaubt eine Einschätzung seines biologischen Verhaltens sowie der Prognose für den Patienten und beeinflusst die Wahl der

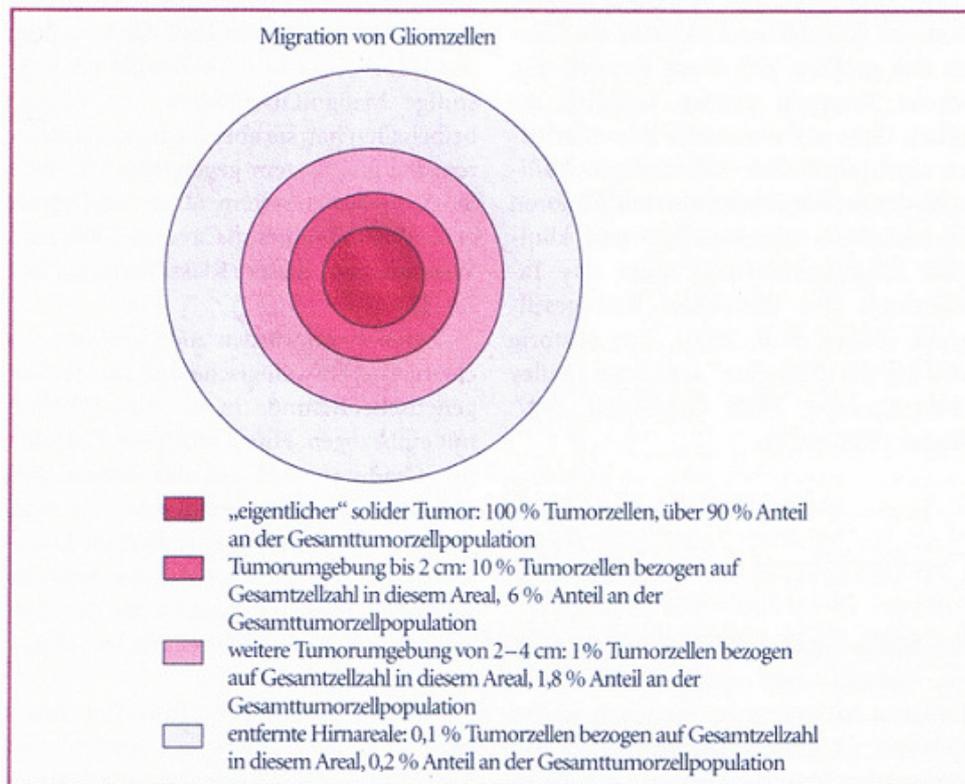


Abbildung 1: Migration von Tumorzellen (Abbildung entnommen aus [85])

Therapie wesentlich. Grad 1 steht für ein minimales proliferatives Potential des Tumors mit der Chance einer kurativen Behandlung, Grad 4 für hochmalignes Wachstum verbunden mit einer meist sehr schlechten Prognose mit und ohne Therapie. Tumoren vom Grad 2 werden als niedriggradige (low-grade), die vom Grad 3 und 4 als hochgradige (high-grade) Tumoren bezeichnet (113,134). Die primären Lymphome des ZNS sind zu 98% Non-Hodgkin-Lymphome vom B-Zell-Typ. Der Rest sind zumeist T-Zell-Lymphome, andere Lymphomtypen kommen intrazerebral kaum vor (34,123,129). Primäre ZNS-Lymphome werden den Grad-4-Tumoren zugeordnet.

Die exakte neuropathologische Differenzierung zwischen den verschiedenen Arten primärer Hirntumoren sowie den unterschiedlichen Anaplasiegraden setzt die jahrelange Erfahrung des Untersuchers voraus. Die Entwicklung immunhistochemischer Verfahren erweitert die

Möglichkeiten der bisher noch als Goldstandard bei der Diagnostik von Hirntumoren geltenden histologischen Untersuchung.

Hirntumoren können eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome hervorrufen. Art und Schwere der Klinik hängen besonders von Lokalisation, Größe sowie Wachstumsgeschwindigkeit und Aggressivität des Tumors ab. Auch bei ähnlicher Morphologie und Art des Tumors zweier Patienten können die Beschwerden sehr verschieden sein. Spezifische Symptome sind z.B. neu auftretende epileptische Anfälle, Paresen, Gesichtsfeldausfälle, Sprach- oder sensible Störungen. Einer bestimmten Tumorlokalisation können dabei häufig typische Symptome zugeordnet werden (10,100). Unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen und Übelkeit sind häufig und haben zumeist extrazerebrale Ursachen; Wesensveränderungen wie Antriebslosigkeit und Vergesslichkeit verlaufen nicht selten schleichend. Typische Symptome primär zerebraler Lymphome des ZNS können u.a. neurologische Ausfälle, Wesensänderung oder ein hirnorganisches Psychosyndrom sein (37).

Bezüglich ihrer Prognose unterscheiden sich Hirntumoren teilweise sehr stark. Während Patienten mit Grad-1-Tumoren eine vergleichsweise gute Prognose haben, neigen Tumoren zweiten oder dritten Grades zum Übergang in bösartigere Rezidive. Weingart et al. geben eine mittlere Überlebenszeit von 8 bis 10 Jahren für Grad-2-Tumoren, von 2 bis 3 Jahren für Grad-3-Tumoren und von nur 50 Wochen für Tumoren vierten Grades an. Trotz der besseren Prognose erliegen aber auch 50 bis 75% der Patienten mit einem low-grade-Gliom ihrem Leiden (123). Die Bedeutung verschiedener prognostischer Faktoren bei low-grade-Gliomen ist zum Teil noch unklar (112). Neben der Lokalisation, der Histologie und dem Grading des Tumors, dem klinischem Zustand und Alter des Patienten und dem Ausmaß der Resektion können auch bestimmte molekulare Merkmale die Überlebenszeit beeinflussen (55,121). Die Prognose der PCNSL ist vergleichbar mit der hochgradiger Gliome.

1.2 Diagnostik von Hirntumoren

Die Ziele der Bildgebung beim Verdacht auf einen intrakraniellen Tumor sind vielfältig. Es soll die Ursache für die Beschwerden des Patienten gefunden werden. Die genaue Feststellung der Tumorart ist von entscheidender Bedeutung, da sie die weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bestimmt. Erschwerend ist, dass Gliome kein einheitliches Aussehen in der Bildgebung haben. So können niedriggradige *und* hochgradige Tumoren eine Kontrastmittelanreicherung zeigen. Sie ist allerdings meistens

umso stärker, je höher der Tumorgrad ist (111). Wichtig ist es, neben der Artdiagnose Informationen zur Lage und räumlichen Ausdehnung des Tumors zu gewinnen. Problematisch ist hierbei, dass oft weit vom Primärtumor befindliche maligne Einzelzellen oder Zellverbände durch die konventionelle Bilddiagnostik nicht darstellbar sind und sich so einer gezielten Therapie entziehen (123). Erschwerend kommt weiterhin hinzu, dass Gliome oft einen heterogenen Aufbau zeigen, d.h. dass die Malignität innerhalb eines Tumors variieren kann. Ein großer Mangel von bioptischen Gewebeentnahmen besteht daher bis heute: Der sogenannte 'sampling error' beschreibt das Problem, dass histologische Proben fälschlicherweise nicht an der Stelle der 'höchsten' Malignität entnommen werden (95). Eine Unterschätzung des Gradings und eine mögliche Fehlbehandlung des Patienten sind die Folge. Da das therapeutische Regime abhängig vom Tumorgrad sehr unterschiedlich ist und sich wie die Prognose nach dem entdifferenziertesten und damit höchstgradigen Tumoranteil richtet, ist ein wichtiges Ziel der Bildgebung die Darstellung der höchstmalignen Areale zur gezielten, an der Tumorbiologie orientierten Planung von Biopsien. Bei Nachkontrollen ist die Abgrenzung eines Tumorrezidivs gegenüber Effekten der vorangegangenen Therapie, welche besonders bei niedriggradigen Tumoren problematisch sein kann, eine wichtige Aufgabe der neuroradiologischen Bildgebung (95).

Die **zerebrale Computertomographie (CCT)** bietet die Möglichkeit, Röntgenschnittbilder des Schädels und des ZNS aufzuzeichnen. Durch die Nachbearbeitung der digitalen Datensätze lassen sich z.B. 3-D-Datensätze zur Planung einer stereotaktischen Gewebeentnahme oder einer navigierten Operation anfertigen. Vorteile gegenüber der MRT bietet die CT bei der Darstellung von frischen Blutungen, Veränderungen des Schädelknochens, Verkalkungen sowie innerhalb der ersten 24 Stunden nach Operation zur Abgrenzung von KM-aufnehmendem Resttumorgewebe gegenüber postoperativ neu auftretenden BHS-Störungen (15).

Bei der **Magnetresonanztomographie (MRT)** entstehen die Bilder auf der Grundlage von Relaxationsphänomenen, die angeregte Protonen innerhalb eines starken äußeren Magnetfeldes aufweisen. Das Verfahren hat gegenüber der CT viele Vorzüge für die Bildgebung von Hirntumoren. Der bessere Weichteilkontrast, die stärkere Bildauflösung und die Möglichkeit, die Schnittführung multiplanar anzufertigen, ermöglichen ein leichteres Erkennen neoplastischer Läsionen des Gehirns. Auch Veränderungen in der Tumorumgebung können besser beurteilt werden. Zu einer MRT-Untersuchung des Kopfes gehören – je nach Fragestellung – bestimmte Aufnahmesequenzen, welche sich durch physikalische Parameter wie Echo- und Repetitionszeit und die Gabe von Kontrastmittel unterscheiden. Auf

höhermalignes Wachstum weisen in der MRT Tumornekrosen, ein perifokales Ödem und Störungen der Blut-Hirn-Schranke hin. Eine sichere Zuordnung zum WHO-Grading ist aber nicht immer möglich (111).

Das umgebende Ödem bei Hirntumoren entsteht vasogen infolge einer Störung der BHS und breitet sich typischerweise fingerförmig unter Aussparung der grauen Substanz im Marklager aus (15). In der T2-Wichtung stellt es sich hyperintens dar. Es repräsentiert die peritumorale Zone, die von Tumorzellen infiltriert sein kann, aber kein Kontrastmittel anreichert. Zimmer und Traupe betonen, dass die Anreicherung von Kontrastmittel (Tumorenenhancement) *nicht* die Tumorgrenzen markiere; Tumorzellen würden ferner bis weit über die pathologisch kontrastierten Bereiche hinaus gefunden. Auch korreliere das Ausmaß des Enhancements nicht verlässlich mit dem Grad der Malignität oder Malignisierung des Tumors und auch nicht mit der Tumolvaskularisation (134). Die Differenzierung zwischen Low-grade-Gliom und Tumorödem oder Gliose ist mit den Standardsequenzen der MRT (T1-gewichtete Aufnahmen mit und ohne KM sowie T2-gewichtete Bilder) folglich nur eingeschränkt möglich. Das sichere Erkennen von hochgradigen Tumoren, die Unterscheidung zwischen Tumornekrose und Tumorrezidiv sowie die Darstellung der Tumorgrenzen sind mit der 'konventionellen' MRT-Bildgebung nur schwer zu erreichen (7). Die beobachteten Veränderungen sind oft zu unspezifisch, außerdem können keine Aussagen zu dynamischen Veränderungen des Tumors und seiner Umgebung getroffen werden. Im klinischen Alltag werden zur Verbesserung der Diagnostik die statischen Sequenzen zunehmend durch funktionelle und dynamische Aufnahmen erweitert, welche im Folgenden näher erläutert werden sollen.

Ein dynamisches, bei der Diagnostik von Hirntumoren etabliertes Verfahren ist die **perfusionsgewichtete MRT (PW-MRI)**. Bei dieser Technik, die insbesondere bei der Diagnostik der akuten zerebralen Ischämie zur Anwendung kommt (103), wird die erste Passage eines Bolus von paramagnetischem Kontrastmittel durch die Hirnkapillaren mittels einer T1-, T2- oder T2*-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenz in einer Serie von Bildern aufgezeichnet. Das Kontrastmittel wird dafür schnell und in einer gegenüber der Standardkonzentration mehr als zweifach erhöhten Konzentration appliziert (15,40). Aus der Stärke der Signaländerung lassen sich verschiedene Messgrößen der Durchblutung bestimmen: Das regionale zerebrale Blutvolumen **rCBV** ist definiert als das totale Blutvolumen, welches eine gegebene Masse des Gehirns durchfließt. Gemessen wird rCBV in Millilitern Blut pro 100g Hirngewebe (ml/100g). Der Perfusionsparameter **rCBF** (regionaler zerebraler Blutfluss) ist das eine gegebene Masse des Gehirns pro Zeiteinheit durchströmende Blutvolumen, angegeben in der Einheit ml/100g/min (26). Typisch für maligne Tumoren ist

ihre im Vergleich zu 'gesundem' Hirngewebe verstärkte Vaskularisation. Sie ist die Folge der tumorinduzierten (Neo-)Angiogenese und der Rekrutierung bereits vorhandener Gefäße. In einer in-vivo-Studie an 93 Patienten mit astroglialen Hirntumoren konnte nachgewiesen werden, dass der Verbrauch von Glucose und Sauerstoff durch einen Tumor und damit seine Fähigkeit, weiter zu wachsen, durch die Größe seines Kapillarnetzes, also durch die Substratversorgung, begrenzt ist. Weiterhin wurde festgestellt, dass Patienten mit einer größeren Kapillardichte eine signifikant kürzere Überlebenszeit haben als Patienten mit einer niedrigen Kapillardichte (79). Andere Studien konnten eine Korrelation zwischen Tumorgrad, rCBV und Glucoseaufnahme in der 18-FDG-PET (6) oder einen Zusammenhang zwischen maximalem CBV, mitotischer Aktivität und Vaskularisierung nachweisen (5). Die Darstellung der Perfusionsgrößen erfolgt in Form von farblich codierten Bildern (Maps), mit denen Perfusionsunterschiede zwischen Tumor und gesundem Hirngewebe und auch innerhalb des Tumors anschaulich werden. In diesen Maps können manuell sogenannte ROIs (regions of interest, Regionen des Interesses) markiert werden, um die Stärke der Durchblutung in diesen festgelegten Bereichen zu bestimmen. Da die Berechnung absoluter Werte der Perfusion (CBV, CBF u.a.) zur Zeit noch mathematisch aufwendig ist und die Werte individuell stark variieren können, werden sie ins Verhältnis zu den Perfusionswerten gesunder weißer Substanz der Gegenseite gesetzt (46,115). Man erhält so die dimensionslosen relativen Angaben rCBV und rCBF. Der direkte Vergleich von Werten verschiedener Patienten ist damit möglich.

Viele experimentelle und klinische Studien untersuchen, welche zusätzlichen Möglichkeiten die Anwendung der perfusionsgewichteten MRT bei der Diagnostik von Hirntumoren in sich birgt. Es wird deutlich, dass die Perfusionsbildgebung einen wichtigen Beitrag zur Differentialdiagnostik von Hirntumoren leisten kann. In einer Studie an 12 Glioblastomen und 12 PCNSL fand sich ein signifikanten Unterschied des maximalen rCBV der beiden Tumorarten (52). Das rCBV der Tumorumgebung scheint bei hochgradigen Gliomen stärker erhöht zu sein als bei Metastasen (108). An insgesamt 48 primären und sekundären Hirntumoren konnten signifikante Unterschiede zwischen dem rCBV von Glioblastomen und anaplastischen Astrozytomen sowie zwischen dem rCBV von Glioblastomen und Lymphomen nachgewiesen werden (16). Die morphologisch nicht immer eindeutige Unterscheidung zwischen infektiösen und neoplastischen Läsionen des ZNS scheint durch die Einbeziehung kontrastmittelgestützter Perfusionsaufnahmen besser zu gelingen (49).

Ebenfalls von großem Interesse ist die Frage, ob mit der perfusionsgewichteten MRT ein nichtinvasives Grading der Hirntumoren möglich ist. Verschiedene Autoren konnten zum Teil

signifikante Unterschiede des rCBV und/oder rCBF von niedriggradigen und hochgradigen Gliomen nachweisen. Eine exakte Bestimmung des Tumorgradings gelang aber nicht in jedem Fall (17,36,46,65,73,78,108,115,131). Eine Studie aus dem Jahr 2003 kommt zu dem Ergebnis, dass die Messung des rCBV der konventionellen MRT *und* der MR-Spektroskopie bei der Vorhersage des Tumorgrades überlegen sei (72). In verschiedenen Publikationen werden Schwellenwerte zur Unterscheidung von low- und high-grade-Tumoren definiert, die allerdings abhängig vom Studienprotokoll und vom untersuchten Patientenkollektiv variieren (46,78,115). Boxerman et al. konnten eine signifikante Korrelation von rCBV und Tumorgrad erst nachweisen, nachdem die rCBV-Maps um die durch den Austritt von KM bei gestörter BHS hervorgerufenen T1-Effekte korrigiert wurden (13). Auch die gewählte MR-Technik scheint hierbei von Bedeutung zu sein: Bei einem von Sugahara et al. durchgeführten Vergleich zwischen Gradienten-Echo-Technik (GE-EPI) und Spin-Echo-Technik (SE-EPI) erwies sich die GE-EPI-Technik als geeigneter für die Unterscheidung von niedriggradigen und hochgradigen Gliomen (122).

Ein weiterer Aspekt bei den PWI-MRT-Untersuchungen war die Frage, ob das Verfahren besser das biologische Verhalten und maligne Foci darstellen kann als die 'konventionelle' MR-Bildgebung. Die Zonen der KM-Anreicherung scheinen nicht immer mit der Lokalisation der höchsten Werte der Perfusion übereinzustimmen: Shin et al. fanden bei nur 67% der 17 untersuchten Gliome eine Übereinstimmung vom Ort des stärksten Enhancements mit der Lokalisation der höchsten Perfusionswerte (115). In einer Studie an 22 Gliomen mit fehlender KM-Anreicherung in der konventionellen MRT konnten in der Perfusions-MRT signifikante Unterschiede zwischen hochgradigen und niedriggradigen Tumoren gefunden werden (9). Eine andere Forschergruppe fand bei 3 von 22 hochgradigen Gliomen eine nur schwache Aufnahme von Kontrastmittel in der konventionellen MRT, während bei allen das rCBV verglichen mit niedriggradigen Gliomen deutlich erhöht war (46). Die Autoren einer Studie an 21 Glioblastomen mit zum Teil fehlenden typischen Merkmalen hochmalignen Wachstums in der konventionellen Bildgebung schlussfolgern, dass die perfusionsgewichtete MRT zusätzliche Informationen zur konventionellen MRT liefere, allerdings seien die Areale der veränderten Perfusion zur präzisen Planung stereotaktischer Biopsien ungeeignet (65).

Auch bei der Therapiekontrolle kann die PWI-MRT hilfreich sein: Die Unterscheidung von Tumorrezidiv und therapiebedingter Tumornekrose mittels Standard-MRT ist mitunter nicht eindeutig möglich. Mit Hilfe der Perfusions-MRT gelingt eine Identifikation des Rezidivs anhand des erhöhten rCBV (20). Bei der Strahlennekrose ist hingegen im Verlauf eine Verminderung des rCBV zu erwarten: Eine länger als 3 Monate nach Ende der Therapie

fortbestehende Störung der BHS muss als Zeichen eines aufgetretenen Rezidivs gedeutet werden (51). In einer Studie an Patienten mit niedriggradigen Gliomen war rCBV bei den Erkrankten, bei denen im Verlauf ein Tumorprogress oder gar der Todesfall auftrat, signifikant höher als bei Patienten mit komplettem Therapieansprechen oder Stabilität der Erkrankung. Außerdem gingen niedrige Werte von rCBV mit einem längeren Zeitraum der Progressionsfreiheit einher (75,76).

Das **arterielle Spin Labeling (ASL)** ist ein MR-Verfahren, mit dem die Messung der zerebralen Perfusion *ohne* KM-Gabe möglich ist. Durch ein kontinuierliches Signal (Continuous Arterial Spin Labeling, CASL) oder Inversionspulse (Pulsed Arterial Spin Labeling, PASL) werden Wassermoleküle des Blutes magnetisch markiert. Das Blut kann damit als endogenes Kontrastmittel genutzt werden (30,62,125,130). Die Technik findet bei der Diagnostik einer Vielzahl von Erkrankungen des ZNS Anwendung. Beispiele hierfür sind die zerebrale Ischämie, Karotisstenosen, neurodegenerative Erkrankungen und die Epilepsie (14). In einer Studie gelang mittels ASL die Abgrenzung von Grad-III- und -IV-Tumoren gegenüber Tumoren ersten und zweiten Grades (127). Vorteilhaft ist die Unabhängigkeit des Verfahrens von einer intakten BHS.

Ein anderes in-vivo-Verfahren zur Untersuchung biologischer Aktivitäten in Hirntumoren ist die **Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (1-H-MRS)**. Hier sind bestimmte Metaboliten signalgebend, deren Konzentrationen bzw. Konzentrationsverhältnisse Rückschlüsse auf metabolische Veränderungen des Gewebes erlauben. Die Metabolitenkonzentrationen können graphisch als Spektrum oder farbcodiert als Metabolitenkarte dargestellt werden. Eine Überlagerung der Spektroskopiekarten mit morphologischen MR-Bildern ist möglich und gibt Anhaltspunkte zur Lokalisation der Messpunkte der verschiedenen Metabolitenkonzentrationen (15). Bei der MR-Spektroskopie unterscheidet man die Single-Voxel-Technik, bei der die Konzentrationen der Stoffwechselprodukte in einem einzelnen, vergleichsweise großen Volumenelement (Voxel) gemessen werden, vom sogenannten Chemical-Shift-Imaging (CSI, Spektroskopische Bildgebung). Für das CSI werden die Konzentrationen der Metaboliten in kleinen (1 bis 1,5 cm³) benachbarten Einzelvolumina gemessen, welche zusammengesetzt eine Art Raster bilden. Die Technik wird deshalb auch als Multivoxelspektroskopie bezeichnet. Die Berechnung der Metabolitenkonzentrationen erfolgt gesondert für jedes der Voxel; die örtliche Auflösung ist dementsprechend höher als bei der Einzelvoxelspektroskopie. Die Heterogenität der Stoffwechselprozesse innerhalb des untersuchten Tumors kann so besser erfasst werden. Allerdings ist zur Aufzeichnung einer CSI eine deutlich längere Untersuchungszeit nötig (etwa 15 bis 20 Minuten gegenüber 5 bis

10 bei der Single-Voxel-Technik), was gerade bei schwerkranken Patienten nachteilig ist. Bestimmte Metaboliten, die man mit der MR-Spektroskopie in normalem Hirngewebe nachweisen kann, sind unter anderem: N-Acetyl-Aspartat (**NAA**), Cholin enthaltende Metaboliten (**Cho**), Gesamtkreatin bestehend aus Kreatin (**Cr**) und Phosphokreatin (**pCr**) sowie Glutamat (**Glu**) (7). Im Falle einer Gewebsnekrose sind Laktat (**Lac**) und Lipide (**Lip**) erhöht. Bei Hirntumoren regelhaft beobachtete Veränderungen der Metabolitenkonzentrationen sind: Eine *Erhöhung* von Cho, Lac und Lip und eine *Verminderung* von NAA und Cr (74). Die Metabolitenkonzentrationen werden als relative Werte ausgegeben. Als konstanter Bezugspunkt dient für alle Metaboliten die Resonanzlinie des Cholin bei 3,2 ppm (40,41). In der klinischen Anwendung werden zur Verdeutlichung der Stoffwechselveränderungen Quotienten verschiedener Metaboliten gebildet. Die bei einem proliferierenden Hirntumor zu beobachtende Erhöhung von Cholin und die ebenfalls typische Verminderung von NAA wird z.B. im Verhältnis Cho/NAA sensitiver erfasst als durch die Einzelmetaboliten allein (74).

Eine Vielzahl von Studien untersucht, was die 1-H-MR-Spektroskopie bei der Darstellung von Hirntumoren leisten kann: Von Interesse ist auch hier, ob eine nichtinvasive Bestimmung der Tumorart mittels 1-H-MRSI möglich ist. In einer Untersuchung an 108 Patienten mit unterschiedlichen Hirntumoren mittels der Single-Voxel-1-H-MR-Spektroskopie zeigten sich für jede Tumorart typische Veränderungen der Konzentrationen der Einzelmetaboliten. Für bestimmte Metabolitenkombinationen waren die Unterschiede zwischen den Tumorgruppen statistisch signifikant (82). In einer anderen Studie an 42 Hirntumoren gelang es, für jede Tumorart ein typisches Spektrum zu definieren (58). Metastasen können beispielsweise anhand niedrigerer Cholin-Level im Tumorödem von hochgradigen Gliomen unterschieden werden (71). Für ZNS-Lymphome sind ebenfalls typische Veränderungen in der 1-H-MRS beschrieben (50). Die Kreatin-Konzentration kann bei der Unterscheidung von Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen dritten Grades gegenüber Astrozytomen III^o hilfreich sein (119). Möller-Hartmann et al. untersuchten 164 Patienten mit intrakraniellen Raumforderungen. Die Kombination aus konventioneller MR-Bildgebung und Einzelvoxelspektroskopie erbrachte gegenüber der konventionellen MRT allein eine um 6,2% verminderte Zahl von Fehldiagnosen und erhöhte die Zahl korrekter Diagnosen von 55,1% auf 70,5% (86).

Auch das nichtinvasive Grading von Hirntumoren mit der MR-Spektroskopie wird untersucht. Law et al. stellten an 160 Gliom-Patienten fest, dass zwischen hochgradigen und niedriggradigen Gliomen ein signifikanter Unterschied der Ratios von Cho/Cr, Cho/NAA und

NAA/Cr besteht (72). Stadlbauer et al. fanden bei Gliomen zweiten Grades signifikant niedrigere Cholin- und signifikant höhere NAA-Level als bei Grad-III-Tumoren (119). Einen deutlichen Unterschied zwischen low- und high-grade-Tumoren fanden auch Yang et al. sowohl für rCBV als auch für Cho/Cr, Cho/NAA und NAA/Cr. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen rCBV und einem der Metabolitenverhältnisse konnten sie allerdings nicht nachweisen (131). Hochgradige Gliome zeigen, verglichen mit niedriggradigen Gliomen, bei der Spektroskopie zusammengefasst folgende Merkmale: Hohe Werte für Cho/Cr und Cho/NAA und niedrige Werte für NAA/Cr (74). Die genaue Zuordnung zu einem Grading ist aber bisher nicht eindeutig möglich. Auf die invasive Diagnostik in Form einer Gewebeentnahme kann deshalb bisher nicht verzichtet werden (7).

Von großem Interesse bei der Therapieplanung ist es, die Regionen höchster proliferativer Aktivität und – wenn möglich – die Tumorgrenzen so exakt wie möglich zu erfassen. Mit der MR-Spektroskopie kann Tumorgewebe erkannt werden, welches in der konventionellen MR-Bildgebung nicht zur Darstellung kommt. Von Vorteil wäre die Einbeziehung der Ergebnisse der MR-Spektroskopie in die Therapieplanung (98). Ansätze dazu bestehen bereits: Hall et al. nutzten das intraoperative Chemical Shift Imaging und / oder die intraoperative Single-Voxel-Spektroskopie (SVS) zur Planung stereotaktischer Biopsien an 17 Patienten. Die Ergebnisse der SVS stimmten zu 100% mit der pathologischen Untersuchung überein. Die CSI-Spektren zeigten einen engen Zusammenhang zu den Resultaten der endgültigen pathologischen Untersuchung (47). Die Bestimmung der Tumorgrenzen kann mit der MR-Spektroskopie verbessert werden. Der Metabolit Cholin scheint positiv mit dem Ausmaß der Tumordinfiltration in der Tumorumgebung zu korrelieren (27). Metabolische Veränderungen in der MR-Spektroskopie zeigen einen engen Zusammenhang zur Tumorzellichte und können sogar über das in der T2-Wichtung hyperintense Tumorödem hinaus nachgewiesen werden (43). In einer Untersuchung an 10 Gliomen war das durch die Multivoxel-MRS als tumorhaltig identifizierte Areal durchschnittlich um 24% größer als die in der 'normalen' T2-Wichtung hyperintense, das Tumorödem repräsentierende Zone. Der Umfang der Tumordinfiltration in dem nur in der Spektroskopie tumorverdächtige Veränderungen aufweisenden Gewebe betrug im Mittel immerhin 9% (4 bis 17%) (118). Nafe et al. wiesen an 24 Glioblastomen einen Zusammenhang zwischen der Histomorphologie von Tumorzellen und spektroskopisch messbaren Metaboliten nach. Eine hochsignifikante Korrelation ergab sich zwischen Variablen der Zellkerngröße und der totalen Kreatin-Konzentration sowie zwischen Cholin und dem morphologischen Erscheinungsbild der Zellkerne (signifikant erhöhte Cholin-Werte in Zonen mit mitotischen Zellkernen) (89). Mit der MRS kann

ebenfalls relativ genau vorhergesagt werden, ob eine Biopsie nekrotisches Gewebe oder Gewebe hoher Zelldichte (Tumorgewebe) enthält (102). Eine Erhöhung des Proliferationsindex Ki-67 korreliert positiv mit der Konzentration von Lipiden. Die Kernzelldichte steht in positivem Zusammenhang zur Cholin-Konzentration. Beide histopathologischen Merkmale sind Ausdruck einer erhöhten Malignität (88).

Bei der Therapiekontrolle bietet die MR-Spektroskopie ebenfalls über die konventionelle Bildgebung hinausreichende Möglichkeiten. Bei 18 großzelligen B-Zell-Lymphomen wies die Abnahme von Cho/Cr und die Zunahme von NAA/Cho und NAA/Cr auf die Wirksamkeit der Therapie mit MTX hin, während die gegenläufige Veränderung der Ratios auf eine Progression der Erkrankung hindeutete (104). Die Unterscheidung einer durch die Strahlentherapie hervorgerufenen Tumornekrose von einem Tumorrezidiv mit der MRS wird bedauerlicherweise durch einen signifikanten Anstieg von Cho/NAA erschwert, der nach Bestrahlung in gesundem Hirngewebe auftritt (77). In einer CSI-Studie an 27 bereits therapierten und wegen Rezidivverdacht reoperierten Gliompatienten und einer Kontrollgruppe mit 57 nicht vorbehandelten Patienten mit Gliomen gelang der Nachweis signifikanter Unterschiede der Metabolitenratios zwischen gesundem Hirngewebe und Tumorgewebe einerseits und zwischen gesundem und nekrotischem Hirngewebe andererseits (107). In einer weiteren Untersuchung wurde gezeigt, dass ein erhöhtes Cho/NAA-Verhältnis bei der Abgrenzung von Tumorrezidiv gegenüber der Strahlennekrose hilfreich ist (117). Dennoch sind bei einem Verdacht auf Rezidiv oftmals weiterhin stereotaktische oder offene Gewebeentnahmen nötig (123).

Neben MR-Perfusionsbildgebung und MR-Spektroskopie existieren weitere MRT-Verfahren, die bei der Diagnostik von intrakraniellen Raumforderungen Anwendung finden. **Diffusionsgewichtete MRT**-Aufnahmen werden vorrangig bei der Frühdiagnostik des Schlaganfalls eingesetzt (66), sie können aber auch bei der Tumordiagnostik hilfreich sein: Die ADC-t Werte von hoch- und niedriggradigen Gliomen unterscheiden sich signifikant und lassen Rückschlüsse auf die Dichte der Tumorzellen zu, wobei niedrige ADC-t-Werte für ein hohes Grading sprechen (7). Bisher noch nicht im klinischen Alltag durchgesetzt hat sich die **intraoperative MR**-Bildgebung, da der technische Aufwand sehr hoch ist. Durch die intraoperative MRT wird für den Operateur mehr tumoröses Gewebe sichtbar als mit der Mikrochirurgie allein. Das erweiterte Ausmaß der Resektion kann zu einer bedeutenden Verlängerung der mittleren Überlebenszeit führen (23,114). Zur Planung operativer Eingriffe in der Nähe funktionstragender Hirnregionen sollte auch eine **funktionelle MRT**-

Untersuchung (f-MRT) herangezogen werden. Eine möglichst radikale Tumorresektion unter Schonung funktionell bedeutender Hirnareale ist das Ziel (12).

Wie mit der MR-Perfusion oder der MR-Spektroskopie können auch mit der **Positronenemissionstomographie (PET)** und der **Single - Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT)** biologische Prozesse in gesundem und krankem Hirngewebe sichtbar gemacht werden. Die Verfahren verwendet man auch bei der Diagnostik und Therapiekontrolle vieler ZNS-ferner Malignome wie z.B. Lungen- und Brustkrebs (60). Eine höhere räumliche Auflösung ist mit der PET zu erzielen. Es werden verschiedene Radiopharmaka zur Darstellung bestimmter Gewebeeigenschaften verwendet. Bei Raumforderungen des ZNS werden oft radioaktiv markierte Aminosäuren appliziert, es kommen aber z.B. auch radioaktiv markierte Glukosederivate zur Anwendung (22,48). Die Methionin-PET hat eine hohe diagnostische Aussagekraft bei der Abgrenzung von tumorösem gegenüber nicht-neoplastischem Geschehen und kann bei der Biopsieplanung hilfreich sein (7,19,59,101). In einer japanischen Studie an 25 Patienten wurde eine positive Korrelation zwischen dem Proliferationsmarker Ki-67 und der Anreicherung von F-18-Fluorodeoxythymidin nachgewiesen (109). Jod-123-Alpha-Methyl-Tyrosin (IMT) reichert sich bei der SPECT in Abhängigkeit von der Malignität mehr oder weniger stark an und kann somit präoperativ Hinweise auf das Grading eines Tumors geben (106). Bei der Abgrenzung eines Tumorrezidivs von therapiebedingten Gewebeveränderungen erreicht das IMT-SPECT eine Sensitivität und Spezifität zwischen 80% und 90% (68). Auch prognostische Aussagen scheinen anhand nuklearmedizinischer Methoden möglich zu sein. So korreliert z.B. die Stärke der 201-I-Thallium-Anreicherung mit dem histologischen Grad und der durchschnittlichen Überlebenszeit von Gliompatienten (25). Problematisch bei der PET ist ihre geringe räumliche Auflösung, die Aussagekraft kann durch eine kombinierte Aufnahme von MRT- und PET-Bildern stark verbessert werden (22).

Bis heute kann bei der Diagnostik von Hirntumoren kein nichtinvasives Verfahren die **histopathologische Untersuchung** ersetzen (123). Die CT- oder MRT-gesteuerte Biopsie ist weiterhin der derzeitige Goldstandard bei der Diagnostik intraaxialer Hirntumoren. Nach der Fixierung eines Stereotaxierahmens am Kopf des Patienten wird ein CT-Datensatz aufgezeichnet, der später mit morphologischen und funktionellen MRT-Bildern sowie SPECT-/PET-Aufnahmen fusioniert werden kann. Die Bilder werden daraufhin auf eine 3-D-Workstation übertragen. Dann kann der Zugang für die Biopsie in den 3-D-Bildern virtuell geplant werden (87). So ist die Gewebeentnahme an vorher festgelegten Zielpunkten millimetergenau realisierbar. Solche Zielpunkte sind zum Beispiel die Lokalisation des

stärksten Enhancements, der Maximalwerte der Perfusion, der am stärksten auf Malignität hindeutenden Werte der Spektroskopie und der stärksten Anreicherung in der PET. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn erstens Serienbiopsien durchgeführt werden, zweitens das gewonnene Gewebe durch einen erfahrenen Neuropathologen begutachtet und drittens die histopathologische Diagnose intraoperativ mit der Möglichkeit einer Nachbiopsie *und* postoperativ an fixierten Schnitten gestellt wird (85). Um den Zielpunkt einer Biopsie genau festlegen zu können, sind konventionelle und funktionelle MRT-Aufnahmen mit einer möglichst hohen Auflösung nötig.

1.3 Therapie von Hirntumoren

Die Indikation zur **Operation** von malignen Gliomen wird bei jedem Patienten individuell und im Allgemeinen umso zeitiger gestellt, je größer der Tumor und je stärker seine raumfordernde Wirkung auf das Umgebungsgewebe ist (87). Ziel der operativen Therapie ist die makroskopisch vollständige Entfernung des Tumorgewebes. Moderne Techniken wie die Neuronavigation, die intraoperative Sonographie und die fluoreszenzgestützte Resektion verfolgen das Ziel, die Radikalität der Tumorresektion zu verbessern (120). Es ist belegt, dass bei Glioblastomen die Entfernung eines Großteils des Tumorgewebes zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt (69). Bedauerlicherweise kann die makroskopisch vollständige Resektion in nur 10-15% der Fälle erreicht werden, z.B. weil der Tumor in funktionell wichtige Areale hineinwächst (21). Böker erläutert, weshalb auch bei makroskopisch kompletter Tumorentfernung bei malignen Gliomen regelhaft mit dem Auftreten eines Tumorrezidivs zu rechnen ist und operative Maßnahmen nur palliativen Charakter haben können: Die hohe Zellzahl der Gliome zum Zeitpunkt der Diagnose (10^{12} Zellen) sei unter der Sicht eines OP-Mikroskops auf 90 bis 95% reduzierbar, allerdings verblieben noch 10^{10} Zellen, die eine adjuvante Therapie erfordern würden. Eine stereotaktische Biopsie zur Sicherung der Dignität solle in jedem Fall erfolgen (85). Bei ZNS-Lymphomen dient die Operation der Diagnosesicherung oder hat palliativen Charakter, wie z.B. die Beseitigung eines bestehenden Hydrozephalus (123).

Die perkutane **Strahlentherapie** wird in den meisten Fällen postoperativ eingesetzt und ist auch dann durchzuführen, wenn makroskopisch eine komplette Resektion erreicht wurde. Wird nicht operiert, ist eine bioptische Diagnosesicherung vor dem Beginn der Bestrahlung obligat. Bei Erwachsenen hat sich die fraktionierte Bestrahlung in täglichen Einzeldosen von

1,8 bis 2,0 Gy über 5 Tage pro Woche bewährt. Bei hochgradigen Tumoren muss der mit bestrahlte Sicherheitssaum größer gewählt werden als bei niedriggradigen (129). Bei der stereotaktischen Strahlentherapie wird die Strahlung unter Zuhilfenahme von 3-D-Datensätzen und eines am Patienten fixierten stereotaktischen Rahmens exakt auf das definierte Zielvolumen appliziert. Das Verfahren kann perkutan (fraktioniert oder als Einzeitbestrahlung = Radiochirurgie) oder mittels stereotaktisch in das Hirngewebe eingebrachter Strahlenquellen (= Brachytherapie oder interstitielle Radiochirurgie) durchgeführt werden (116). Bei zerebralen Lymphomen ist eine *alleinige* ZNS-Bestrahlung indiziert, wenn das Lymphom im Rahmen einer AIDS-Erkrankung aufgetreten ist oder wenn Kontraindikationen gegenüber einer Chemotherapie bestehen (85).

Inwieweit die **Chemotherapie** Mittel der Wahl bei der Therapie von Malignomen des ZNS ist, ist von der Tumorart abhängig. PCNSL sind beispielsweise sehr chemosensibel. Hier sollte eine Hochdosis-Chemotherapie mit MTX und anderen zytotoxischen Substanzen, sei es in Kombination mit einer Bestrahlung oder allein, durchgeführt werden (123). Das therapeutische Vorgehen bei primären ZNS-Lymphomen wird aber weiterhin kontrovers diskutiert (2). Eine bestimmte Gruppe der Oligodendrogliome mit einem Allelverlust auf Chromosom 1p spricht ebenfalls gut auf eine Chemotherapie an (35,44,67). Auch Glioblastome mit oligodendroglialen Anteilen scheinen besser auf eine Chemotherapie nach Operation und Bestrahlung zu reagieren als 'reine' Glioblastome (126). Bei Glioblastomen kann die postoperative Applikation von Temozolomid und Radiotherapie die Lebenserwartung verbessern (24). In einer großen Studie an 573 Glioblastom-Patienten konnte die durchschnittliche Überlebenszeit von 12,1 Monaten nach Resektion und Bestrahlung durch die Gabe von Temozolomid auf 14,6 Monate verlängert werden (121), andere Studien bestätigen die Wirksamkeit von Temozolomid bei hochgradigen Gliomen (54). Die Gabe von Bevacizumab scheint die Wirksamkeit der Chemotherapie noch zu verbessern (92). Bei der Gliomatosis cerebri scheint ein Verlust des 1p19q-Allels die Chemosensibilität gegenüber dem Zytostatikum zu erhöhen (61). Bei PCNSL besteht die Möglichkeit, Zytostatika intrathekal zu verabreichen. Zur lokalen Chemotherapie maligner Gliome stehen heute tablettenähnliche Träger zytostatischer Substanzen zur Verfügung, mit denen die Resektionshöhle ausgekleidet wird (85). De Angelis fasst Untersuchungsergebnisse zur Rolle der Chemotherapie bei Hirntumoren unter dem Titel 'Chemotherapy for brain Tumors – A new beginning' ('Chemotherapie bei Hirntumoren – Ein Neuanfang') zusammen und drückt damit die Erwartungen aus, die für die Zukunft in die Chemotherapie gesetzt

werden (29). Insbesondere von neuen antiangiogenetischen Substanzen verspricht man sich eine Verbesserung der Prognose von Hirntumorpatienten (91).

In der jüngeren Vergangenheit sind weitere Therapieformen zur Behandlung von Hirntumoren intensiv untersucht worden. Neue Ansätze, welche bisher aber kaum das experimentelle Stadium verlassen haben, sind Genterapie, Immuntherapie, photodynamische Therapie, Hyperthermie und die Enhanced convection, bei der mittels einer Pumpe Chemotherapeutika oder Immunotoxine in den Tumor abgegeben werden. Bei der **Genterapie** wird versucht, Defekte im genetischen Material von Hirntumoren zu beheben oder Tumorzellen so zu verändern, dass sie für eine bestimmte Chemotherapie sensibler werden. Es wird beispielsweise das virale Thymidinkinase-Gen in Hirntumorzellen übertragen, um dann durch eine Therapie mit dem antiviralen Wirkstoff Ganciclovir den Tod der Tumorzellen zu induzieren. Ein anderer Ansatz ist, durch die Blockade der für das Tumorwachstum essentiellen Angiogenese - z.B. durch die Ausschaltung des VEGF - eine Hemmung des Tumorwachstums herbeizuführen (63,85). Mit der **Immuntherapie** soll eine Tumorbekämpfung durch das Immunsystem des Patienten induziert werden (100).

2. Ziele und Fragestellungen

Mit den beiden MRT-Verfahren Perfusionsbildgebung und Spektroskopie können unterschiedliche Eigenschaften maligner Tumoren untersucht werden. Die Perfusionsbildgebung widerspiegelt Vorgänge der Angiogenese, die in malignen Tumoren und deren Umgebung im Vergleich zu Normalgewebe zumeist vermehrt stattfinden. Die Spektroskopie misst die Konzentrationen von Stoffwechselprodukten, die Rückschlüsse auf Vorgänge der zellulären Ebene (Membranproliferation, Nekrose, Zerstörung von intaktem Gewebe) erlauben.

Ein Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob die beiden MRT-Verfahren bei der Darstellung von Hirntumoren zu gleichen oder zumindest ähnlichen Ergebnissen führen oder ob die Resultate der beiden Verfahren voneinander abweichen. Betrachtet werden dabei sowohl der Bereich des Tumors selbst als auch das den Tumor umgebende Gewebe (Tumorödem). Durch eine Korrelationsanalyse, die auf diesen Gegenstand bezogen erstmalig durchgeführt wird, soll untersucht werden, ob hohe Werte der Perfusion an den Orten auftreten, die in der Spektroskopischen Bildgebung am stärksten malignitätsverdächtig sind. Hintergrund des Ansatzes ist die Überlegung, dass die beiden Verfahren verschiedene Vorgänge in proliferierendem Gewebe darstellen. Eine Übereinstimmung der Ergebnisse der beiden MRT-Verfahren ist nicht von vornherein zu erwarten. Vielmehr kann möglicherweise mit einem Verfahren malignes Gewebe als solches identifiziert werden, welches sich dem Nachweis durch das andere Verfahren entzieht. Es geht also um die Frage, ob eine Synchronität zwischen MR-Perfusion und Spektroskopischer Bildgebung besteht. Existiert Kongruenz von beiden, würde das logischerweise den Verzicht auf eines der beiden Verfahren bedeuten. Führen sie zu nichtkongruenten Ergebnissen, könnten sich Diagnostik und Therapie auf die Ergebnisse beider Verfahren stützen. Die interessante Frage, was die Ursachen für die eventuelle Verschiedenheit der Ergebnisse sind, wird hier ausgeklammert.

Weiterhin soll untersucht werden, ob mit der MR-Perfusionsbildgebung und/oder der MR-Spektroskopie hochmaligne Tumoranteile sowie in der Tumorumgebung gelegene maligne Foci besser detektiert werden können als mit konventionellen MRT-Verfahren. Die Erkennung solcher 'Malignitätszentren' außerhalb des Tumors könnte ebenfalls Einfluss auf die Diagnostik und Therapie von Hirntumoren haben.

Der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der beiden MR-Verfahren wird mit zwei verschiedenen Methoden untersucht.

Die **ROI-Analyse** verfolgt die Beantwortung folgender Fragestellungen:

1. Sind die Perfusionswerte CBV und CBF im Tumor selbst am höchsten oder ist das Tumorödem stärker perfundiert? Gibt es diesbezüglich möglicherweise Unterschiede zwischen CBV und CBF? Sind die Perfusionswerte bei den untersuchten Tumorgruppen verschieden?
2. Wie ist die Ausprägung der Einzelmetaboliten und der Metabolitenverhältnisse im Tumor verglichen mit dem Tumorödem? Sind hierbei Unterschiede zwischen verschiedenen Tumorgruppen festzustellen?
3. Verhalten sich Perfusionswerte und Spektroskopiewerte gleichsinnig oder gibt es Unterschiede? Ist bei bestimmten Tumorgruppen die Übereinstimmung des Verhaltens von Perfusions- und Spektroskopiewerten größer als bei anderen?

In der **Pixel-für-Pixel-Analyse** soll untersucht werden:

1. Gibt es eine Korrelation der Parameter der Perfusion (CBV, CBF) mit der Konzentration der Einzelmetaboliten Cholin, Kreatin, N-Acetyl-Aspartat sowie bestimmten Metabolitenverhältnissen (Cho/Cr, Cho/NAA, NAA/Cr)? Sind die Einzelwerte der Metaboliten oder die Metabolitenverhältnisse besser mit den Perfusionswerten korreliert? Gibt es bei den verschiedenen Korrelationen Unterschiede zwischen den Tumorarten?
2. Sind außerhalb des in der konventionellen MRT-Bildgebung darstellbaren Tumors und Tumorödems Perfusions- oder Spektroskopiewerte nachweisbar, die auf ein malignes Geschehen hindeuten?
3. Haben die Maximalwerte der Perfusion und die am stärksten auf ein malignes Geschehen hinweisenden Veränderungen in der CSI die gleiche Lokalisation bzw. sind sie benachbart oder weichen die Lokalisationen stark voneinander ab?

3. Methodik und Patienten

3.1 Untersuchte Patienten und Tumoren

Sowohl für die ROI-Analyse als auch für die Pixel-für-Pixel-Analyse wurden die MRT-Datensätze von 31 Patienten ausgewertet. Es handelt sich dabei nur teilweise um die gleichen Personen, einige Patienten konnten aufgrund fehlender oder mangelhafter Datensätze nur in die ROI-Analyse *oder* in die Pixel-für-Pixel-Analyse einbezogen werden. Alle Patienten gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Informationen zur Geschlechts- und Altersstruktur der untersuchten Patientenkollektive sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Es wurden Gliome verschiedener Arten und Grade sowie primär zerebrale Non-Hodgkin-Lymphome (PCNSL) untersucht. Die Sicherung der histologischen Diagnose erfolgte entweder in Form einer stereotaktischen Biopsie oder im Rahmen einer Operation. Einen Überblick über die untersuchten Hirntumoren gibt Tabelle 2.

	ROI-Analyse	Pixel-für-Pixel-Analyse
Patienten insgesamt	31	31
davon Männer	19 / 61,3%	19 / 61,3%
davon Frauen	12 / 38,7%	12 / 38,7%
Maximales Alter	74a	76a
Minimales Alter	18a	18a
Patientenalter: Mittelwert / Median	55,29 a / 62 a	55,06 a / 58 a
Patientenalter: 25%-, 50%- und 75%- Perzentile	44 a, 62 a, 67 a	44 a, 58 a, 67 a

Tabelle 1: Alter und Geschlecht der untersuchten Patienten

	ROI-Analyse: Tumoren	Pixel-für-Pixel-Analyse: Tumoren
Tumorarten	absolut (prozentual)	absolut (prozentual)
- Astrozytom II°	3 (9,7%)	4 (12,9%)
- Astrozytom III°	5 (16,1%)	5 (16,1%)
- Oligoastrozytom II°	1 (3,2%)	1 (3,2%)
- Oligoastrozytom III°	1 (3,2%)	1 (3,2%)
- Oligodendrogliom III°	1 (3,2%)	1 (3,2%)
- GBM	12 (38,7%)	12 (38,7%)
- PCNSL	8 (25,8%)	7 (22,6%)
- insgesamt	31 (100,0%)	31 (100,0%)
Tumorgrade	absolut (prozentual)	absolut (prozentual)
- Gliom II°	4 (12,9%)	5 (16,1%)
- Gliom III°	7 (22,6%)	7 (22,6%)
- GBM IV°	12 (38,7%)	12 (38,7%)
- PCNSL IV°	8 (25,8%)	7 (22,6%)
- insgesamt	31 (100,0%)	31 (100,0%)

Tabelle 2: Untersuchte Tumorarten und Tumorgrade der ROI-Analyse und der Pixel-für-Pixel-Analyse

	ROI-Analyse	Pixel-für-Pixel-Analyse
<u>Vorbehandlung insgesamt</u>		
- keine	19 (61,3%)	20 (64,5%)
- Radiochemo	2 (6,5%)	2 (6,5%)
- Biopsie / OP	6 (19,4%)	5 (16,1%)
- Biopsie / OP + Radiatio	4 (12,9%)	4 (12,9%)
<u>Gliome II°</u>		
- keine	1 (25,0%)	2 (40,0%)
- Radiochemo	1 (25,0%)	1 (20,0%)
- Biopsie / OP	1 (25,0%)	1 (20,0%)
- Biopsie / OP + Radiatio	1 (25,0%)	1 (20,0%)
<u>Gliome III°</u>		
- keine	5 (71,4%)	5 (71,4%)
- Biopsie / OP	2 (28,6%)	2 (28,6%)
<u>Glioblastome</u>		
- keine	5 (41,7%)	6 (50,0%)
- Radiochemo	1 (8,3%)	1 (8,3%)
- Biopsie / OP	3 (25,0%)	2 (16,7%)
- Biopsie / OP + Radiatio	3 (25,0%)	3 (25,0%)
<u>PCNSL</u>		
- keine	7 (100,0%)	7 (100,0%)

Tabelle 3: Art und Häufigkeit einer Vorbehandlung der untersuchten Hirntumoren

Bei einem Teil der untersuchten Hirntumorpatienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits eine therapeutische oder diagnostische Maßnahme durchgeführt worden. Der Anteil der 'nativen' Tumoren, d.h. der nicht bereits bioptierten, bestrahlten, chemotherapierten oder operierten war besonders bei den Gliomen dritten Grades mit ca.71% und bei den PCNSL mit 100% hoch. Die Gliome zweiten Grades waren dagegen nur in einem Viertel der Fälle nicht vorbehandelt, bei den Glioblastomen waren es etwa 41 bzw. 50 Prozent. Tabelle 3 stellt

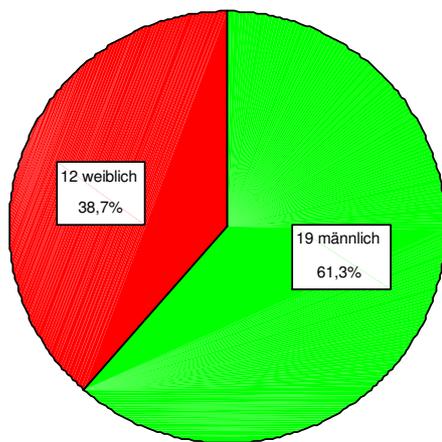


Abbildung 2: Patienten der ROI-Analyse

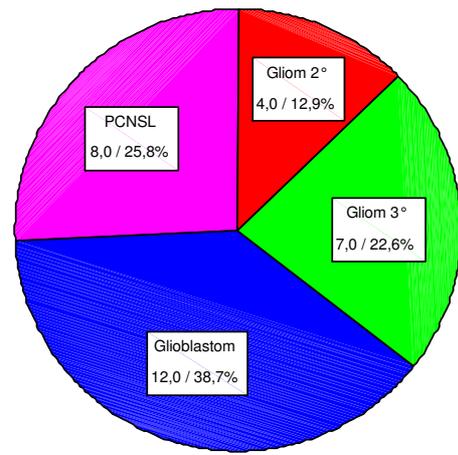


Abbildung 3: Tumorgruppen der ROI-Analyse

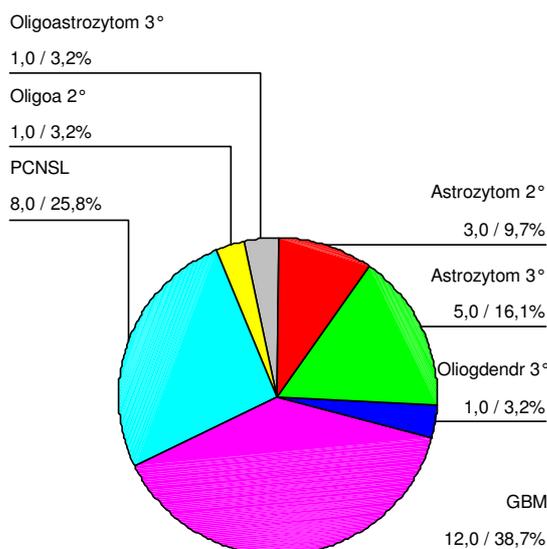


Abbildung 4: Tumorarten der ROI-Analyse

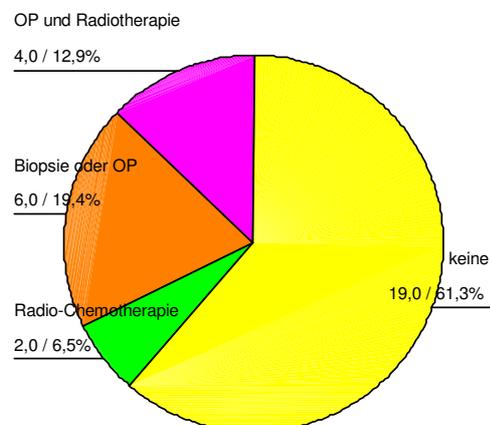


Abbildung 5: Vorbehandlungen der Tumoren der ROI-Analyse

dar, welcher Anteil der Tumoren bereits vorbehandelt und welche Art der Therapie durchgeführt worden war. Die PCNSL waren die einzige Tumorgruppe, bei der in keinem Fall eine Vortherapie erfolgt war. Die in der ROI- und der Pixel-für-Pixel-Analyse untersuchten Tumorarten und die Aufteilung der verschiedenen Tumoren auf die Tumorgruppen sind Abbildung 2 bis 5 zu entnehmen. Auch ein Teil der Patienten der Pixel-für-Pixel-Analyse,

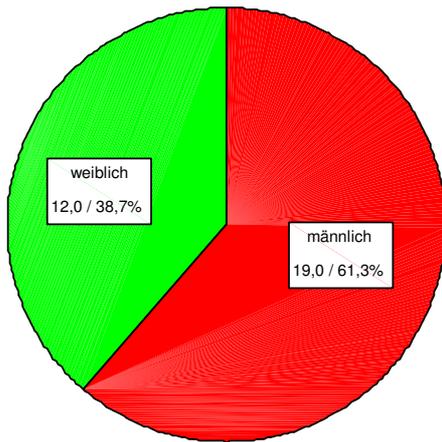


Abbildung 6: Patienten der Pixel-für-Pixel-Analyse

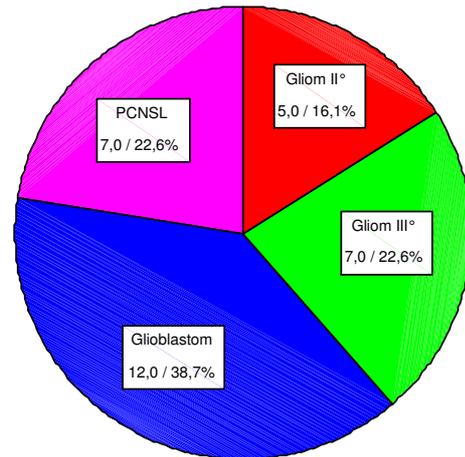


Abbildung 7: Tumorgruppen der Pixel-für-Pixel-Analyse

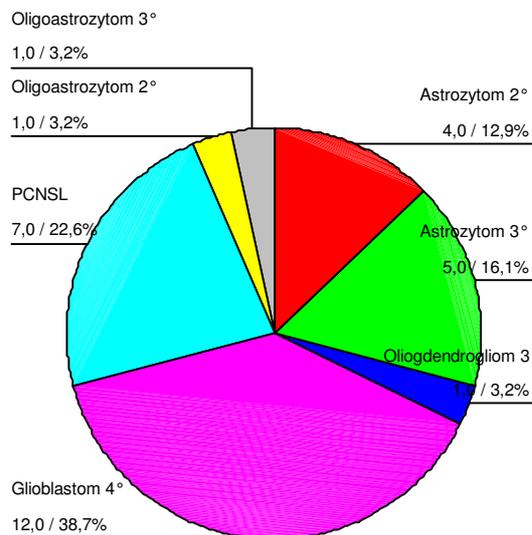


Abbildung 8: Tumorarten der Pixel-für-Pixel-Analyse

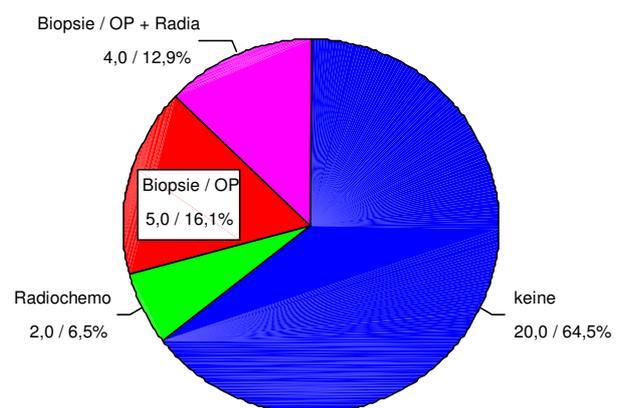


Abbildung 9: Vorbehandlungen der Tumoren der Pixel-für-Pixel-Analyse

die bis auf zwei mit denen der ROI-Analyse übereinstimmen, hatte sich zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits einer diagnostischen und/oder therapeutischen Maßnahme unterziehen müssen. Bei 5 war eine Biopsie oder OP erfolgt, bei 4 Tumoren wurde anschließend eine Bestrahlung und bei zwei Patienten ein Radio-Chemotherapie durchgeführt. Der Anteil der nicht vorbehandelten Tumoren variierte bei den verschiedenen Tumorarten (Abb.6-9).

3.2 Datenerhebung

Alle Patienten wurden vor ihrem Einschluss in die Studie über den Ablauf, das Prinzip und mögliche Komplikationen der MRT-Untersuchung sowie über die Notwendigkeit und die Risiken der Kontrastmittelgabe aufgeklärt. Nach der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der MRT-Untersuchung wurde jedem Patienten mit einer Verweilkanüle ein venöser Zugang in die Vena mediana cubiti zur Applikation des Kontrastmittels gelegt. Nach Anlage der MRT-Kopfspule und Lagerung des Patienten im Magnetresonanztomographen wurde das Venenverweilsystem an einen Infusiomaten zur automatischen Kontrastmittelapplikation

Sequenz	T2-TSE	2D Multivoxel Spektroskopie	T1-SE	T2* perfusion (gre-EPI)
TE /TR	131 ms / 4850 ms	1500 ms / 135 ms	17 ms / 665 ms	2000 ms / 60 ms
Matrix	256 x 256, FOV 256	160 x 160, FOV 160 mm	256 x 256, FOV 256	128 x 128, FOV 256 mm
Messung	20 Schichten	1 Schicht	20 Schichten	25 repetitive Scans a 20 Schichten
Schichtdicke	3 mm ohne Lücke	10 mm	3 mm ohne Lücke	3 mm ohne Lücke
Gadoliniumgabe	-	-	0,1 mmol/kg; 1,5 ml/s	2. Bolus: 0,1 mmol/kg; 5 ml/s
Scanner	1,5 T Ganzkörper- MR-Scanner (Siemens Magnetom Symphony, Erlangen, Germany)			

Tabelle 4: Parameter des MRT-Studienprotokolls

angeschlossen. Als Kontrastmittel diente das paramagnetische Gadolinium (Gadovist®). Zur Verminderung der Störeffekte durch den Austritt des Kontrastmittels bei Störung der Blut-Hirn-Schranke erfolgte vor dem Beginn der Aufzeichnung die Präinjektion von Gadolinium (51,128). Das Protokoll der MRT-Untersuchung beinhaltete 20 benachbarte Schichten T1-gewichteter Aufnahmen vor und nach KM-Gabe in Spin-Echo-Technik sowie 20 Schichten T2-SE-gewichtete Aufnahmen von je 3mm Schichtdicke. Zusätzlich wurde eine ausgewählte

Schichtebene, die nach Einschätzung des Untersuchers den Tumor und das Tumorödem am besten erfasste, mit einer 10mm dicken 2D-Multivoxel-MR-Spektroskopie (chemical shift imaging) sowie 25 repetitiven Aufnahmen in T2*-Gradient-Echo-EPI-Technik à 20 Schichten zur Perfusionmessung untersucht. Die genauen Parameter des MRT-Studienprotokolls sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Zur Auswertung der Spektroskopiedaten wurde die MRT-Software Syngo© verwendet. Mit dieser Software ist es möglich, aus Rohdaten der MR-Spektroskopie Metabolitenkarten der Spektroskopischen Bildgebung zu gewinnen, in denen die Metabolitenkonzentrationen und -verhältnisse für benachbarte 1cm³ große Volumenelemente (Voxel) dargestellt werden. Die Anzahl der Voxel ist abhängig von der Größe der gewählten Matrix, welche wiederum von der Tumorgöße und der Lage des Tumors bestimmt wird. Sie kann deshalb bei den verschiedenen Patienten unterschiedlich sein.



Abbildung 10: Die Position der ROIs im morphologischen Bild (postzentral rechts ist der Tumor zu erkennen)

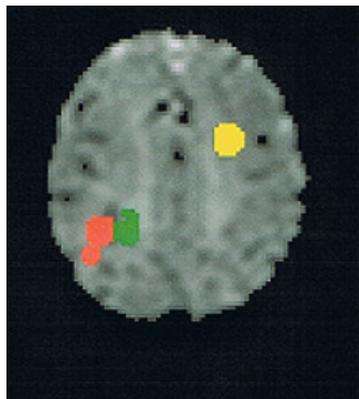


Abbildung 11: Die ROIs farbig (Rot: Roi 1 = Tumor, Grün: Roi 2 = Tumorödem, Gelb: Roi 3 = Referenzroi)

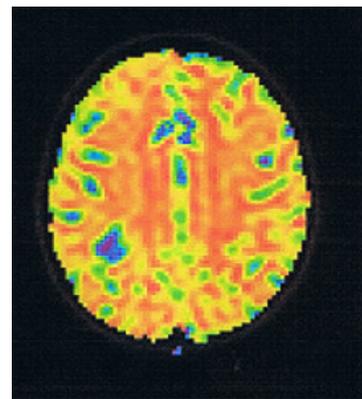


Abbildung 12: Das entsprechende Perfusionsbild

Das Ziel der **ROI-Analyse** war, die Parameter von Perfusion und Metabolismus des Tumors mit denen des Tumorödems zu vergleichen. Dazu wurden zu Beginn die drei interessierenden Zonen – regions of interest = ROIs –, innerhalb derer die Bestimmung der Perfusions- und Spektroskopiewerte erfolgen sollte, anhand ihrer Morphologie in der konventionellen MRT-Bildgebung definiert. Eine Übersicht zur Definition der ROIs ist Tabelle 5 zu entnehmen, die Abbildungen 10 bis 12 zeigen ein Beispiel. Vereinfacht lässt sich sagen, dass **Roi 1** den soliden, MR-morphologisch gut abgrenzbaren Tumor repräsentiert. Diese Zone ist gekennzeichnet durch den Kontrastmittel anreichernden, also in der T1-Wichtung nach KM-Gabe hyperintensiven Anteil des Tumors. In Fällen, in denen keine KM-Anreicherung nachweisbar war, wurde die in T1-Wichtung nach KM-Gabe *hypointense* Zone, die sich also ebenfalls in der konventionellen MRT-Bildgebung morphologisch vom Umgebungsgewebe

abgrenzen lässt, als Roi 1 bezeichnet. Bereiche mit MRT-morphologisch erkennbarer Tumornekrose wurden nicht in die Messung einbezogen. Die zweite Zone, **Roi 2**, soll das den 'wirklichen' Tumor umgebende Gewebe, das sogenannte **Tumorödem** darstellen. Das Tumorödem ist von besonderem Interesse, da infolge der Fähigkeit von Gliomzellen zur Migration anzunehmen ist, dass auch dieses Umgebungsgewebe eine Vielzahl von

	Bedeutung	Definition
Roi 1	Tumor	in der T1 nach KM-Gabe hyperintens (= KM-anreichernd, morphologisch erkennbare Tumornekrose ausgeschlossen, wenn keine KM-Anreicherung, dann hypointense Areale)
Roi 2	Tumorödem	in der T2-Wichtung hyperintens (bereits als Roi 1 definierte Zonen ausgeschlossen)
Roi 3	gesunde weiße Substanz	kontralaterale, im Marklager gelegene, morphologisch nicht tumorbehaftete Zone (dient als Referenz)

Tabelle 5: Definition der ROIs

malignen Tumorzellen enthält und somit Ausgangspunkt von Tumorrezidiven oder Zweitumoren sein kann. Als Roi 2 wurde die perifokale, also um Roi 1 lokalisierte, sich in der T2-Wichtung hyperintens darstellende Zone definiert. **Roi 3** ist ein Bereich in der kontralateralen, gesunden weißen Substanz des jeweiligen Patienten, welcher als interne Referenz dient. Die Abbildungen 13 bis 15 zeigen die Darstellung der ROIs in der konventionellen MRT-Bildgebung.

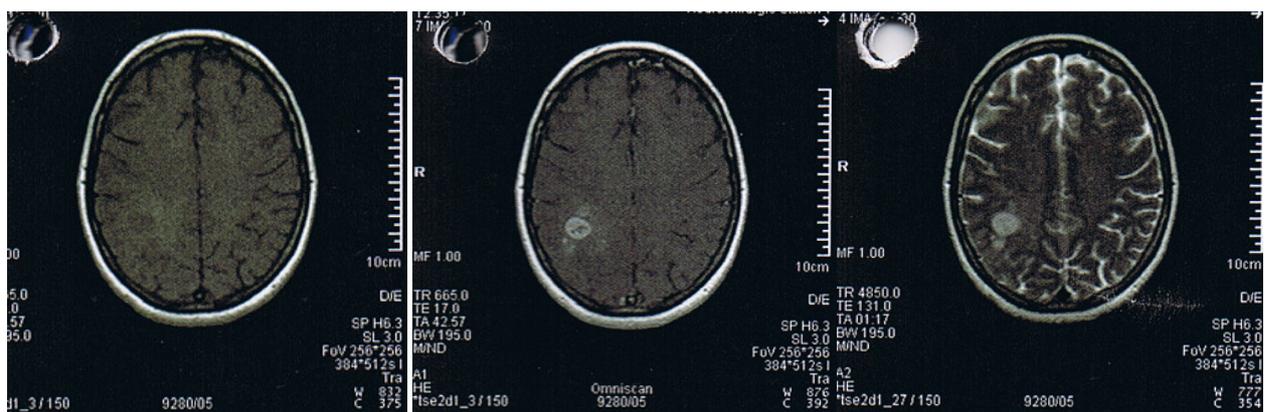


Abbildung 13 bis 15: Beispiel für konventionelle MRT-Bildgebung eines Glioblastoms (von links nach rechts: T1-Wichtung, T1-Wichtung mit Kontrastmittel, T2-Wichtung)

In dieser Untersuchung wurden die Perfusionswerte CBV und CBF zur Charakterisierung des zerebralen Blutflusses gewählt. Andere Messgrößen der zerebralen Perfusion wie die MTT (mean transition time) oder die TTP (time to peak) sind nicht Gegenstand dieser Studie. Um

CBV und CBF für jedes ROI zu bestimmen, wurden die morphologischen MRT-Bilder (T1 mit und ohne KM, T2) und die T2*-perfusionsgewichteten Aufnahmen in das Programm DPTools© (Version 2.15) von Denis Ducreux übertragen (33), welches die Überlagerung der 'konventionellen' MRT-Aufnahmen mit den Perfusionsbildern ermöglicht. Die morphologischen Bilder und die Rohdaten der Perfusion können von der MR-Workstation direkt in DPTools© übertragen werden. Für die Perfusionsmessung mit DPTools© ist die manuelle Festlegung einer repräsentativen arteriellen Input-Funktion (AIF) in den Perfusionsrohdaten nötig. Dazu wurde meistens der Bereich einer A. cerebri anterior gewählt, soweit der untersuchte Tumor nicht in diesem Bereich lokalisiert war. Mit DPTools© konnten dann für CBV und CBF Bilder mit einer farbigen Darstellung der Höhe der Perfusionswerte, die sogenannten maps, erstellt werden (Abb.16). Nach der Überlagerung

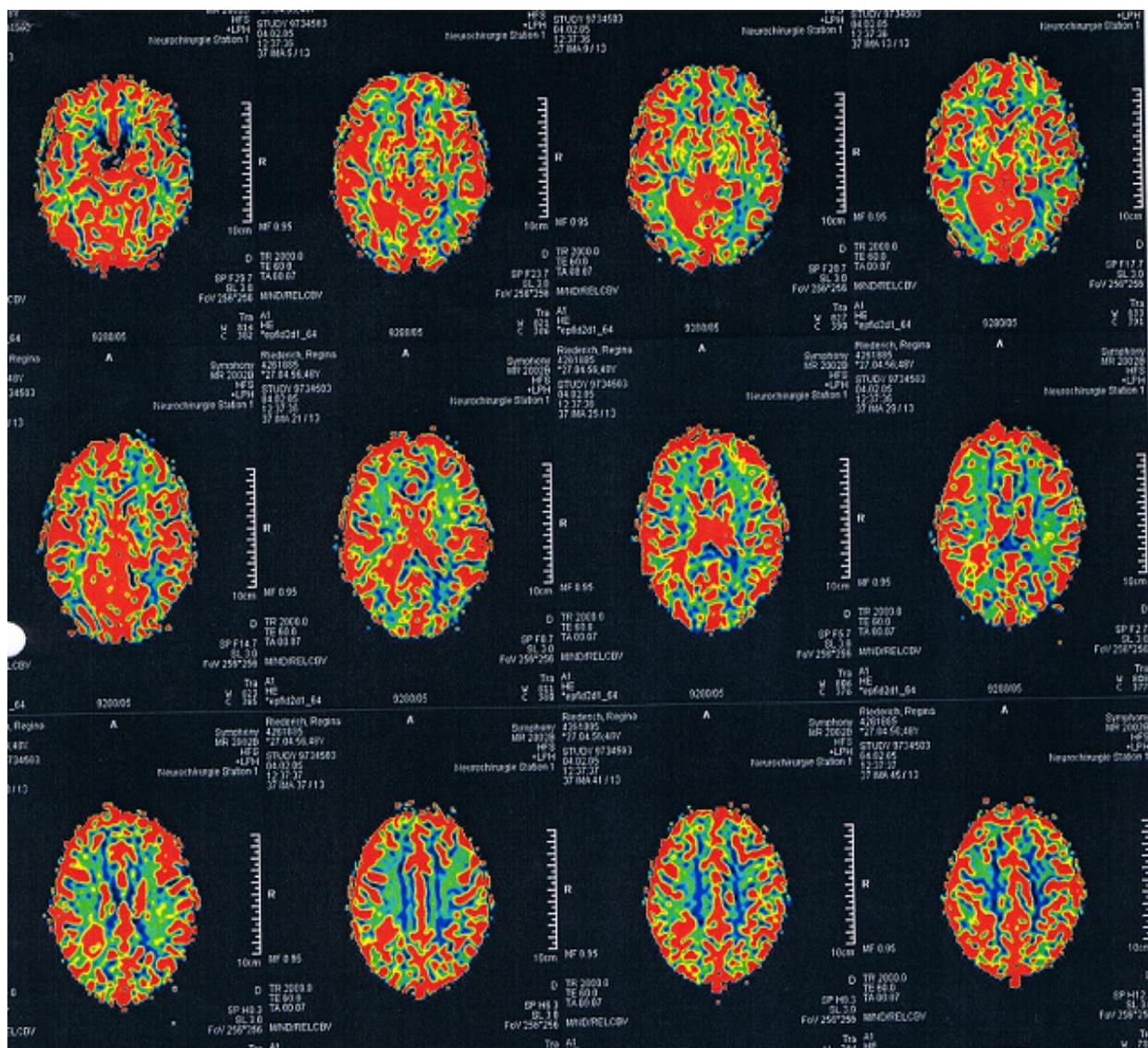


Abbildung 16: Perfusionsgewichtete MRT-Maps des in Abb.3 bis 5 dargestellten Tumors in verschiedenen Ebenen (rot dargestellt sind hohe, blau niedrige Perfusionswerte)

der perfusionsgewichteten und der morphologischen Aufnahmen wurden mit DPTools© in die fusionierten Bilder die drei ROIs manuell eingezeichnet. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Perfusion und Spektroskopie zu gewährleisten, wurde die Ebene der Perfusionsmessung gewählt, in der die spektroskopische Untersuchung lokalisiert war. Die Ausgabe der Perfusionswerte in DPTools© erfolgt direkt auf der DPTools©-Oberfläche in % für CBV und ml/min/100g für CBF. Die Ergebnisse der Patienten sollten untereinander vergleichbar sein. Außerdem wird die Verwendung quantitativer Perfusionswerte in der Literatur bislang kontrovers diskutiert. Deshalb wurden sowohl die Perfusionswerte von Roi 1 als auch die von Roi 2 ins Verhältnis zu denen von Roi 3 gesetzt, ein Ansatz, der häufig bei Perfusionsstudien zur Anwendung kommt (135). So erhält man die dimensionslosen relativen regionalen Werte rrCBV und rrCBF. Eine Gegenüberstellung der Werte verschiedener Patienten ist damit möglich. Durch die Bildung von Quotienten ist leicht erkennbar, wie sich die Perfusionswerte von Tumor und Tumorumgebung im Vergleich zu denen von gesundem Gewebe verhalten.

Die spektroskopische Untersuchung wurde nach dem oben genannten Protokoll aufgezeichnet. Um aus den Spektroskopie-Rohdaten für jedes Voxel der Metabolitenkarte das Spektrum mit den Konzentrationen der Metaboliten zu erhalten, musste jedes einzelne Voxel manuell nachbearbeitet werden. Hierzu wurde die MRT-Software Syngo© genutzt. Ein Beispiel einer Karte der Spektroskopischen Bildgebung ist Abbildung 17 zu entnehmen, Abbildung 18 zeigt ein Einzelspektrum aus Roi 1 eines untersuchten Tumors. Zu detaillierten Informationen bezüglich der Nachbearbeitung von Spektroskopie-Rohdaten sei an dieser Stelle auf die einschlägige Literatur verwiesen (70). Voxel mit fehlerhaften Spektren (Knochenartefakte, Nekrosespektren u.a.) wurden nicht in die Analyse einbezogen. Die Kriterien für einen Ausschluss waren zu Beginn der Studie festgelegt worden: Nekrosespektren, fehlerhafte Spektren sowie im Ventrikelsystem oder über der Kalotte lokalisierte Voxel wurden nicht verwendet. Die Konzentrationen der Einzelmetaboliten und die Metabolitenverhältnisse konnten dann entweder farbcodiert oder in Zahlen oder als eine Kombination aus Farbkarte und Werten dargestellt werden. Die Metabolitenkarten wurden mit den morphologischen Bildern überlagert, um später die genaue Lokalisation jedes Voxels reproduzieren zu können.

Während bei der ROI-Analyse vergleichsweise große Bereiche des Gehirns - die ROIs - auf das Verhalten von Durchblutung und Stoffwechsel hin untersucht werden, werden in der **Pixel-für-Pixel-Analyse** bedeutend kleinere Einheiten - die Pixel - betrachtet. Der Begriff

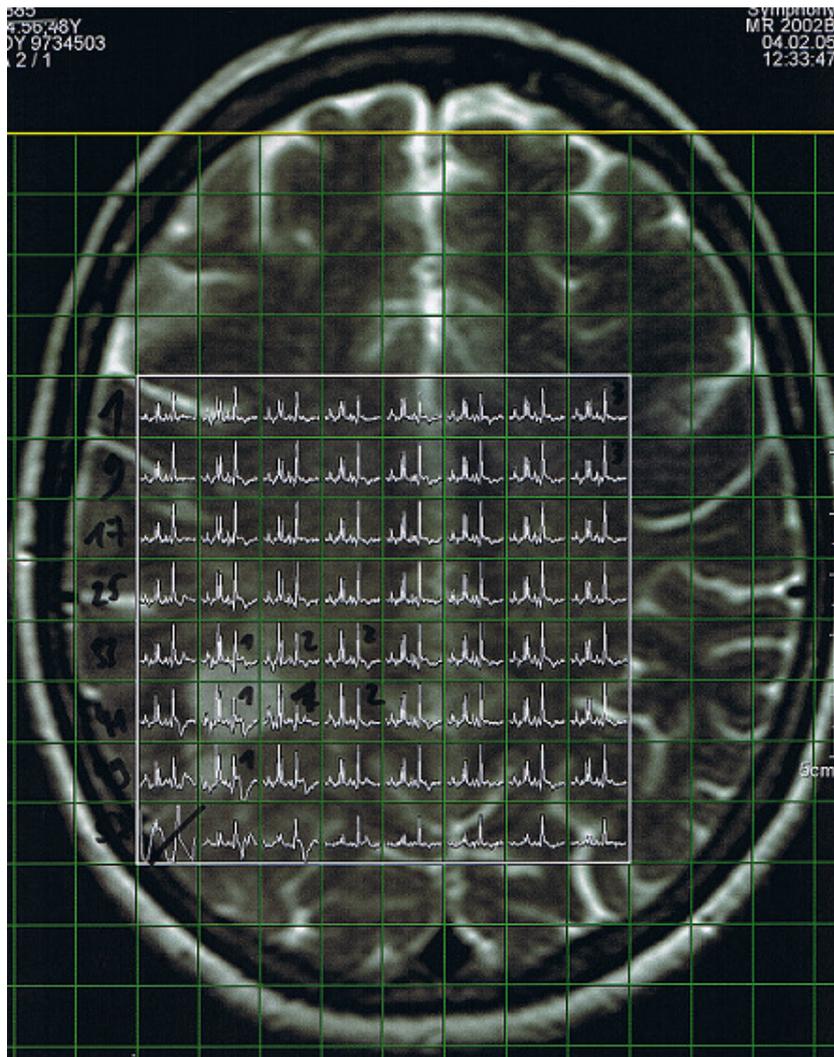


Abbildung 17: Aus Einzelspektren zusammengesetzte Karte der Spektroskopischen Bildgebung

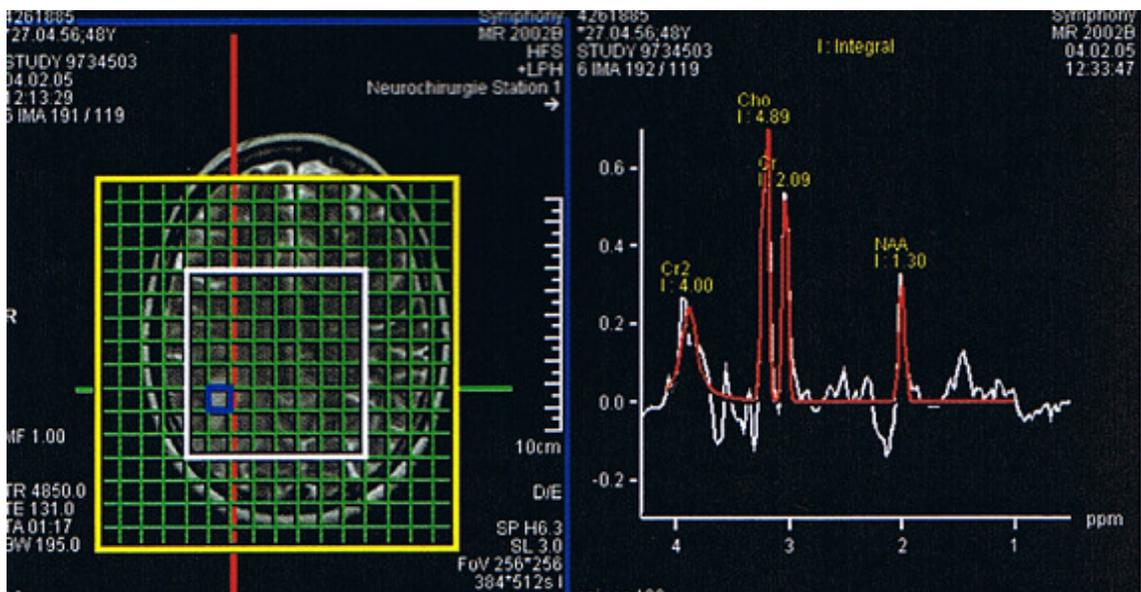


Abbildung 18: Beispiel für ein Spektrum aus Roi 1 ('Tumor') des in Abb. 3 bis 5 dargestellten Tumors (das blaue Quadrat markiert die Position des Spektrums innerhalb der CSI-Matrix)

‘Pixel’ kommt aus dem Englischen und bedeutet Bild(schirm)punkt. Bei der vorliegenden Arbeit werden damit die benachbarten Volumeneinheiten der Matrix des Chemical-Shift-Imagings bezeichnet, wobei besser von Voxeln, also von Volumenelementen gesprochen werden sollte, da es sich um eine dreidimensionale Untersuchung handelt. Da jedoch im klinischen Gebrauch der Begriff ‘Pixel’ gängig ist, wird diese Bezeichnung beibehalten. Die Größe der untersuchten Einzel-Volumenelemente (Pixel) beträgt in dieser Studie 1 cm^3 . Ihre Anzahl variiert bei den verschiedenen Patienten in Abhängigkeit von der gewählten Größe der Matrix der Spektroskopischen Bildgebung. Im Gegensatz zur ROI-Analyse findet der Vergleich der beiden MR-Verfahren Perfusion und Spektroskopie also nicht für große, durch den Untersucher festgelegte Areale (ROIs) statt, sondern die Werte der MR-Perfusion und -Spektroskopie werden für jedes Pixel gesondert gemessen und auf einen Zusammenhang hin untersucht. Die Perfusions- und Spektroskopiewerte werden für jeden Patienten Punkt-für-Punkt miteinander korreliert. Ziel der im Vergleich zur ROI-Analyse viel höheren räumlichen Auflösung ist es, lokale Unterschiede des Tumorwachstums besser zu erfassen und die Ergebnisse von Perfusions- und Spektroskopischer Bildgebung an verschiedenen Punkten des Hirngewebes miteinander zu vergleichen. Zu diesem Zweck wurden die einzelnen Pixel eines jeden Patienten nummeriert, um später die Perfusions- und Spektroskopiewerte ihrem Ort korrekt zuordnen zu können.

Bisher existiert keine Software zur Nachbearbeitung von MRT-Datensätzen, welche die automatische Bestimmung der Perfusionswerte für jedes einzelne Voxel ermöglicht. Deshalb musste die Messung manuell durchgeführt werden. Dazu wurde die Matrix der Spektroskopischen Bildgebung an der MR-Workstation in die Ebene der Perfusions-Maps (CBV, CBF) übertragen, in der die Matrix aufgenommen worden war. Dann mussten mit der Software der MR-Workstation die Grenzen jedes einzelnen Pixels der Multivoxel-Spektroskopie manuell umrandet werden. Die Ausgabe von CBV und CBF für jedes Pixel erfolgte direkt auf dem Bildschirm der Workstation. Zusätzlich wurde bei jedem Patienten eine Messung von CBV und CBF in kontralateral zum Tumor gelegener gesunder weißer Substanz durchgeführt, um für jeden Patienten eine interne Referenz zur Verfügung zu haben.

Die Konzentrationen der Einzelmetaboliten in jedem Pixel wurden aus den bereits für die ROI-Analyse erstellten CSI-Maps entnommen. Aus den Einzelmetaboliten wurden dann mit der Datenanalyse-Software SPSS (Version 11.5) - nach Patienten getrennt - für jedes Voxel die verschiedenen Metabolitenverhältnisse berechnet: Cho/Cr, Cho/NAA, NAA/Cr. Patientenweise wurde eine SPSS-Tabelle mit den Werten folgender Parameter für jedes Pixel angelegt: Die Perfusionswerte CBV und CBF, die Konzentrationen der Einzelmetaboliten

Cho, Cr und NAA und die Metabolitenverhältnisse Cho/Cr, Cho/NAA und NAA/Cr. Neben den Ergebnissen der Perfusionsmessung und der MR-Spektroskopie wurde im Falle des Ausschlusses eines Voxels aus der Analyse festgehalten, aus welchem Grund der Ausschluss erfolgte. Die Kriterien für einen Ausschluss sind die, die bereits in der ROI-Analyse galten: Nekrosespektrum, fehlerhaftes Spektrum, Lage in Ventrikel oder Kalotte. Ein Problem trat dabei jedoch auf: In bestimmten Bereichen des ZNS - insbesondere im Kortex - besteht eine physiologische Hyperperfusion, die nicht Ausdruck einer neoplastischen Aktivität ist. Bei Vorversuchen an verschiedenen Patienten war aufgefallen, dass die hohen Perfusionswerte in diesen Bereichen stark den Zusammenhang zwischen Perfusions- und Spektroskopiewerten beeinflussen. Regelmäßig fanden sich die Maxima der Perfusionswerte in weit vom Tumor entfernten Pixeln, auch wenn der Tumor selbst hyperperfundiert war. In der Spektroskopie gab es dagegen keinen Hinweis auf ein malignes Geschehen in diesen Arealen. Bei der Überlagerung des Rasters der Spektroskopischen Bildgebung mit den morphologischen Bildern der gleichen Ebene wurde deutlich, dass die in den tumorfernen Pixeln bestehende Hyperperfusion auf deren Lokalisation im Kortex und selten auch auf Artefakte zurückzuführen war.

Da zu diesem Zeitpunkt keine Literatur vorlag, in der ein vergleichbarer Ansatz der Punkt-für-Punkt-Korrelation von Perfusions- und Spektroskopischer Bildgebung beschrieben wird, wurde ein eigener Lösungsansatz für die beschriebene Problematik gewählt: Für jeden Patienten wurde eine Fusion vom Raster der Spektroskopischen Bildgebung mit den morphologischen Bildern und den Perfusions-Maps der gleichen Ebene vorgenommen. So konnte jedem Pixel seine exakte Lage im Gehirn (Tumor, Tumorödem, Nekrose, weiße Substanz, graue Substanz, Ventrikelsystem, Kalotte) zugeordnet werden. Pixel, die in grauer Substanz lokalisiert und damit hyperperfundiert waren, konnten so ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen werden.

3.3 Statistisches Vorgehen

Für die **ROI-Analyse** wurde für jeden Patienten der Mittelwert eines jeden Metaboliten (Cho,Cr,NAA) aus den Einzelkonzentrationen der im jeweiligen ROI lokalisierten Pixel gebildet. Dann wurden diese Mittelwerte von Roi 1 und Roi 2 (Cho1, Cr1, NAA1, Cho2, Cr2, NAA2) ins Verhältnis gesetzt zur Konzentration des jeweiligen Metaboliten in gesunder weißer Substanz. Die gebildeten Quotienten sind dimensionslos und können so zum direkten

Vergleich zwischen verschiedenen Patienten herangezogen werden. Neben den Konzentrationen der Einzelmetaboliten in den ROIs waren auch bestimmte Metabolitenverhältnisse Gegenstand der Untersuchung. Für deren Berechnung wurden die Mittelwerte der Einzelmetaboliten in jedem ROI ins Verhältnis zueinander gesetzt (Cho/Cr1, Cho/NAA1, NAA/Cr1, Cho/Cr2, Cho/NAA2, NAA/Cr2). Auch hier wurde anschließend die Division der Metabolitenverhältnisse von Roi 1 und Roi 2 durch die Werte eines in gesunder weißer Substanz gelegenen Pixels vorgenommen. Durch den Divisionsvorgang erhält man die relativen regionalen Werte der Metabolitenkonzentrationen (rrCho1, rrCr1, rrNAA1, rrCho/Cr1, rrCho/NAA1, rrNAA/Cr1, rrCho2, rrCr2, rrNAA2, rrCho/Cr2, rrCho/NAA2, rrNAA/Cr2). Wie die Spektroskopiewerte wurden auch die Perfusionswerte von Roi 1 und 2 zu denen gesunder weißer Substanz ins Verhältnis gesetzt. Das Ziel dabei war die Vergleichbarkeit der Werte verschiedener Patienten und der Ausgleich individueller Unterschiede der zerebralen Perfusion. Man erhält für Roi 1 rrCBV1 und rrCBF1 und für Roi 2 rrCBV2 und rrCBF2.

Die Messergebnisse der einzelnen Patienten wurden zur weiteren Datenverarbeitung in eine SPSS-Tabelle übertragen. Für jeden Patienten waren das: Für Roi 1, 2 und 3 rCho, rCr, rNAA, rCho/Cr, rCho/NAA, rNAA/Cr, rCBV, rCBF. Für Roi 1 (Tumor) und Roi 2 (Tumorödem) ergeben sich durch die Bildung der Verhältnisse zu gesunder weißer Substanz (Roi 3) außerdem jeweils: rrCho, rrCr, rrNAA, rrCho/Cr, rrCho/NAA, rrNAA/Cr, rrCBV, rrCBF. Mit SPSS wurde die Ausprägung der Perfusions- und Spektroskopiewerte in den beiden Zonen Tumor und Tumorödem untersucht. In einem ersten Schritt wurden die Ergebnisse für alle Tumoren zusammen, in einem zweiten dann geordnet nach Tumorgruppen getrennt, betrachtet.

Um die **Pixel-für-Pixel-Analyse** durchführen zu können, wurden in einer für jeden Patienten einzeln angelegten SPSS-Übersicht die gemessenen Perfusions- und Spektroskopiewerte dem entsprechenden Pixel zugeordnet: CBV, CBF, Cho, Cr, NAA. Aus diesen Einzelmetaboliten wurden dann für jedes Pixel die Relationen Cho/Cr, Cho/NAA und NAA/Cr gebildet. Damit auch für die Punkt-für-Punkt-Analyse relative Perfusionswerte zur Verfügung standen, wurden für jedes Pixel die Werte von CBV bzw. CBF für Roi 1 und Roi 2 durch die Werte gesunder weißer Substanz dividiert. Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen der lokalen Ausprägung der Perfusionswerte und der Spektroskopiewerte besteht, erfolgte dann mit SPSS für die verschiedenen Kombinationen von Perfusions- und Spektroskopiewerten eine Korrelationsanalyse. rCBV wurde korreliert mit Cho, Cr, NAA, Cho/Cr, Cho/NAA und NAA/Cr, rCBF ebenfalls mit Cho, Cr, NAA, Cho/Cr, Cho/NAA und NAA/Cr. Unter

Ausschluss der fehlerhaften oder physiologischerweise hyperperfundierten Pixel wurde auf eine Korrelation der Wertepaare getestet. Da es sich nicht um normalverteilte Variablen handelt, diente der Korrelationskoeffizient Kendall-Tau-b zur Bestimmung der Korrelationen. Um die Aussagekraft der ermittelten Korrelationen überprüfen zu können, wurde zusätzlich auf zweiseitige Signifikanz der Korrelationen getestet. Für jeden Patienten und jede der möglichen Kombinationen von Perfusions- und Spektroskopiewerten wurden berechnet:

- der Korrelationskoeffizient Kendall-Tau-b als Ausdruck der Stärke und Art des Zusammenhanges,
- die Signifikanz der ermittelten Korrelation als Maß einer Zufälligkeit des festgestellten Zusammenhanges und
- das Signifikanzniveau als Orientierung dafür, wie wahrscheinlich der bestimmte Zusammenhang nicht zufällig, sondern gesetzmäßig ist (Irrtumswahrscheinlichkeit).

Da die Ergebnisse von MR-Spektroskopie verschiedener Individuen untereinander vergleichbar sind und die individuellen Unterschiede der Perfusion durch die Bildung relativer Werte eliminiert werden, konnten die Analyseergebnisse für alle Patienten nun in einer SPSS-Übersicht zusammengefasst werden. Die Untersuchung der verschiedenen Korrelationen fand unter mehreren Gesichtspunkten statt. Zuerst wurden alle Fälle betrachtet. Ein zweiter Ansatz bezog ebenfalls alle Fälle ein; allerdings wurden die Ergebnisse nach dem Grading (Tumorgruppen) geordnet. Danach wurden ausschließlich die Fälle untersucht, bei denen ein auf 0,01- oder 0,05-Niveau signifikanter Zusammenhang festgestellt worden war. Diese Einschränkung galt auch für den vierten Schritt, bei dem zusätzlich eine Ordnung der Ergebnisse zusätzlich nach Tumorgruppen erfolgte.

Für die Planung von Biopsien, Operationen, Bestrahlungen und anderen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sind insbesondere die Areale der 'höchsten' Malignität von Interesse. Es wurde deshalb zusätzlich zur Testung auf signifikante Korrelation untersucht, ob die Pixel-für-Pixel-Analyse bei der Erkennung dieser Areale hilfreich sein kann. Dazu wurde überprüft, ob die Lokalisationen der maximalen Werte für CBV und CBF mit der Lokalisation der am stärksten tumorverdächtigen Werte des Chemical-Shift-Imagings (maximales Cho, Cho/Cr und Cho/NAA; minimales NAA und NAA/Cr) übereinstimmen oder ob die tumorverdächtigen Werte der beiden MRT-Verfahren zumindest in benachbarten Pixeln lokalisiert sind.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der ROI-Analyse

Die Ergebnisse der Untersuchung sind vielfältig und können zum Teil verwirrend sein. Daher werden im Folgenden und im Anhang die Ergebnisse der ROI-Analyse und der Pixel-für-Pixel-Analyse graphisch dargestellt. Wesentliche Erkenntnisse werden außerdem in verbaler Form dargestellt, um dem Leser das Verständnis und die Interpretation der vielen Daten zu vereinfachen.

Die Perfusionswerte im Bereich des Tumors (Roi 1) sind - betrachtet man alle untersuchten Tumoren zusammen – deutlich erhöht im Vergleich zur gesunden weißen Substanz (Abb.19). Im Mittel beträgt das zerebrale Blutvolumen CBV in diesem Bereich mehr als das Dreifache, der zerebrale Blutfluss CBF sogar das Vierfache der in der Referenzsubstanz gemessenen Werte. Allerdings haben beide Parameter eine große Streuung. In einigen Fällen zeigt sich sogar eine Hypoperfusion von Roi 1 (relatives Minimum < 1). Auch die Perfusion des Tumorödems (Roi 2) ist im Mittel gegenüber der Referenzzone deutlich erhöht (Tab.6). Im

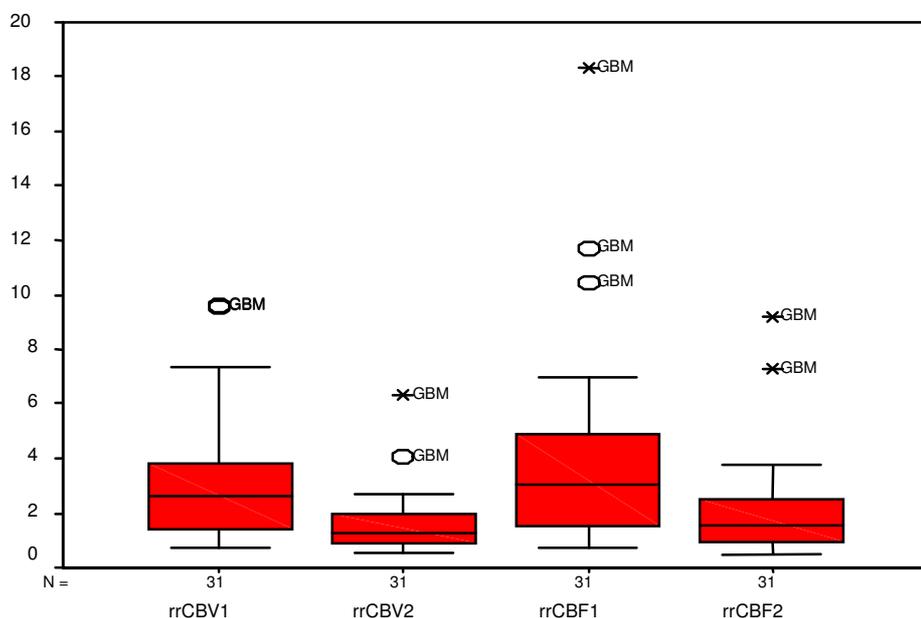


Abbildung 19: rrCBV und rrCBF von Tumor (Roi 1) und Tumorödem (Roi 2) für alle Tumoren zusammen

Extremfall existiert sogar ein bis auf das 6,3-fache erhöhtes rCBV und ein bis auf das 9,2-fache erhöhter rCBF im Tumorödem. Diese Tendenz zeigt sich auch, wenn man die Perfusionswerte nach Tumorgruppen geordnet betrachtet (Abb.20). Bei den Grad-4-Tumoren

Statistiken

		RRCBV1	RRCBV2	RRCBF1	RRCBF2
N	Gültig	31	31	31	31
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert		3,1601	1,6304	4,0680	2,0835
Median		2,6440	1,2560	3,0320	1,5690
Standardabweichung		2,40817	1,16343	3,79478	1,87543
Varianz		5,79927	1,35356	14,40038	3,51724
Spannweite		8,91	5,76	17,64	8,70
Minimum		,71	,54	,70	,50
Maximum		9,62	6,30	18,34	9,20
Perzentile	25	1,3740	,8740	1,5410	,9280
	50	2,6440	1,2560	3,0320	1,5690
	75	3,8130	1,9700	5,0360	2,5540

Tabelle 6: rrCBV und rrCBF von Tumor (Roi 1) und Tumorödeme (Roi 2) für alle Tumoren zusammen

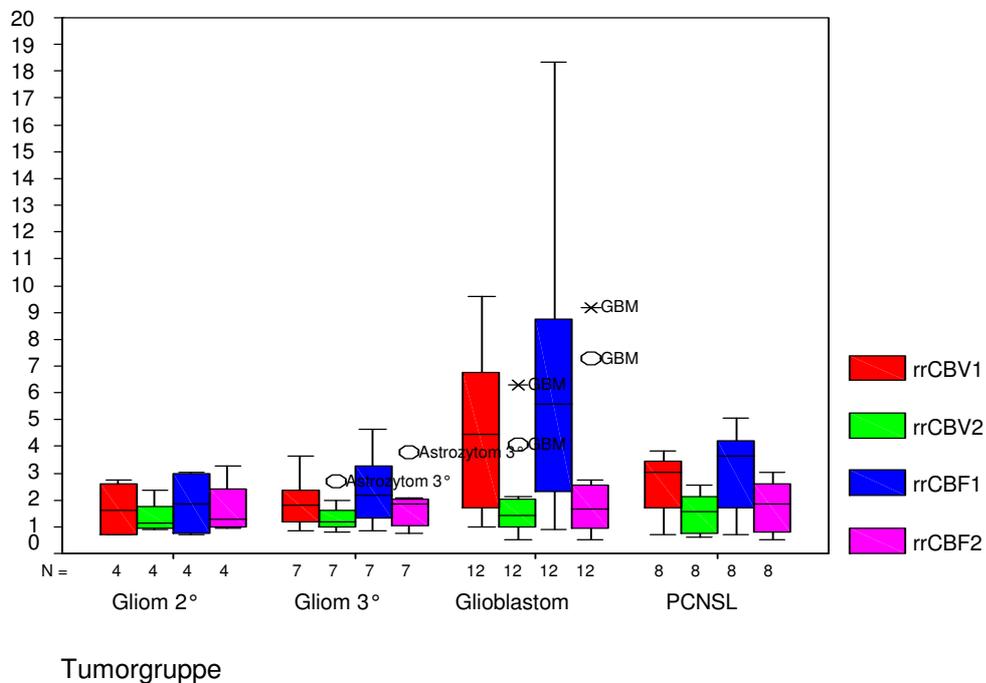


Abbildung 20: rrCBV und rrCBF von Tumor (Roi 1) und Tumorödeme (Roi 2) nach Tumorguppen

ist dabei der Unterschied zwischen der Perfusion des eigentlichen Tumors und der des Tumorödems deutlicher ausgeprägt als bei den Gliomen zweiten und dritten Grades (Tab.8). Bei allen Tumorguppen sind Roi 1 und Roi 2 im Mittel hyperperfundierte, wenn man ihre Durchblutung mit der Durchblutung von gesunder weißer Substanz vergleicht. Wieder wird - besonders bei den höhergradigen Tumoren – die große Spannweite zwischen minimalen und maximalen Perfusionswerten deutlich. Und in jeder untersuchten Tumorgruppe gibt es Fälle einer Hypoperfusion von Tumor und Tumorödeme. Verglichen mit der Ausprägung der Perfusionswerte sind die Unterschiede der Konzentrationen der Einzelmetaboliten zwischen

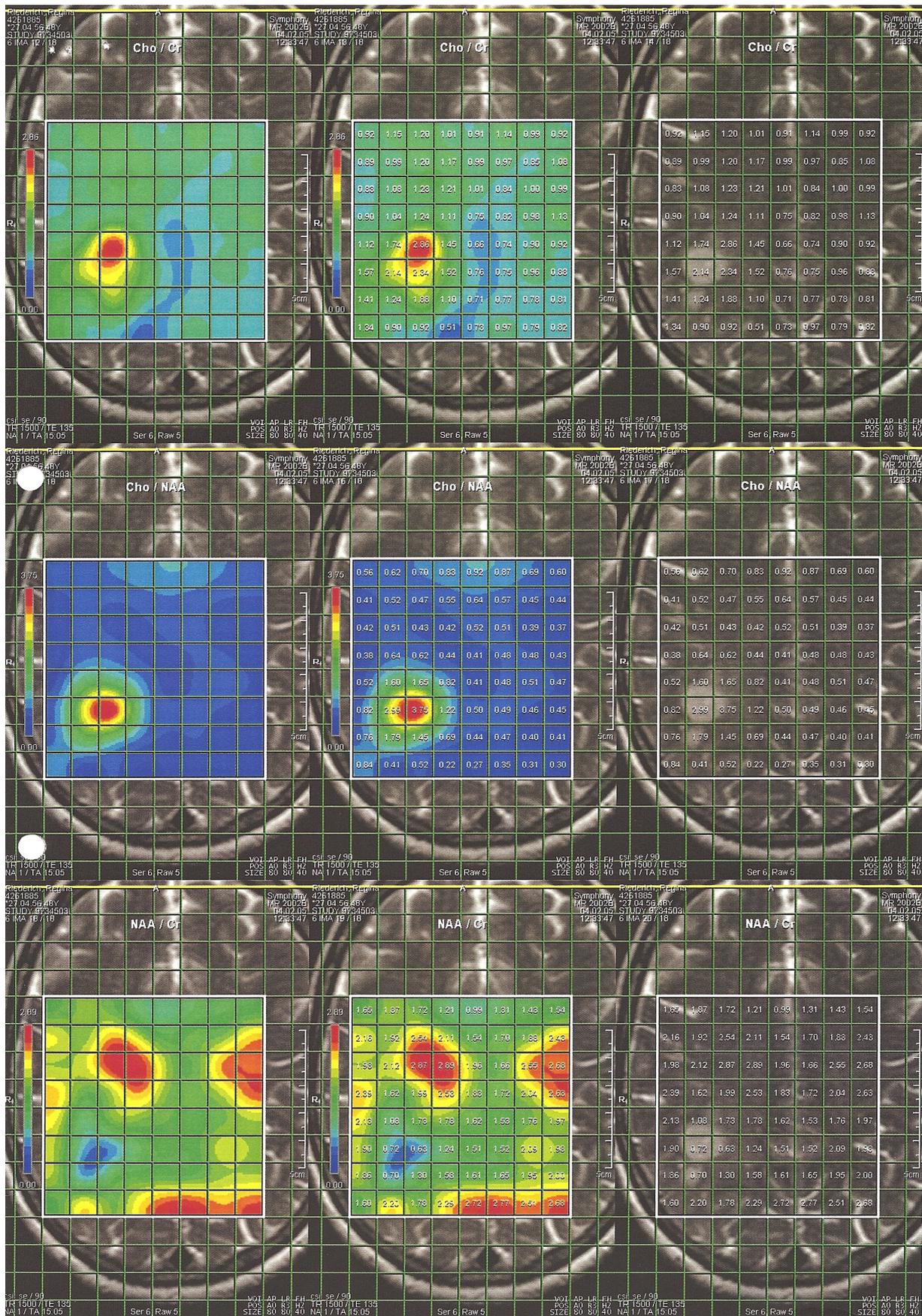


Abbildung 21: Karten der Metabolitenverhältnisse

Tumor und Tumorödem nicht so groß (Abb.22). Die Konzentration von Cholin ist im Mittel in beiden ROIs kleiner als in Roi 3 und in Roi 1 kleiner als in Roi 2. Die relative Kreatin-Konzentration scheint dagegen kaum abhängig davon zu sein, ob im Tumor oder im Tumorödem gemessen wird. Allerdings ist Kreatin in beiden ROIs im Mittel etwas höher konzentriert als in gesunder weißer Substanz. Erstaunlicherweise ist die relative Konzentration des Proliferationsmarkers Cholin bei den Gliomen vom Grad 2 und 3 im Tumor und in der Tumorumgebung stärker erhöht als bei den Glioblastomen. Auch die

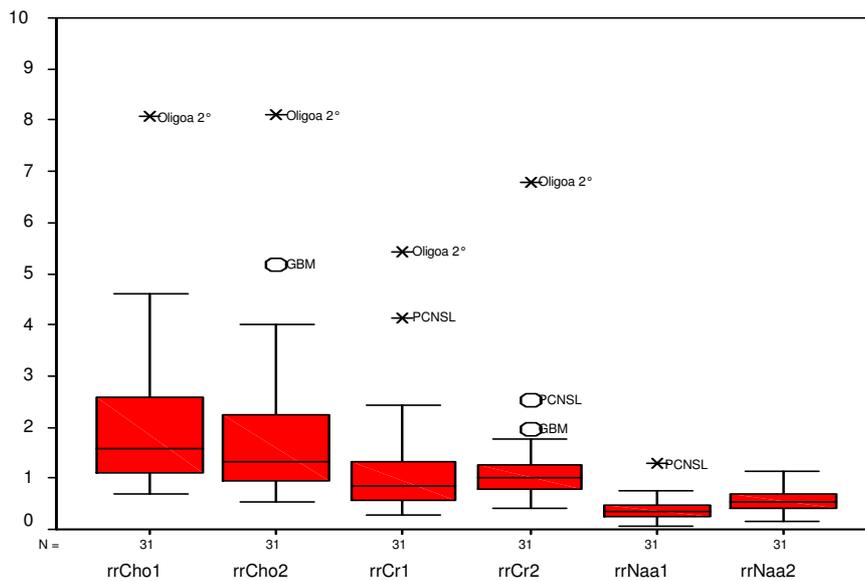


Abbildung 22: Konzentration der Einzelmetaboliten im Tumor (Roi 1) und Tumorödem (Roi 2) für alle Tumoren zusammen

Statistiken

		RRCHO1	RRCHO2	RRCR1	RRCR2	RRNAA1	RRNAA2
N	Gültig	31	31	31	31	31	31
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		2,1533	1,9120	1,1917	1,2426	,3840	,5629
Median		1,5930	1,3170	,8550	,9980	,3480	,5360
Standardabweichung		1,60576	1,60624	1,08275	1,12510	,23521	,23766
Varianz		2,57848	2,58002	1,17236	1,26584	,05532	,05648
Spannweite		7,39	7,54	5,16	6,40	1,21	,97
Minimum		,68	,55	,28	,40	,07	,16
Maximum		8,07	8,10	5,43	6,80	1,28	1,13
Perzentile	25	1,0730	,9380	,5650	,7860	,2380	,3840
	50	1,5930	1,3170	,8550	,9980	,3480	,5360
	75	2,6780	2,3320	1,3410	1,2860	,4940	,7150

Tabelle 7: Konzentration der Einzelmetaboliten in Tumor (Roi 1) und Tumorödem (Roi 2) für alle Tumoren zusammen

Statistiken

TUMORGRU			RRCBV1	RRCBV2	RRCBF1	RRCBF2	
Gliome 2°	N	Gültig	4	4	4	4	
		Fehlend	0	0	0	0	
		Mittelwert	1,6705	1,3678	1,8615	1,6903	
		Median	1,6085	1,1115	1,8560	1,2775	
		Standardabweichung	1,10604	,66231	1,29987	1,07176	
		Varianz	1,22333	,43865	1,68967	1,14868	
		Spannweite	2,04	1,44	2,33	2,28	
		Minimum	,71	,90	,70	,96	
		Maximum	2,75	2,35	3,03	3,24	
		Perzentile	25	,7145	,9345	,7192	,9695
			50	1,6085	1,1115	1,8560	1,2775
	75		2,6885	2,0573	3,0092	2,8238	
Gliome 3°	N	Gültig	7	7	7	7	
		Fehlend	0	0	0	0	
		Mittelwert	1,9117	1,4000	2,3954	1,7813	
		Median	1,7740	1,1960	2,1650	1,8580	
		Standardabweichung	,98953	,68487	1,48943	1,02016	
		Varianz	,97917	,46904	2,21840	1,04073	
		Spannweite	2,77	1,90	3,76	3,00	
		Minimum	,86	,78	,85	,77	
		Maximum	3,63	2,68	4,61	3,77	
		Perzentile	25	,8730	,8440	1,0200	,9280
			50	1,7740	1,1960	2,1650	1,8580
	75		2,6440	1,9700	4,2410	2,0870	
GBM	N	Gültig	12	12	12	12	
		Fehlend	0	0	0	0	
		Mittelwert	4,7507	1,9339	6,4288	2,6118	
		Median	4,4635	1,4050	5,5880	1,6525	
		Standardabweichung	3,06338	1,66468	5,07431	2,75136	
		Varianz	9,38429	2,77116	25,74862	7,57000	
		Spannweite	8,62	5,76	17,43	8,67	
		Minimum	1,00	,54	,91	,53	
		Maximum	9,62	6,30	18,34	9,20	
		Perzentile	25	1,5355	,8503	1,9828	,8280
			50	4,4635	1,4050	5,5880	1,6525
	75		7,0755	2,0873	9,5803	2,6475	
PCNSL	N	Gültig	8	8	8	8	
		Fehlend	0	0	0	0	
		Mittelwert	2,6115	1,5081	3,0938	1,7523	
		Median	3,0085	1,5405	3,6370	1,8550	
		Standardabweichung	1,11192	,76730	1,55237	1,00509	
		Varianz	1,23637	,58875	2,40986	1,01021	
		Spannweite	3,10	1,93	4,34	2,53	
		Minimum	,72	,60	,70	,50	
		Maximum	3,81	2,53	5,04	3,03	
		Perzentile	25	1,5903	,7255	1,6110	,7410
			50	3,0085	1,5405	3,6370	1,8550
	75		3,5625	2,2965	4,3903	2,6230	

Tabelle 8: rrCBV und rrCBF von Tumor (Roi 1) und Tumorödem (Roi 2) nach Tumorgruppen

stärkste Reduktion des relativen Mittelwertes von NAA findet sich in Roi 1 der *niedriggradigen* Tumoren (Tab.9, Abb.23).

Neben der Konzentration der Einzelmetaboliten wurde auch die Ausprägung der Metabolitenkonzentrationen in den verschiedenen ROIs untersucht. Abbildung 21 zeigt die Metabolitenverhältnisse im Tumor und der Tumorumgebung an einem Beispiel. Das Metabolitenverhältnis Cho/NAA weist im Mittel die deutlichsten Konzentrationsunterschiede zwischen Roi 1 und 2 einerseits und der Referenzsubstanz andererseits auf (Abb.24 bis 27, Tab.10). Keiner der Einzelmetaboliten hat derartig große Konzentrationsunterschiede zwischen den verschiedenen ROIs. Nicht so geeignet zur Abgrenzung der verschiedenen ROIs wie Cho/NAA sind die Verhältnisse Cho/Cr und NAA/Cr. Niedrige Werte von NAA/Cr sind insbesondere in Roi 1 nachweisbar, doch auch im Tumorödem ist das Verhältnis im Vergleich zu gesunder Referenzsubstanz meist niedriger (Abb.27). Während die Perfusionswerte bei den *hochgradigen* Tumoren (Glioblastome und PCNSL) im Bereich des Tumors in einem stärkeren Maße erhöht waren als bei den Gliomen zweiten und dritten

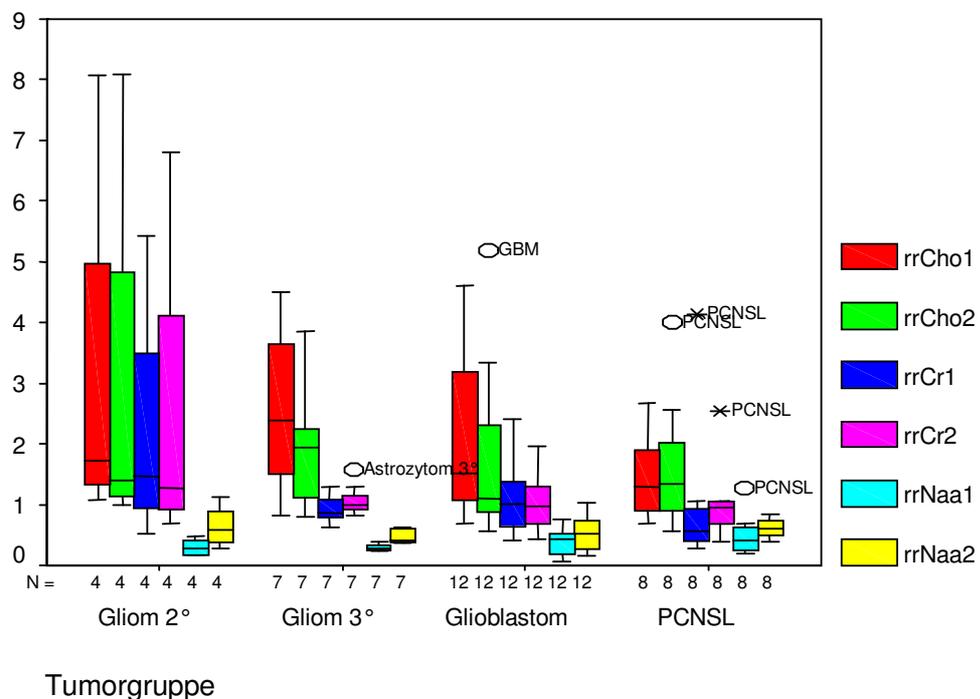


Abbildung 23: Einzelmetaboliten von Tumor (Roi 1) und Tumorödem (Roi 2) nach Tumorgruppen

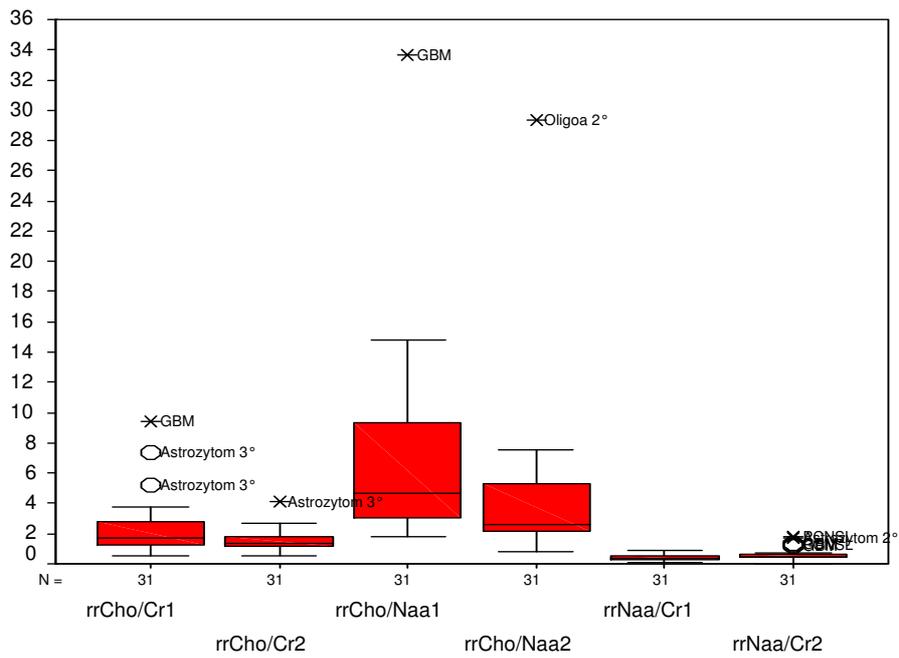


Abbildung 24: Metabolitenverhältnisse im Tumor (Roi 1) und Tumorödem (Roi 2) für alle Tumoren zusammen

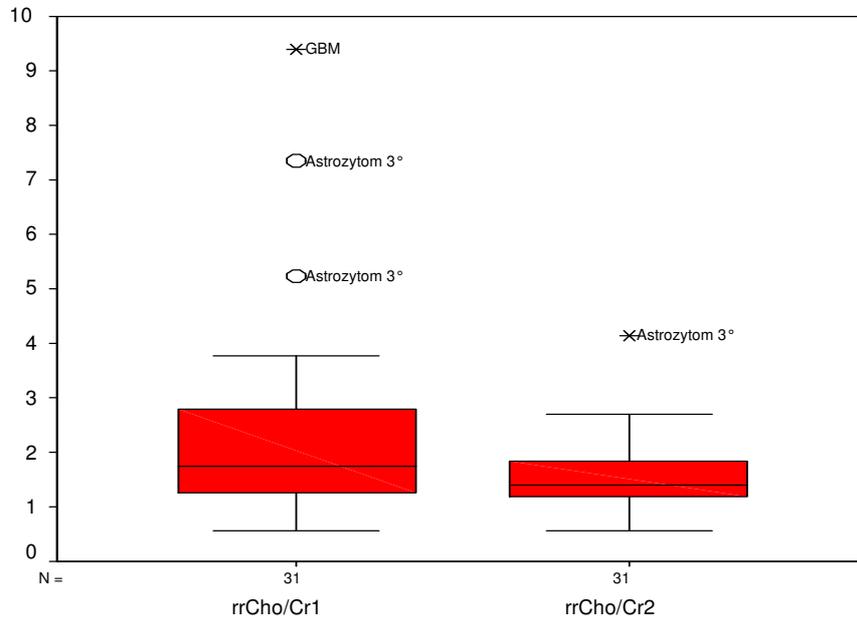


Abbildung 25: Das Metabolitenverhältnis rrCho/Cr im Tumor (Roi 1) und Tumorödem (Roi 2) für alle Tumoren zusammen

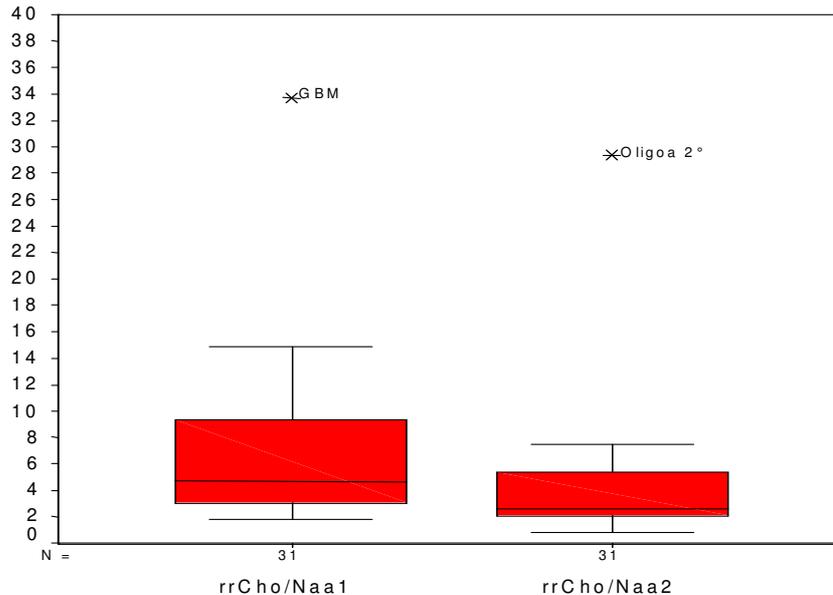


Abbildung 26: Das Metabolitenverhältnis rrCho/NAA im Tumor (Roi 1) und Tumorödem (Roi 2) für alle Tumoren zusammen

Grades, ist bei der mittleren relativen Konzentration von Cho/NAA ein entgegengesetztes Verhalten zu beobachten. Hier sind die Werte der zweit- und drittgradigen Gliome in Roi 1 im Mittel auf mehr als das 8fache der Werte der Referenzsubstanz erhöht, und auch in Roi 2 werden hier im Mittel höhere Werte erreicht als bei den Glioblastomen (Abb.26, Tab.11). Die Lymphome zeigen ebenfalls eine Erhöhung von rrCho/NAA in den beiden ROIs, diese ist aber wie bei den Glioblastomen viel geringer ausgeprägt als bei den Gliomen zweiten und dritten Grades. Bei allen Tumorgruppen ist das Verhältnis Cho/Cr im Mittel in Roi 1 und Roi 2 größer als in der Referenzsubstanz. Im Tumorbereich sind hierbei höhere Werte feststellbar als in der Zone des Tumorödems. Die Abweichung bezogen auf gesunde weiße Substanz ist aber in keinem Fall so stark ausgeprägt wie beim Verhältnis Cho/NAA (Tab.10). Kleine Werte von rrNAA/Cr finden sich bei allen Tumorgruppen in Roi 1. Die mittleren Werte von rrNAA/Cr in Roi 2 sind ebenfalls in allen Gruppen niedriger, allerdings nicht in dem Maße wie in Roi 1. Dass die Perfusionswerte verglichen mit den Einzelmetaboliten und den Metabolitenverhältnissen der MR-Spektroskopie die Parameter mit den größten Unterschieden zwischen Tumor und Tumorödem sind - alle Tumoren zusammen betrachtet -, zeigen Abb.1A bis 3A und Tab.1A bis 3A des Anhangs.

In den Parametern der Spektroskopie sind die Unterschiede zwischen den beiden Zonen so ausgeprägt wie in den Perfusionswerten nur beim Verhältnis Cho/NAA. In der nach Tumorgruppen geordneten Darstellung der Relationen der Messwerte von Roi 1 zu denen von

Roi 2 (Abb.29 bis 32, Tab.11, Tab.4A bis 6A) wird ersichtlich, dass bei den Gliomen zweiten und dritten Grades die Konzentrationen der Metabolitenverhältnisse zwischen den ROIs stärker voneinander abweichen, bei den Glioblastomen und PCNSL hingegen die Perfusionswerte. Neben der Messung der Werte der Perfusion und der Spektroskopie in Tumor und Tumorödem wurde weiterhin untersucht, ob die Lokalisation der maximalen Perfusionswerte mit der Lokalisation der am stärksten auf Malignität hinweisenden Spektroskopiewerte, also der Lokalisation der maximalen Werte von Cho, Cho/Cr und Cho/NAA bzw. der minimalen Konzentration von NAA und NAA/Cr, übereinstimmt. Eine Übersicht über die Einzelwerte jedes Patienten ist Tabelle 7A und 8A zu entnehmen. Fälle, in denen die tumorverdächtige Werte von Perfusion und/oder Spektroskopie entgegen der Erwartung nicht in Roi 1, sondern in Roi 2 lokalisiert waren, sind farbig hervorgehoben. Es zeigt sich, dass rrCBV in 87% der Fälle im Bereich des Tumors (Roi 1) größer ist als im Tumorödem (Roi 2). Die ebenfalls tumorverdächtige Erhöhung von rrCBF und Senkung von rrNAA sind zu jeweils 84% in Roi 1 lokalisiert (Tab.9A). Erstaunlicherweise liegen nur 65% der Maximalwerte des Proliferationsmarkers Cholin im Tumor, die restlichen 35% finden sich im Tumorödem. Die Lokalisation der tumortypischen Metabolitenverhältnisse stimmt in einem höheren Maße mit der morphologisch sichtbaren Lokalisation des Tumors (Roi 1) überein. Die größeren Werte des Verhältnisses Cho/NAA sind zu 81% in Roi 1 zu finden (Tab.10A).

Es wurde ebenfalls bestimmt, in welchen Fällen eine lokale Übereinstimmung der maximalen Perfusionswerte und der 'tumortypischen' Spektroskopiewerte auftrat. Für das Paar CBV-Cho/NAA gibt es die größte Übereinstimmung der Lokalisation (83,9%). Es folgen die Paare CBV-NAA und CBF-NAA mit einer lokalen Übereinstimmung von je 80,7%. Die Lokalisationen der maximalen Perfusionswerte und der anderen Einzelmetaboliten sowie der Metabolitenverhältnisse stimmen nicht so häufig überein (Tab.11A und 12A). In welchem ROI die 'tumortypischen' Perfusions- und Spektroskopiewerte bei den einzelnen Tumoren gefunden wurden, ist Tab.13A und 14A zu entnehmen. Es besteht die Tendenz zu einer stärkeren Übereinstimmung vom Ort des maximalen CBV und der malignitätsverdächtigen Metabolitenverhältnisse, während CBFmax öfter in örtlichem Zusammenhang zu den tumortypischen Werten der Einzelmetaboliten steht.

Die Abbildungen 29 bis 32 veranschaulichen, dass die größeren Unterschiede zwischen den Zonen Tumor (Roi 1) und Tumorödem (Roi 2) bei den Gliomen zweiten und dritten Grades für die Metaboliten der Spektroskopie bzw. ihre Verhältnisse existieren. Dagegen weichen bei den Tumoren vierten Grades die Perfusionswerte der beiden Zonen viel stärker voneinander

Statistiken

TUMORGRU			RRCHO1	RRCHO2	RRCR1	RRCR2	RRNA1	RRNA2	
Gliom 2°	N	Gültig	4	4	4	4	4	4	
		Fehlend	0	0	0	0	0	0	
	Mittelwert		3,1485	2,9758	2,2235	2,5092	,2943	,6433	
	Median		1,7275	1,4095	1,4685	1,2805	,2705	,5830	
	Standardabweichung		3,29465	3,42043	2,18667	2,87439	,14887	,35995	
	Varianz		10,85472	11,69933	4,78152	8,26209	,02216	,12956	
	Spannweite		6,99	7,11	4,91	6,12	,30	,85	
	Minimum		1,07	,99	,52	,68	,17	,28	
	Maximum		8,07	8,10	5,43	6,80	,47	1,13	
	Perzentile	25		1,2030	1,0598	,7383	,7978	,1688	,3355
		50		1,7275	1,4095	1,4685	1,2805	,2705	,5830
		75		6,5150	6,4580	4,4638	5,4495	,4435	1,0113
	Gliom 3°	N	Gültig	7	7	7	7	7	7
Fehlend			0	0	0	0	0	0	
Mittelwert			2,5714	1,9031	,9281	1,0731	,2923	,4827	
Median			2,3880	1,9300	,8550	,9980	,2820	,4100	
Standardabweichung			1,41371	1,04846	,22448	,26233	,05824	,11972	
Varianz			1,99858	1,09927	,05039	,06882	,00339	,01433	
Spannweite			3,69	3,07	,67	,75	,16	,27	
Minimum			,82	,79	,61	,81	,23	,36	
Maximum			4,51	3,86	1,28	1,57	,39	,63	
Perzentile		25		1,4250	,9380	,7990	,9050	,2380	,3740
		50		2,3880	1,9300	,8550	,9980	,2820	,4100
		75		4,1930	2,3320	1,1150	1,2860	,3480	,6170
GBM		N	Gültig	12	12	12	12	12	12
	Fehlend		0	0	0	0	0	0	
	Mittelwert		2,0508	1,7458	1,1173	1,0551	,3812	,5505	
	Median		1,5005	1,1020	1,0145	,9715	,4320	,5070	
	Standardabweichung		1,34538	1,38927	,59989	,47142	,20768	,29796	
	Varianz		1,81006	1,93008	,35986	,22224	,04313	,08878	
	Spannweite		3,92	4,63	2,00	1,54	,69	,87	
	Minimum		,68	,56	,42	,43	,07	,16	
	Maximum		4,61	5,18	2,42	1,97	,75	1,03	
	Perzentile	25		1,0575	,8490	,6140	,6678	,1715	,2798
		50		1,5005	1,1020	1,0145	,9715	,4320	,5070
		75		3,5218	2,5795	1,4040	1,3293	,5288	,7323
	PCNSL	N	Gültig	8	8	8	8	8	8
Fehlend			0	0	0	0	0	0	
Mittelwert			1,4435	1,6374	1,0183	1,0390	,5134	,6116	
Median			1,2825	1,3325	,5495	,9510	,4180	,6105	
Standardabweichung			,71175	1,13480	1,28249	,65020	,35321	,14712	
Varianz			,50659	1,28776	1,64478	,42276	,12476	,02164	
Spannweite			2,00	3,46	3,86	2,14	1,09	,45	
Minimum			,68	,55	,28	,40	,19	,38	
Maximum			2,68	4,01	4,13	2,53	1,28	,83	
Perzentile		25		,8358	,8443	,3930	,6085	,2522	,4903
		50		1,2825	1,3325	,5495	,9510	,4180	,6105
		75		2,1083	2,2938	,9863	1,0488	,6623	,7270

Tabelle 9: Einzelmetaboliten vom Tumor (Roi 1) und Tumorödem (Roi 2) nach Tumorgruppen

ab, als die Resultate des Chemical Shift Imagings. Auffällig ist auch hier die große Spannweite der Ergebnisse.

		Statistiken					
		RRCHOCR1	RRCHOCR2	RRCHNAA1	RRCHNAA2	RRNAACR1	RRNAACR2
N	Gültig	31	31	31	31	31	31
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		2,3200	1,5681	6,7255	4,1104	,4232	,6045
Median		1,7400	1,3890	4,6530	2,6440	,3480	,4610
Standardabweichung		1,91904	,69807	6,22130	5,05666	,23835	,40950
Varianz		3,68273	,48730	38,70460	25,56980	,05681	,16769
Spannweite		8,84	3,59	31,90	28,62	,83	1,76
Minimum		,56	,55	1,81	,77	,07	,04
Maximum		9,40	4,14	33,70	29,39	,90	1,80
Perzentile	25	1,2500	1,1710	2,8170	2,0890	,2780	,4110
	50	1,7400	1,3890	4,6530	2,6440	,3480	,4610
	75	2,8080	1,8470	9,5510	5,4920	,5790	,6760

Tabelle 10: Metabolitenverhältnisse in Tumor (Roi 1) und Tumorödem (Roi 2) für alle Tumoren zusammen

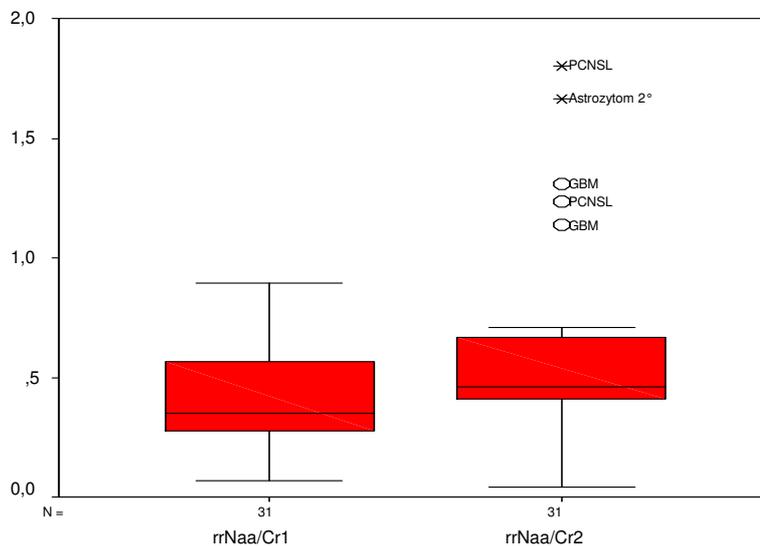


Abbildung 27: Das Metabolitenverhältnis rrNAA/Cr im Tumor (Roi 1) und Tumorödem (Roi 2) für alle Tumoren zusammen

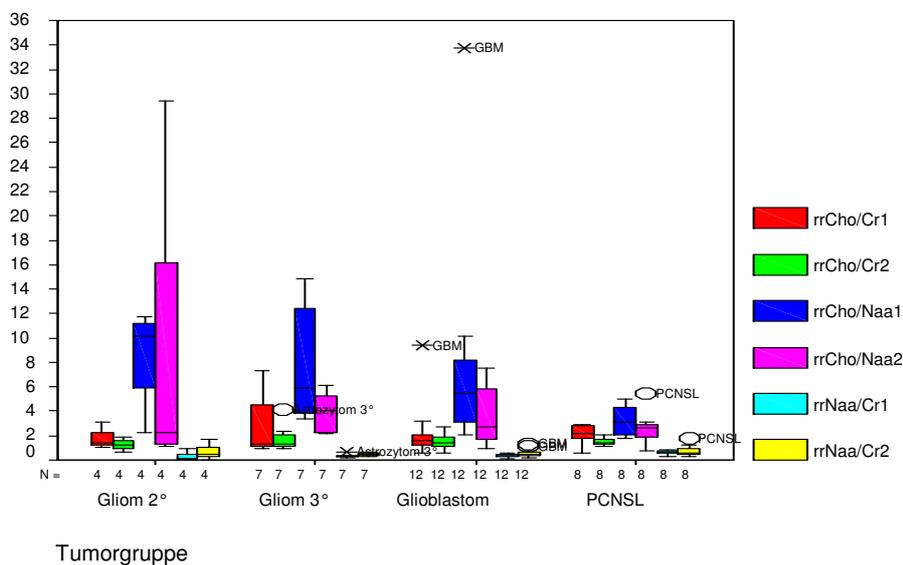


Abbildung 28: Metabolitenverhältnisse im Tumor (Roi 1) und Tumorödem (Roi 2) nach Tumorguppen

	Gliome 2°	Gliome 3°	GBM	PCNSL
rrCBV1/rrCBV2	1,25 (+0,25)	1,37 (+0,37)	3,40 (+2,40)	2,22 (+1,22)
rrCBF1/rrCBF2	1,28 (+0,28)	1,33 (+0,33)	3,84 (+2,84) *	2,52 (+1,52) *
rrCho1/rrCho2	1,16 (+0,16)	1,41 (+0,41)	1,33 (+0,33)	0,97 (- 0,03)
rrCr1/rrCr2	0,97 (- 0,03)	0,91 (- 0,09)	1,14 (+0,14)	0,80 (- 0,20)
rrNAA1/rrNAA2	0,58 (- 0,42)	0,64 (- 0,36)	0,78 (- 0,22)	0,85 (- 0,15)
(rrCho/Cr1) / (rrCho/Cr2)	1,34 (+0,34)	1,47 (+0,47)	1,40 (+0,40)	1,44 (+0,44)
(rrCho/NAA1) / (rrCho/NAA2)	3,09 (+2,09) *	2,09 (+1,09) *	2,32 (+1,32)	1,65 (+0,65)
(rrNAA/Cr1) / (rrNAA/Cr2)	0,68 (- 0,32)	0,74 (- 0,26)	0,75 (- 0,25)	1,09 (+0,09)

Tabelle 11: Verhältnisse der Perfusions- und Spektroskopiewerte vom Tumor (Roi 1) in Relation zur denen des Tumorödems (Roi 2);

* kennzeichnet den Parameter des jeweiligen Tumorgades mit dem größten Unterschied zwischen Roi 1 und Roi 2

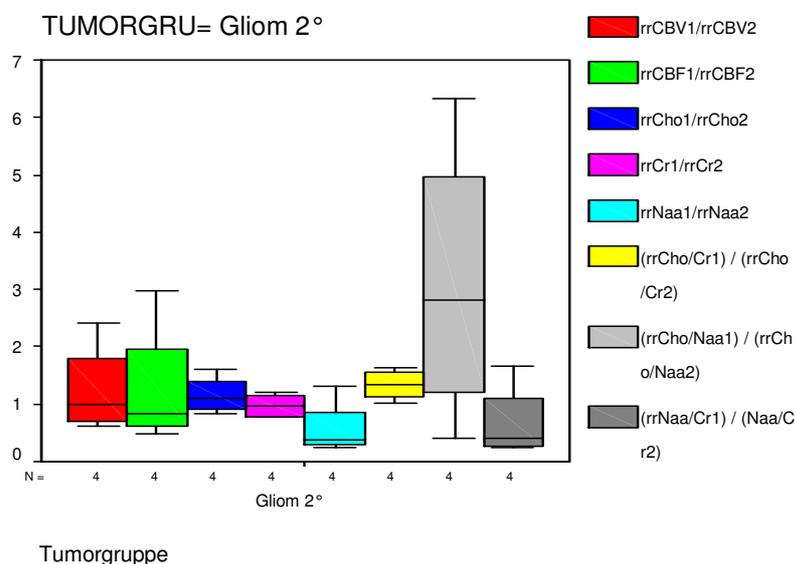


Abbildung 29: Perfusionswerte, Einzelmetaboliten und Metabolitenverhältnisse Roi1/Roi2 für Gliome 2°

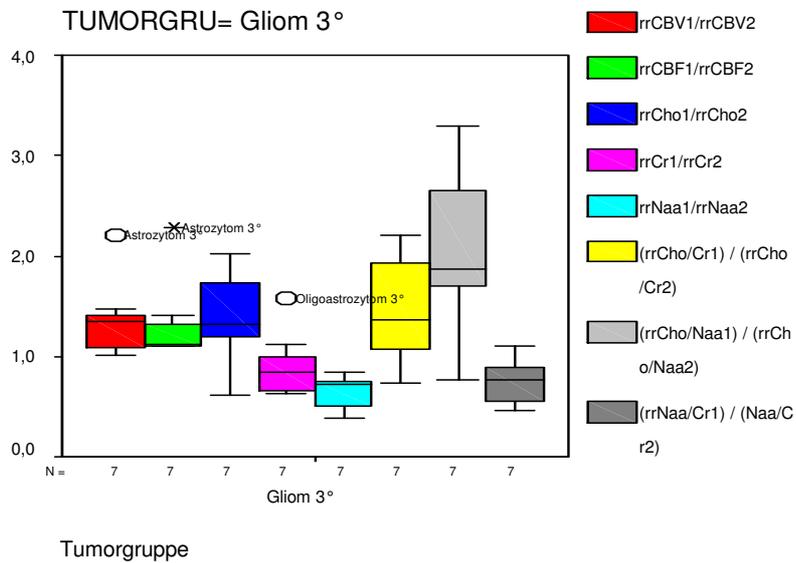


Abbildung 30: Perfusionswerte, Einzelmetaboliten und Metabolitenverhältnisse Roi1/Roi2 für Gliome 3°

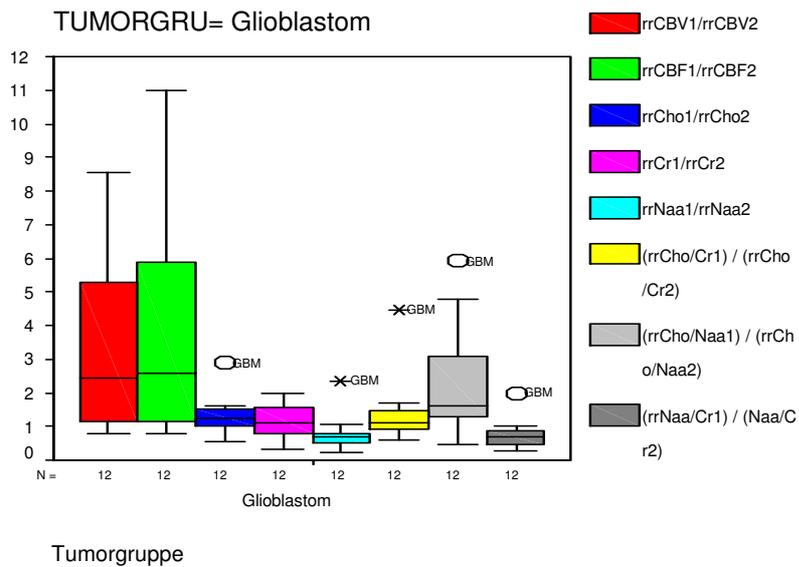


Abbildung 31: Perfusionswerte, Einzelmetaboliten und Metabolitenverhältnisse Roi1/Roi2 für Glioblastome

Statistiken

TUMORGRU			RRCHOCR1	RRCHOCR2	RRCHNAA1	RRCHNAA2	RRNAACR1	RRNAACR2	
Gliome 2°	N	Gültig	4	4	4	4	4	4	
		Fehlend	0	0	0	0	0	0	
		Mittelwert	1,7283	1,2700	8,5693	8,7470	,2990	,6533	
		Median	1,4160	1,2510	10,1200	2,2365	,1165	,4540	
		Standardabweichung	,90660	,48147	4,28187	13,78262	,39876	,70145	
		Varianz	,82193	,23181	18,33439	189,96059	,15901	,49204	
		Spannweite	2,03	1,17	9,46	28,26	,83	1,62	
		Minimum	1,02	,70	2,29	1,13	,07	,04	
		Maximum	3,06	1,88	11,75	29,39	,90	1,66	
		Perzentile	25	1,1050	,8250	4,1045	1,2240	,0770	,1415
	50		1,4160	1,2510	10,1200	2,2365	,1165	,4540	
75	2,6638		1,7340	11,4833	22,7805	,7035	1,3643		
Gliome 3°	N	Gültig	7	7	7	7	7	7	
		Fehlend	0	0	0	0	0	0	
		Mittelwert	2,9830	1,8251	8,0993	3,8974	,3359	,4666	
		Median	1,2770	1,3040	5,9030	4,0380	,2850	,4470	
		Standardabweichung	2,53332	1,14012	4,92775	1,72479	,13755	,13812	
		Varianz	6,41771	1,29986	24,28268	2,97491	,01892	,01908	
		Spannweite	6,39	3,20	11,42	3,98	,42	,42	
		Minimum	,95	,94	3,43	2,14	,21	,26	
		Maximum	7,34	4,14	14,84	6,12	,63	,68	
		Perzentile	25	1,0480	,9720	3,6820	2,1730	,2780	,4110
	50		1,2770	1,3040	5,9030	4,0380	,2850	,4470	
75	5,2420		2,3780	13,2700	5,7680	,3460	,6110		
GBM	N	Gültig	12	12	12	12	12	12	
		Fehlend	0	0	0	0	0	0	
		Mittelwert	2,2651	1,5549	7,6224	3,6719	,3572	,5626	
		Median	1,5710	1,3730	5,4215	2,7500	,3755	,4380	
		Standardabweichung	2,33916	,64882	8,61225	2,32598	,15537	,33968	
		Varianz	5,47168	,42097	74,17084	5,41017	,02414	,11538	
		Spannweite	8,81	2,16	31,67	6,61	,45	1,14	
		Minimum	,59	,55	2,03	,89	,11	,18	
		Maximum	9,40	2,71	33,70	7,50	,56	1,31	
		Perzentile	25	1,2315	1,1568	2,9460	1,5168	,2370	,3725
	50		1,5710	1,3730	5,4215	2,7500	,3755	,4380	
75	2,1165		2,0013	8,6493	5,8525	,5058	,6772		
PCNSL	N	Gültig	8	8	8	8	8	8	
		Fehlend	0	0	0	0	0	0	
		Mittelwert	2,1181	1,5120	3,2564	2,6361	,6607	,7636	
		Median	2,2035	1,4550	3,1395	2,6325	,6940	,5875	
		Standardabweichung	,80013	,30437	1,29938	1,40642	,18102	,50774	
		Varianz	,64021	,09264	1,68838	1,97801	,03277	,25780	
		Spannweite	2,36	,92	3,21	4,72	,57	1,52	
		Minimum	,56	1,10	1,81	,77	,31	,29	
		Maximum	2,92	2,02	5,01	5,49	,88	1,80	
		Perzentile	25	1,7435	1,2780	2,0468	1,5543	,5550	,4333
	50		2,2035	1,4550	3,1395	2,6325	,6940	,5875	
75	2,7962		1,7815	4,5080	2,9845	,8098	1,1028		

Tabelle 12: Metabolitenverhältnisse im Tumor (Roi 1) und Tumorödem (Roi 2) nach Tumorgruppen

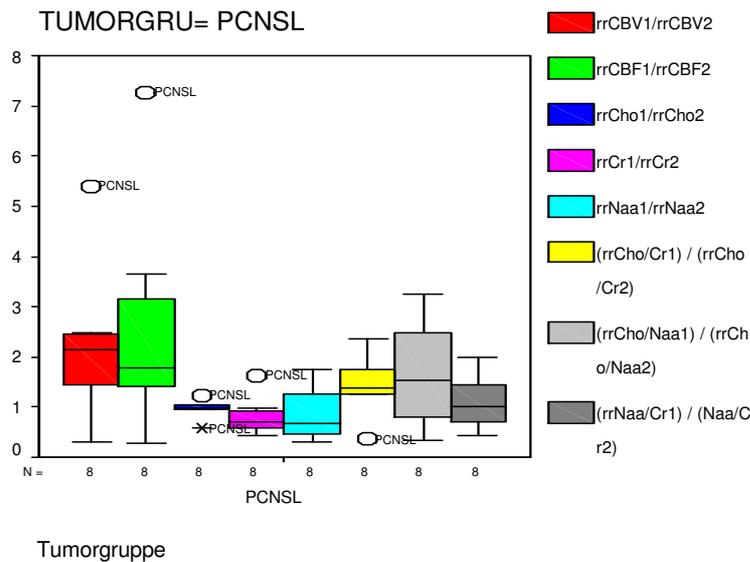


Abbildung 32: Perfusionswerte, Einzelmetaboliten und Metabolitenverhältnisse Roi1/Roi2 für PCNSL

4.2 Ergebnisse der Pixel-für-Pixel-Analyse

Korreliert man für jeden Patienten CBV bzw. CBF Punkt-für-Punkt mit der Konzentration der Einzelmetaboliten Cholin, Kreatin sowie N-Acetyl-Aspartat, dann ergibt sich für jeden der drei Metaboliten eine im Mittel nur wenig von null verschiedene Korrelation, d.h. der festgestellte Zusammenhang ist im Mittel nur sehr schwach ausgeprägt (Abb.4A bis 6A, Tab.15A bis 23A). Die Streuung der Korrelationskoeffizienten ist dabei bei allen untersuchten Zusammenhängen sehr groß. Ausdruck für die starke Streuung der Werte ist, dass die berechneten Korrelationskoeffizienten bei jeder Kombination der Perfusions- mit den Spektroskopiewerten positive *und* negative Werte haben. Ein gleichgerichteter Zusammenhang zwischen einem Perfusionswert und einer Metabolitenkonzentration ist in keinem Fall festzustellen. Die Anzahl der auf 0,01- oder 0,05-Niveau signifikanten Korrelationen ist - verglichen mit der Gesamtzahl der 31 untersuchten Patienten - gering: Für den Zusammenhang von Cho-CBV bzw. Cho-CBF konnte für 6 bzw. 7 Fälle eine Signifikanz nachgewiesen werden. Für Cr-CBV bzw. Cr-CBF waren es 4 und 6 sowie für die Korrelation von NAA mit CBV und CBF 8 bzw. 10 signifikante Fälle.

Ein größerer Anteil signifikanter Korrelationen war für die verschiedenen Zusammenhänge der lokalen Werte der Perfusion und der Metaboliten*verhältnisse* nachweisbar: Cho/Cr korreliert signifikant in 10 von 31 Fällen mit CBV und in 6 Fällen mit CBF (Tab.25A und

26A). Für Cho/NAA ergibt sich sogar in je 12 Fällen (38,7%) eine signifikante Korrelation zu CBV bzw. CBF (Tab.28A und 29A). Etwas seltener bestand für die Paarungen NAA/Cr mit CBV und CBF Signifikanz des festgestellten Zusammenhanges (10 und 9 Fälle, Tab.31A und 32A). Allerdings sind auch bei den signifikanten Korrelationen der 31 untersuchten Patienten Stärke und Richtung sehr unterschiedlich ausgeprägt. Die Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten sind bei allen untersuchten Zusammenhängen nur wenig von 0 verschieden. Die einzelnen Korrelationskoeffizienten nehmen - wie auch bei den verschiedenen Zusammenhängen von Perfusionswerten und Einzelmetaboliten beobachtet - Werte im positiven und negativen Bereich ein (Abb.7A-9A, Tab. 27A, 30A, 33A).

Ein einheitlicher Zusammenhang zwischen der lokalen Ausprägung der Perfusionswerte CBV und CBF einerseits und der Konzentration der mit der Spektroskopischen Bildgebung ermittelten Einzelmetaboliten bzw. der Metabolitenverhältnisse andererseits besteht offenbar nicht. Nur ein Teil der gefundenen Zusammenhänge ist statistisch signifikant, ihre Stärke und Richtung sind bei den einzelnen Patienten zum Teil sehr unterschiedlich.

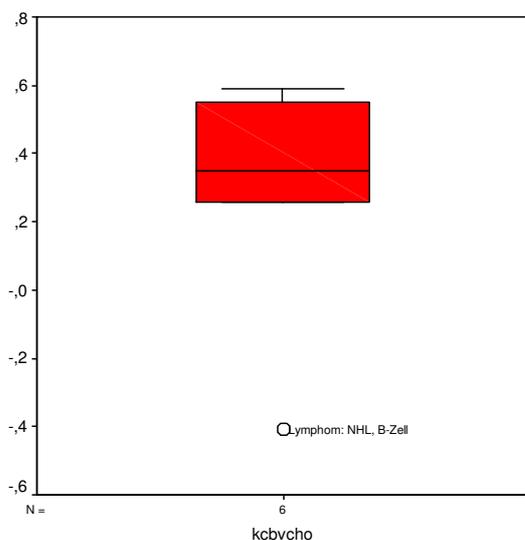
Um zu untersuchen, ob der Zusammenhang zwischen den Werten der MR-Perfusion und der MR-Spektroskopie von der Tumorart abhängig ist, wurden die Korrelationen nun nach Tumorgruppen geordnet betrachtet. Die Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang von **Cholin** und CBV bzw. CBF nahmen bei den Gliomen zweiten, dritten und vierten Grades im Mittel Werte zwischen etwa +0,15 und +0,21 ein. Allein die Gliome dritten Grades stellten beim Zusammenhang zwischen Cho und CBF eine Ausnahme dar (Mittelwert der Korrelation hier nur +0,035; Abb.10A, Tab.35A). In der Gruppe der PCNSL ist die Korrelation von Cho und Perfusionswerten im Mittel nur sehr schwach. Interessanterweise gibt es in jeder Tumorgruppe Fälle von Signifikanz des festgestellten Zusammenhanges; ihre Anzahl ist gemessen an der Gesamtzahl der untersuchten Tumoren jeder Gruppe aber immer relativ klein (Tab.33A und 34A). Bei den Gliomen vom Grad 2 lag mit je 40% der Fälle am häufigsten eine Signifikanz der festgestellten Korrelation von Cho mit CBV bzw. CBF vor. Bei den Glioblastomen war der Zusammenhang zwischen Cho und CBV in 25% der Fälle statistisch signifikant. Bei den anderen Tumorgruppen waren weniger häufig signifikante Zusammenhänge nachweisbar, in jeder Gruppe aber mindestens in einem Fall. Betrachtet man den Zusammenhang zwischen **Kreatin** und den Perfusionswerten, so fallen große Unterschiede zwischen den verschiedenen Tumorgruppen auf. Bei den Gliomen zweiten Grades liegen alle berechneten Korrelationskoeffizienten für Cr in einem vergleichsweise engen Bereich zwischen ca. +0,23 und +0,43 (Tab.38A). Auch der Anteil signifikanter Korrelationen ist in dieser Gruppe auffällig hoch: Der Zusammenhang zwischen Cr und CBV

ist in drei von fünf Fällen signifikant (60%), bei der Paarung Cr-CBF sind es mit vier von fünf Fällen sogar 80% (Tab.36A und 37A). In den anderen Tumorgruppen ist der Anteil signifikanter Korrelationen deutlich geringer. Bei den PCNSL existiert für den Zusammenhang zwischen CBV bzw. CBF und Cr in keinem Fall Signifikanz. Auch die Streuung der Korrelationskoeffizienten ist bei den Lymphomen und den Gliomen dritten und vierten Grades deutlich größer als bei den zweitgradigen Gliomen. Die Mittelwerte und Mediane sind in diesen Tumorgruppen nur wenig von null verschieden (Abb.11A, Tab.38A). Die Zahl signifikanter Korrelationen zwischen den Perfusionswerten CBV bzw. CBF und dem Einzelmetaboliten **N-Acetyl-Aspartat** liegt in der Gruppe der Gliome zweiten Grades bei je 42,9%. Sie ist damit größer als in den anderen Tumorgruppen (Tab.39A und 40A). Die Korrelationskoeffizienten haben aber auch in dieser Tumorgruppe positive *und* negative Werte; die Standardabweichung ist in allen vier untersuchten Gruppen groß (Abb.12A, Tab.41A). In insgesamt 10 von 31 Fällen - und damit am häufigsten von allen Korrelationen zwischen Einzelmetaboliten und Perfusionswerten - ist die Korrelation von CBF und NAA signifikant. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich für den Zusammenhang der Einzelmetaboliten mit den Perfusionsparametern ein sehr uneinheitliches Bild ergibt, das auch durch die Ordnung nach Tumorgruppen kaum eindeutiger wird. Ob eine Signifikanz des festgestellten Zusammenhanges besteht, ist offenbar nicht von der Tumorart abhängig, wengleich der Anteil signifikanter Korrelationen bei den einzelnen Tumorarten variiert. Auffällig - auch im Vergleich zu den anderen Tumorgruppen - ist die große Zahl signifikanter Korrelationen in der Gruppe der Gliome zweiten Grades für den Zusammenhang zwischen dem Metaboliten Kreatin und den Perfusionswerten CBV bzw. CBF.

Etwas anders stellt es sich bei den Korrelationen von Metaboliten*verhältnissen* und Perfusionswerten dar. Die Anzahl signifikanter Korrelationen zwischen CBV bzw. CBF und dem Verhältnis **Cholin/Kreatin** ist groß. Bei insgesamt 10 der 31 untersuchten Tumoren ist zwischen CBV und Cho/Cr eine Signifikanz der Korrelation nachweisbar, für CBF-Cho/Cr sind es 6 Fälle (Tab.42A und 43A). Auch hier sind die signifikanten Fälle auf die verschiedenen Tumorgruppen verteilt. Bei der nach Tumorgruppen geordneten Darstellung aller - also signifikanter und nicht signifikanter - Korrelationskoeffizienten für diese Paare fällt wiederum die große Standardabweichung in allen Gruppen auf (Abb.13A, Tab.44A). Die Korrelationskoeffizienten von 3 der 5 untersuchten Gliome zweiten Grades sind sehr eng benachbart. Allein die Korrelationen für das einzige Oligoastrozytom weichen stark von denen der anderen zweitgradigen Tumoren ab (Abb.13A). Der Zusammenhang von **Cholin/N-Acetyl-Aspartat** und den Perfusionswerten CBV bzw. CBF ist in je 12 von 31

Fällen und damit am häufigsten von allen untersuchten Beziehungen signifikant (Tab.45A und 46A). In der nach Tumorgruppen geordneten Übersicht wird jedoch auch hier die große Streuung der berechneten Korrelationskoeffizienten deutlich (Abb.14A, Tab.47A). Die Korrelation der Perfusionswerte mit **N-Acetyl-Aspartat/Kreatin** ist - im Gegensatz zu der mit Cho/NAA - nicht in jeder der Tumorgruppen signifikant: Bei den PCNSL bestand in keinem Fall ein signifikanter Zusammenhang zwischen CBV oder CBF und dem Metabolitenverhältnis NAA/Cr (Tab.48A und 49A). Auch hier ist die Streuung der Korrelationskoeffizienten zum Teil beträchtlich. In jeder Tumorgruppe gibt es Fälle positiver und negativer Korrelationen. Die Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten sind deshalb auch nur wenig von null verschieden (Abb.15A, Tab.50A).

Um zu überprüfen, ob zumindest in den Fällen mit signifikanter Korrelation ein etwa gleichgerichteter Zusammenhang zwischen den Werten der Perfusion und denen der Spektroskopischen Bildgebung besteht, wurden nachfolgend ausschließlich die auf 0,01- oder 0,05-Niveau signifikanten Fälle betrachtet. Bei 6 der 31 untersuchten Patienten ist der



Statistiken

KCBVCHO		
N	Gültig	6
	Fehlend	0
Mittelwert		,28067
Median		,34750
Standardabweichung		,361546

Abbildung 33: Verteilung der Korrelation CBV– Cho (nur signifikante; alle Tumoren)

Tabelle 13: Verteilung der Korrelation CBV – Cho (nur signifikante; alle Tumoren)

SSCBVCHO

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig				
,010	5	83,3	83,3	83,3
,050	1	16,7	16,7	100,0
Gesamt	6	100,0	100,0	

Tabelle 14: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – Cho (nur signifikante; alle Tumoren)

Zusammenhang zwischen **Cholin** und CBV auf 0,01- oder 0,05-Niveau signifikant. In den 5 Fällen mit positiver Korrelation liegen die Koeffizienten vergleichsweise nah beieinander. Nur bei einem PCNSL besteht eine negative Korrelation (Abb.33, Tab.13 und 14). Für den Zusammenhang von Cholin und CBF zeigen sich sehr ähnliche Ergebnisse (Abb.16A, Tab.50A und 51A). Wie ähnlich - Signifikanz der Zusammenhänge vorausgesetzt - die berechneten Korrelationskoeffizienten für die Beziehung zwischen CBV und **Kreatin** (4 signifikante Fälle) bzw. CBF und Kreatin (6 signifikante Fälle) sind, wird in Abb.34 und 17A sowie anhand der geringen Standardabweichungen sichtbar (Tab.15 und 51A). Der Zusammenhang zwischen den Perfusionswerten und der Konzentration von **N-Acetyl-Aspartat** ist für CBV in 8, für CBF sogar in 10 von 31 Fällen signifikant. Mit einer Ausnahme sind die Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang von CBV und NAA negativ und liegen nah am Median von -0,415 (Abb.35, Tab.17). Das Verhältnis zwischen CBF und NAA ist dagegen nicht so einheitlich. Obwohl auch hier Mittelwert und Median negativ sind und auf ein entgegengesetztes Verhalten der beiden Parameter hinweisen, besteht in einem Teil der Fälle ein positiver Zusammenhang zwischen CBF und NAA (Abb.18A, Tab.55A).

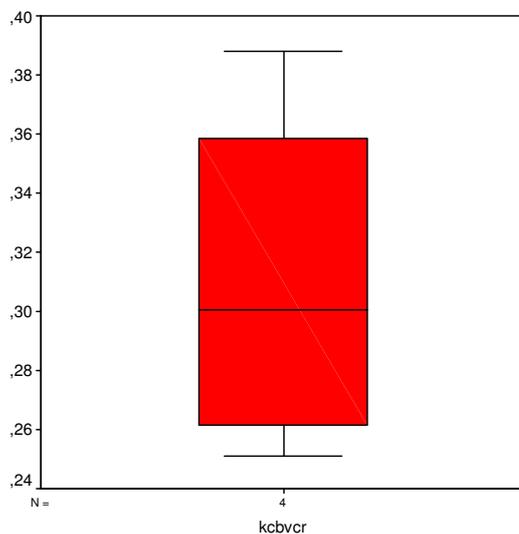


Abbildung 34: Verteilung der Korrelation CBV – Cr (nur signifikante; alle Tumoren)

Statistiken

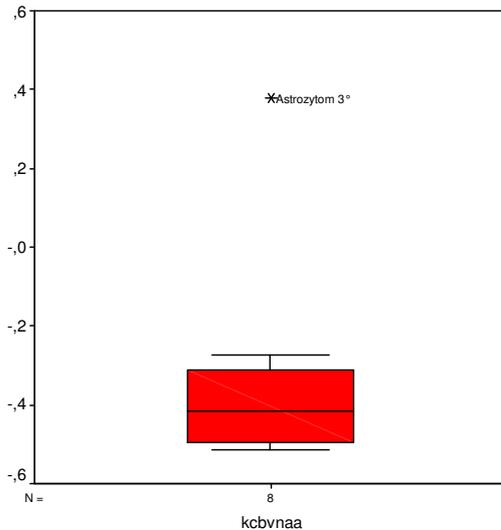
KCBVCR		
N	Gültig	4
	Fehlend	0
Mittelwert		,31000
Median		,30050
Standardabweichung		,061563

Tabelle 15: Verteilung der Korrelation CBV – Cr (nur signifikante; alle Tumoren)

SSCBVCR

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	,010	1	25,0	25,0
	,050	3	75,0	100,0
Gesamt		4	100,0	

Tabelle 16: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – Cr (nur signifikante; alle Tumoren)



Statistiken

KCBVNAA		
N	Gültig	8
	Fehlend	0
Mittelwert		-,32213
Median		-,41500
Standardabweichung		,293952

Abbildung 35: Verteilung der Korrelation CBV– NAA (nur signifikante; alle Tumoren)

Tabelle 17: Verteilung der Korrelation CBV – NAA (nur signifikante; alle Tumoren)

SSCBVNAA

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,010	5	62,5	62,5	62,5
,050	3	37,5	37,5	100,0
Gesamt	8	100,0	100,0	

Tabelle 18: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – NAA (nur signifikante; alle Tumoren)

Wie schon begründet, sind bestimmte Metabolitenverhältnisse unter Umständen besser zur Erfassung neoplastischer Veränderungen im Hirngewebe geeignet als die Einzelmetaboliten. Das Verhältnis **Cholin/Kreatin** korreliert in 10 der 31 untersuchten Fälle signifikant mit CBV und in 6 Fällen mit CBF (Abb.36 und 19A). Allerdings streuen die berechneten Korrelationskoeffizienten stark und reichen von Werten kleiner -0,4 bis größer +0,4, sodass die Mittelwerte nur wenig von null abweichen. Am häufigsten aller untersuchten Korrelationen - d.h. Perfusionsparameter mit Einzelmetaboliten und Metabolitenverhältnissen korreliert - sind die Beziehungen **Cho/NAA-CBV** und **Cho/NAA-CBF** signifikant. In je ca. 39% der Fälle (12 von 31) haben die berechneten Korrelationen eine Signifikanz auf 0,01- oder 0,05-Niveau (Abb.37 und 20A, Tab.22 und 60A). In Stärke und Richtung der Korrelationen zeigt sich hier eine deutliche Tendenz: Jeweils nur 2 der 12 Korrelationskoeffizienten sind negativ, in je 10 Fällen besteht ein mittelstarker bis starker positiver Zusammenhang zwischen Cho/NAA und CBV bzw. CBF.

Die Häufigkeiten signifikanter Korrelationen und deren Stärke und Richtung sind bei den verschiedenen Tumorarten unterschiedlich. Die für die **Gliome zweiten Grades** gefundenen 4 signifikanten Korrelationen von CBF und Cr sind alle positiv (Abb.24A und Tab.70A).

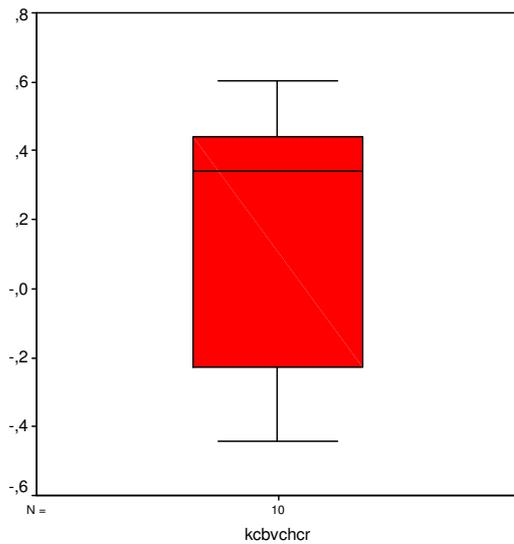


Abbildung 36: Verteilung der Korrelation CBV – Cho/Cr (nur signifikante; alle Tumoren)

Statistiken

KCBVCHCR		
N	Gültig	10
	Fehlend	0
Mittelwert		,18570
Median		,34100
Standardabweichung		,393104

Tabelle 19: Verteilung der Korrelation CBV – Cho/Cr (nur signifikante; alle Tumoren)

SSCBVCHC

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	5	50,0	50,0	50,0
	5	50,0	50,0	100,0
Gesamt	10	100,0	100,0	

Tabelle 20: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – Cho/Cr (nur signifikante; alle Tumoren)

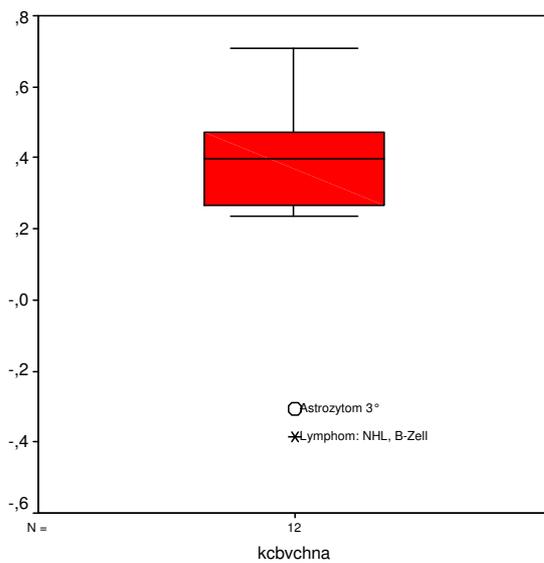


Abbildung 37: Verteilung der Korrelation CBV-Cho/NAA (nur signifikante; alle Tumoren)

Statistiken

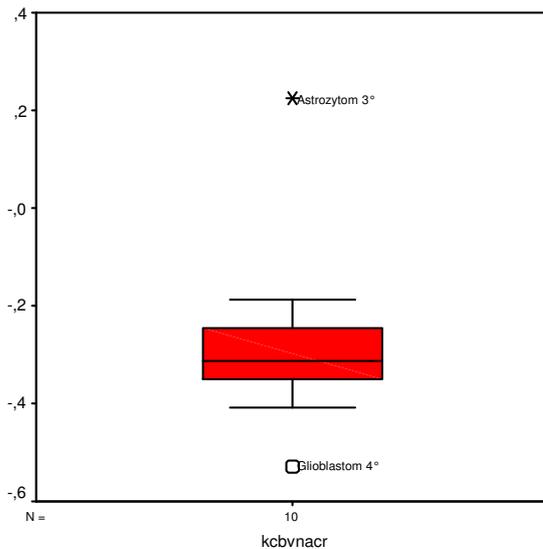
KCBVCHNA		
N	Gültig	12
	Fehlend	0
Mittelwert		,29558
Median		,39950
Standardabweichung		,322680

Tabelle 21: Verteilung der Korrelation CBV–Cho/NAA (nur signifikante; alle Tumoren)

SSCBVCHN

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,010	8	66,7	66,7	66,7
,050	4	33,3	33,3	100,0
Gesamt	12	100,0	100,0	

Tabelle 22: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV–Cho/NAA (nur signifikante; alle Tumoren)



Statistiken

KCBVNACR		
N	Gültig	10
	Fehlend	0
Mittelwert		-,27290
Median		-,31450
Standardabweichung		,198226

Abbildung 38: Verteilung der Korrelation CBV–NAA/Cr (nur signifikante; alle Tumoren)

Tabelle 23: Verteilung der Korrelation CBV – NAA/Cr (nur signifikante; alle Tumoren)

SSCBVNACR

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,010	5	50,0	50,0	50,0
,050	5	50,0	50,0	100,0
Gesamt	10	100,0	100,0	

Tabelle 24: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – NAA/Cr (nur signifikante; alle Tumoren)

Der Mittelwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei ca. +0,35 (Tab.68A). Bei den **drittgradigen Gliomen** ist die maximale Anzahl signifikanter Korrelationen mit 4 von 7 für den Zusammenhang von Cho/NAA und CBV dagegen deutlich kleiner (Abb.30A und Tab.81A). Die Werte der Korrelationskoeffizienten streuen hier stark. Der Mittelwert der Korrelationen von +0,21 lässt nur auf einen relativ schwachen Zusammenhang zwischen CBV und dem Metabolitenverhältnis Cho/NAA schließen (Tab.79A). Auch bei den **Glioblastomen**

wird in keinem Fall ein so hoher Anteil signifikanter Korrelationen erreicht wie bei den zweitgradigen Gliomen für CBF-Cr. Für diese Tumorgruppe ist das Verhältnis CBF-NAA/Cr am häufigsten signifikant (Abb.33A). Dabei ist aber auch hier keine einheitliche Tendenz festzustellen; der Median der berechneten Korrelationskoeffizienten liegt nahe 0 (Tab.84A). In je 4 von 12 Fällen (33%) wird eine Signifikanz der Korrelationen für die Glioblastome bei CBF-NAA, CBV-Cho/NAA, CBF-Cho/NAA und CBV-NAA/Cr festgestellt (Abb.27A, 30A, 31A, 32A). Es wird deutlich, dass hohe Perfusionswerte oft an Orten mit einer lokalen Verminderung von NAA und einer Erhöhung von Cholin auftreten. Von den **PCNSL** war keines vorbehandelt worden. So konnten bei dieser Tumorgruppe von einer Therapie unbeeinflusste Zusammenhänge von Perfusions- und Spektroskopiewerten untersucht werden. Erstaunlicherweise ist die maximale Anzahl signifikanter Korrelationen in dieser Gruppe mit 4 von 12 Fällen für CBF-Cho/NAA gering (Abb.31A). Bei der Korrelation zwischen Cholin und den Perfusionsparametern weicht das eine PCNSL mit signifikanter Korrelation als einziger Fall von der Tendenz zu einem positiven Zusammenhang zwischen den Werten ab (Abb.22A und 23A). Auch bei den anderen Zusammenhängen besteht nur in einem kleinen Teil der Fälle Signifikanz. Art und Stärke der Korrelationen sind bei den verschiedenen Patienten z.T. sehr unterschiedlich (Abb.24A bis 33A).

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse variieren zwischen den einzelnen Tumorgruppen und für die unterschiedlichen Beziehungen von Perfusionswerten und Spektroskopieparametern stark. Um weitere Informationen zum lokalen Zusammenhang zwischen Perfusions- und

Lokalisation CBVmax-Chomax

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	gleich	2	40,0	40,0	40,0
		Nachbar	1	20,0	20,0	60,0
		unabh.	2	40,0	40,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	gleich	1	14,3	14,3	14,3
		unabh.	6	85,7	85,7	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	gleich	2	16,7	16,7	16,7
		Nachbar	3	25,0	25,0	41,7
		unabh.	7	58,3	58,3	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	Nachbar	1	14,3	14,3	14,3
		unabh.	6	85,7	85,7	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 25: Übereinstimmung der Lokalisationen von CBVmax und Cho max (nach Tumorgruppen)

Lokalisation CBVmax-Crmax

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	gleich	1	20,0	20,0	20,0
		Nachbar	2	40,0	40,0	60,0
		unabh.	2	40,0	40,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	Nachbar	2	28,6	28,6	28,6
		unabh.	5	71,4	71,4	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	gleich	1	8,3	8,3	8,3
		Nachbar	1	8,3	8,3	16,7
		unabh.	10	83,3	83,3	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	Nachbar	1	14,3	14,3	14,3
		unabh.	6	85,7	85,7	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 26: Übereinstimmung der Lokalisationen von CBVmax und Cr max (nach Tumorgruppen)

Lokalisation CBVmax-NAamin

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	unabh.	5	100,0	100,0	100,0
Gliome 3°	Gültig	gleich	1	14,3	14,3	14,3
		Nachbar	3	42,9	42,9	57,1
		unabh.	3	42,9	42,9	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	Nachbar	5	41,7	41,7	41,7
		unabh.	7	58,3	58,3	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	Nachbar	2	28,6	28,6	28,6
		unabh.	5	71,4	71,4	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 27: Übereinstimmung der Lokalisationen von CBVmax und NAA min (nach Tumorgruppen)

Spektroskopiewerten zu erhalten, wurden die Lokalisationen der Maxima der Perfusionswerte mit denen der 'tumorverdächtigen' Werte der MR-Multivoxelspektroskopie verglichen. Bei den Gliomen zweiten Grades sind die Orte des höchsten CBF und der höchsten Konzentration von Kreatin zu 80% gleich oder benachbart. Für CBVmax und Crmax trifft das in 60% der Fälle zu (Tab.26). Mit 60% existiert in dieser Tumorgruppe eine Lokalisation der 'tumorverdächtigen' Metabolitenverhältnisse und der maximalen gleiche oder benachbarte Lokalisation von CBVmax und Chomax (Tab.25). Für die Perfusionswerte bestehen bei den niedriggradigen Gliomen nicht so viele Übereinstimmungen. Die einzige Ausnahme stellt das Paar CBVmax-Cho/NAAmax dar (Tab.29). Anders ist das Ergebnis bei den drittgradigen Gliomen. Abgesehen von CBFmax-NAamin, deren Lokalisation in über

Lokalisation CBVmax-Cho/Crmax

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	Nachbar	1	20,0	20,0	20,0
		unabh.	4	80,0	80,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	gleich	1	14,3	14,3	14,3
		Nachbar	3	42,9	42,9	57,1
		unabh.	3	42,9	42,9	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	Nachbar	5	41,7	41,7	41,7
		unabh.	7	58,3	58,3	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	Nachbar	1	14,3	14,3	14,3
		unabh.	6	85,7	85,7	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 28: Übereinstimmung der Lokalisationen von CBVmax und Cho/Cr max (nach Tumorgruppen)

Lokalisation CBVmax-Cho/NAAmax

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	gleich	1	20,0	20,0	20,0
		Nachbar	1	20,0	20,0	40,0
		unabh.	3	60,0	60,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	gleich	1	14,3	14,3	14,3
		Nachbar	3	42,9	42,9	57,1
		unabh.	3	42,9	42,9	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	gleich	2	16,7	16,7	16,7
		Nachbar	1	8,3	8,3	25,0
		unabh.	9	75,0	75,0	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	Nachbar	3	42,9	42,9	42,9
		unabh.	4	57,1	57,1	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 29: Übereinstimmung der Lokalisationen von CBVmax und Cho/NAA max (nach Tumorgruppen)

Lokalisation CBVmax-NAA/Crmin

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	unabh.	5	100,0	100,0	100,0
Gliome 3°	Gültig	gleich	1	14,3	14,3	14,3
		Nachbar	3	42,9	42,9	57,1
		unabh.	3	42,9	42,9	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	Nachbar	5	41,7	41,7	41,7
		unabh.	7	58,3	58,3	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	Nachbar	2	28,6	28,6	28,6
		unabh.	5	71,4	71,4	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 30: Übereinstimmung der Lokalisationen von CBVmax und NAA/Cr min (nach Tumorgruppen)

70% der Fälle übereinstimmt oder benachbart ist (Tab.89A), findet sich bei dieser Tumorgruppe ein höherer Übereinstimmungsgrad der Lokalisation von maximalen Perfusionswerten und 'tumorverdächtigen' Werten der Metaboliten*verhältnisse* als bei den zweitgradigen Gliomen. Bei den Glioblastomen haben in etwa 60% der Fälle maximales CBV oder CBF und die höchste Cholin-Konzentration eine räumliche Nähe (Tab.25 und 87A). Die Beziehung zwischen den Perfusionswerten und der NAA-Konzentration ist in dieser Tumorgruppe ähnlich (Tab.27 und 89A). Die Kreatinhöchstwerte befinden sich in mindestens 25% der Fälle in der Nachbarschaft oder am gleichen Ort wie die maximalen Perfusionswerte (Tab.29 und 88A). Der Anteil der Fälle mit einer ähnlichen Lokalisation von Perfusionsmaxima und der am stärksten malignitätsverdächtigen Metaboliten*verhältnisse* übersteigt in keinem Fall den für die Paare CBVmax bzw. CBFmax und Chomax ermittelten Anteil einer lokalen Übereinstimmung. Wie in der Korrelationsanalyse zu erkennen ist, sind bei den PCNSL die Orte der maximalen Perfusion und der maximalen Werte von Cholin, Kreatin, Cho/Cr, Cho/NAA bzw. der minimalen Werte von NAA und NAA/Cr nur selten gleich oder benachbart. Allein die Maxima von CBV bzw. CBF und Cho/NAA stehen mit etwa 43% der Fälle in dieser Tumorgruppe vergleichsweise oft in einem engeren räumlichen Bezug zueinander (Tab.29 und 91A).

5. Diskussion der ermittelten Parameter

5.1 Vergleich von ROI-Analyse und Pixel-für-Pixel-Analyse

Betrachtet man die Ergebnisse der **ROI-Analyse** für alle Tumoren zusammen, so lassen sich in Roi 1 meist deutlich höhere Perfusionswerte nachweisen als in Roi 2. Verglichen mit normaler weißer Substanz ist das zerebrale Blutvolumen im Tumor durchschnittlich 3,6-fach erhöht. Das rrCBV des Tumorödems ist verglichen mit gesunder Referenzsubstanz ebenfalls erhöht, im Mittel auf das 1,6-fache der normalen Hirnperfusion. Auch der zerebrale Blutfluss ist in Roi 1 erhöht stärker (im Mittel 4,07-fach) als in Roi 2 (Mittelwert 2,08). Die Streuung der Perfusionswerte ist für Roi 1 größer als für Roi 2. Eine wichtige Erkenntnis ist, dass die im Zuge der malignen Transformation auftretende Steigerung des Substratumsatzes nicht streng auf die Zone der KM-Anreicherung begrenzt ist. Für diese Annahme spricht das Ergebnis einer PET-Studie an 25 bereits operierten Gliom-Patienten, in der mit dem Tracer OMFD die Darstellung von Tumorgewebe außerhalb der im konventionellen MRT verdächtigen Areale gelang (132). Die in der vorliegenden Untersuchung auch im Tumorödem beobachtete Perfusionssteigerung ist möglicherweise Ausdruck einer Infiltration durch Tumorzellen, deren Nachweis mittels konventioneller MR-Bildgebung nicht möglich ist. Denkbar ist, dass sich die erhöhte Perfusion von Roi 2 noch nicht in Form einer Anreicherung von Kontrastmittel manifestiert, während sie mit der Perfusionsbildgebung bereits darstellbar ist. Allerdings zeigt sich nicht in allen Fällen eine Erhöhung der Durchblutung von Tumor und Tumorödem. Die festgestellten Minima für rrCBV betragen 0,71 für Roi 1 und 0,54 für Roi 2, die minimalen Werte von rrCBF sind ähnlich. Bekanntermaßen zeichnet sich ein Teil der Gliome durch eine fehlende Kontrastmittelanreicherung in der konventionellen MR-Bildgebung aus. Dass in der Perfusionsbildgebung eine Reduktion von rrCBV und rrCBF bis auf etwa nur die Hälfte der in der Referenzsubstanz gemessenen Werte auftritt, überrascht dennoch. Maligne Transformation ist also offenbar nicht zwangsläufig mit einer Erhöhung der Durchblutung und damit der Substratversorgung verbunden, vielmehr tritt bei manchen Hirntumoren sogar eine Verminderung der Perfusion auf. Tabelle 31 zeigt alle in der Studie vorkommenden Tumoren mit einer Hypoperfusion in Roi 1 und/oder Roi 2. Nur 3 der 12 Tumoren waren vor Durchführung der Studie vorbehandelt worden. Die niedrigere Perfusion kann also nicht allein auf die Therapie zurückgeführt werden. Auffällig ist auch, dass Hirntumoren verschiedener Arten und Gradings in der Gruppe der Tumoren mit einer Minderdurchblutung

von Tumor bzw. Tumorödem zu finden sind. Der interessanteste Aspekt ist aber, dass in allen Fällen zumindest eines der Metabolitenverhältnisse der Spektroskopischen Bildgebung auf maligne Stoffwechselprozesse in diesen Bereichen hinweist (Erhöhung von $rr\text{Cho}/\text{NAA}$ und $rr\text{Cho}/\text{Cr}$, Senkung von NAA/Cr). Die in der ROI-Analyse festgestellten Unterschiede zwischen Tumor und Tumorödem sind bei den Konzentrationen der Einzelmetaboliten der Spektroskopie nicht so groß wie bei den Perfusionswerten. Der Mittelwert für $rr\text{Cholin}$ beträgt 2,15 für Roi 1 und 1,91 für Roi 2. Cholin ist damit der im Vergleich zu 'gesundem' Gewebe am stärksten erhöhte Metabolit. Die Konzentration von Kreatin ist im Mittel vergleichbar mit der in gesunder Hirnsubstanz. Im Tumorgewebe selbst ist Kreatin etwas geringer konzentriert als im Tumorödem (im Mittel ist $rr\text{Cr}$ für Roi1 = 1,19 und für Roi2 = 1,24). Der Wert für N-Acetyl-Aspartat ist im Mittel in beiden Zonen kleiner als in gesundem Hirngewebe. Die relative Konzentration ist im Tumor ($rr\text{NAA} = 0,38$) im Mittel deutlich geringer als im Tumorödem ($rr\text{NAA} = 0,56$). Wie bei den Perfusionswerten existiert auch bei den Konzentrationen der Einzelmetaboliten kein cut-off-Wert, der eine klare Trennung von Tumor und Tumorödem ermöglicht. Eine bessere, wenn auch ebenfalls nicht eindeutige Abgrenzung vom Tumor gegenüber dem Tumorödem ist mit den relativen Metabolitenverhältnissen möglich. Am größten ist der Konzentrationsunterschied beider Zonen beim Verhältnis Cho/NAA , das im Mittel im Tumor 6,73-fach und im Tumorödem 4,11-fach gegenüber intaktem Hirngewebe erhöht ist. Bemerkenswert ist, dass die Konzentration von Cho/NAA bei *allen* untersuchten Tumoren größer als im gesunden Vergleichsgewebe ist. Im Extremfall beträgt das Verhältnis sogar das 33-fache gegenüber dem der Referenzsubstanz. Nicht so deutlich sind die Konzentrationsunterschiede von Cho/Cr . Sie sind verglichen mit der Referenzsubstanz im Mittel 2,32-fach im Tumor und 1,57-fach im Ödem erhöht. Bei NAA/Cr tritt dagegen eine Senkung auf das 0,42 bzw. 0,61 ein. Die Überschneidung der Werte der beiden Zonen infolge ihrer Streuung ist auch bei allen Metabolitenverhältnissen groß. Die Bedeutung der Metabolitenverhältnisse wird durch Studien verdeutlicht, in denen eine direkte Korrelation zwischen Cho/Cr und dem Ki-67-Proliferationsindex (124) oder zwischen der Expression der Matrix-Metalloproteinase-2, die für die Invasivität von Astrozytomen steht, und Cho/NAA bzw. Cho/Cr nachweisen konnten (133). Kreatin scheint bei niedriggradigen Gliomen einen prognostischen Wert zu haben (53).

Auch bei der Betrachtung der Ergebnisse der **Pixel-für-Pixel**-Korrelationsanalyse für alle 31 Fälle zusammen zeigt sich bei allen untersuchten Korrelationen von Perfusions- und Spektroskopiewerten eine große Spannweite. Die Korrelationsfaktoren reichen hierbei vom

ID	Tumorart (Vortherapie)	rrCBV Tumor	rrCBV Ödem	rrCBF Tumor	rrCBF Ödem	rrCho/C Tumor	rrCho/C Ödem	rrCho/NA A Tumor	rrCho/NA A Ödem	rrNAA/C Tumor	rrNAA/C r Ödem
1	A2° (-)	0,71	0,90	0,70	0,96	3,06	1,88	2,29	1,13	0,90	1,66
17	A2° (B,R)	0,72	1,19	0,77	1,57	1,02	0,70	9,55	1,51	0,11	0,47
11	A3°(-)	0,87	0,78	0,85	0,77	3,77	1,81	13,27	4,04	0,28	0,45
16	OD3° (-)	0,86	0,84	1,02	0,93	0,95	1,30	3,43	2,14	0,28	0,61
4	GBM (-)	4,06	0,54	4,81	0,53	1,22	1,17	2,82	0,89	0,43	1,31
6	GBM (O,R)	3,80	0,62	5,40	0,72	1,87	1,71	3,33	2,40	0,56	0,71
14	GBM (O,R)	1,30	1,26	0,91	1,15	3,18	2,63	6,13	5,09	0,53	0,52
35	GBM (-)	6,19	0,72	6,96	0,63	2,19	1,29	5,44	1,14	0,40	1,14
15	PCNSL(-)	3,65	0,68	5,04	0,69	2,76	1,51	3,96	1,22	0,70	1,24
28	PCNSL(-)	1,92	0,87	1,54	0,89	2,81	1,85	4,07	2,62	0,69	0,71
30	PCNSL(-)	0,72	2,44	0,70	2,65	0,56	1,59	1,81	5,49	0,31	0,29
36	PCNSL(-)	1,48	0,60	1,82	0,50	1,75	1,39	2,32	0,77	0,76	1,80

Tabelle 31: Überblick über die hypoperfundierten Tumoren (Abkürzungen: B = Biopsie, O = Operation, R = Bestrahlung, (-) = keine Therapie)

stark Positiven bis ins Negative, es ist im Allgemeinen kein einheitlicher Zusammenhang zwischen bestimmten Perfusions- und Spektroskopieparametern festzustellen (Abb.4A bis 9A, Tab.15A bis 32A). Bei jedem Paar finden sich allerdings Zusammenhänge, die auf 0,01- oder 0,05-Niveau signifikant sind, bei denen eine Zufälligkeit der festgestellten Korrelation also unwahrscheinlich ist. Vergleichsweise oft konnten signifikante Zusammenhänge für die Paare CBV-NAA, CBV-Cho/NAA und CBF-Cho/NAA nachgewiesen werden.

Bei der nach Tumorgruppen getrennten Untersuchung der Ergebnisse der **ROI-Analyse** wird deutlich, dass bei *allen* untersuchten Tumorgruppen die relativen Perfusionswerte in Roi 1 im Mittel größer sind als in Roi 2. Es ist also bei allen untersuchten Tumorgruppen eine im Mittel stärkere Durchblutung des Tumors als des Tumorödems festzustellen. Am größten ist der Perfusionsunterschied der beiden Zonen bei den oft stark KM anreichernden Glioblastomen ausgeprägt. Hier wird das Tumorgebiet im Mittel mehr als doppelt so stark durchblutet wie das Tumorödem. Auch bei der anderen Tumorgruppe vierten Grades, den PCNSL, bei denen ebenfalls häufig eine starke Anreicherung von KM beobachtet werden kann, ist die Perfusion des 'eigentlichen' Tumors im Mittel viel größer als die des Tumorödems. Der Mittelwert von rrCBF liegt in allen Fällen über dem von rrCBV. Mit zunehmendem Tumorgrad nimmt die Stärke der Perfusion im Mittel zu, wobei die Perfusionserhöhung im Vergleich zu Normalgewebe bei allen Tumorgruppen im Tumor selbst größer ist als im Tumorödem. Am geringsten ist der Perfusionsunterschied zwischen Tumor und Ödem bei den Gliomen zweiten Grades. Auch in dieser Gruppe zeigt sich ein großer Bereich der Überlappung der Perfusionswerte von Roi 1 und Roi 2. Eine Differenzierung zwischen Roi 1 und Roi 2 ist - abgesehen von den drittgradigen Gliomen, bei denen $rrCBV1/rrCBV2$ mit 1,37 größer ist als $rrCBF1/rrCBF2$ mit 1,33 - mit rrCBF besser möglich als mit rrCBV, auch wenn der Unterschied der Mittelwerte der beiden Perfusionswerte gering ist ($rrCBV1/rrCBV2$ und $rrCBF1/rrCBF2$ im Tumor in Relation zum Tumorödem 1,25 und 1,28 bei den Gliomen 2°, 3,40 und 3,84 bei den Glioblastomen sowie 2,22 und 2,52 bei den PCNSL). Betrachtet man die Konzentrationen der Einzelmetaboliten für die einzelnen Tumorgruppen, fällt eine zum Teil beträchtliche Streuung der Werte auf. Nur bei den PCNSL liegen die relativen Werte - abgesehen von einigen Extremen - nahe dem Mittelwert der Gruppe. Außerdem zeigt sich, dass die Unterschiede der relativen Konzentrationen der Einzelmetaboliten zwischen den beiden ROIs viel geringer sind als die Unterschiede der Perfusionswerte. Bei den PCNSL sind alle Mittelwerte der Metaboliten im Tumor etwas kleiner als im Tumorödem. Bei allen anderen Tumorgruppen ist der Mittelwert des Cholin im Tumor höher als im Tumorödem. In allen Fällen ist die Konzentration von Cholin in Roi 1

und Roi 2 durchschnittlich größer als in der Referenzsubstanz. Für Kreatin sind die relativen Mittelwerte der Konzentrationen in den verschiedenen ROIs bei allen Tumorgruppen annähernd 1, die Kreatin-Konzentration ist also nahezu unabhängig von der Lokalisation. Eine Ausnahme bilden die Gliome zweiten Grades, bei denen die Mittelwerte für Kreatin in Roi 1 und Roi 2 mehr als das Doppelte der Kreatin-Konzentration in der Referenzsubstanz betragen, wobei als Einschränkung die vergleichsweise geringe Zahl der untersuchten Tumoren zweiten Grades ($n = 4$) und die Heterogenität dieser Gruppe (3 Astrozytome, 1 Oligoastrozytom) zu nennen ist. Bei NAA besteht eine einheitliche Tendenz zu größeren Werten im Tumorödem gegenüber dem Tumor. Außerdem sind alle relativen Mittelwerte in Roi 1 und Roi 2 für NAA kleiner als 1, d.h. die NAA-Konzentration ist - unabhängig von der Tumorgruppe - im Mittel in Bereichen des Tumors und seiner Umgebung kleiner als in gesunder weißer Substanz. Selbst bei den NAA-Maxima zeigt sich in nur 2 Fällen eine deutliche Abweichung der relativen Konzentration von 1, zum einen für Roi 2 eines zweitgradigen Glioms, zum anderen für den Bereich des Tumors bei einem primären ZNS-Lymphom. Bei den anderen Einzelmetaboliten ist die Streuung der relativen Werte stärker ausgeprägt als bei NAA. RrCho ist beispielweise bei den Gliomen 2° um mehr als das 7-fache der Referenzkonzentration erhöht, die minimale relative Konzentration beträgt etwas mehr als 0,5 (PCNSL). Auch die relative Konzentration von Cr fällt mit Werten von 0,28 bei den PCNSL bis 6,8 bei den Gliomen 2° teilweise sehr unterschiedlich aus. Um die pathologischen Veränderungen des Stoffwechsels in Tumor und Tumorumgebung besser zu erfassen, bedient man sich der Metabolitenverhältnisse. Die weitaus stärkste Veränderung der Konzentrationen im Vergleich zu normalem Hirngewebe besteht für alle Tumorgruppen bei Cho/NAA. Dieses Verhältnis ist im Mittel bei allen untersuchten Gliomen im Tumor bis auf etwa das 8-fache gegenüber der Konzentration im Referenzgewebe erhöht. Auffällig bei den Gliomen zweiten Grades ist die starke Cho/NAA-Erhöhung im Tumor *und* im Tumorödem, welche bei keiner anderen untersuchten Tumorgruppe so ausgeprägt ist. Die Cho/NAA-Steigerung im Tumorödem (rrCho/NAA-Mittelwert = 8,75) übersteigt hier sogar leicht die Erhöhung im Bereich des Tumors (rrCho/NAA-Mittelwert = 8,57). In allen anderen Tumorgruppen ist die relative Konzentration von Cho/NAA im Mittel im Tumor größer als im Bereich des Tumorödems. Beim Cho/Cr-Verhältnis finden sich in Roi 1 im Mittel Erhöhungen bis auf ca. das 3-fache der Konzentration der Referenzsubstanz. In einer Single-Voxel-Spektroskopiestudie an 23 Gliompatienten gelang anhand des Cho/Cr-Verhältnisses die Unterscheidung zwischen Grad-II- und Grad-III-Gliomen (124). So deutlich stellen sich die Unterschiede zwischen den Tumorgruppen in der vorliegenden Studie allerdings nicht dar.

Festzustellen ist hier bei allen Tumorgruppen eine im Mittel stärkere Erhöhung der relativen Konzentration von Cho/Cr im Bereich des Tumors gegenüber dem Tumorödem. Auch beim Verhältnis NAA/Cr ist eine einheitliche Tendenz erkennbar: Bei allen Tumorgruppen sind die Mittelwerte der relativen Konzentrationen im Tumor kleiner als im Tumorödem, und weder im Tumor noch im Tumorödem werden dabei größere Mittelwerte von NAA/Cr gemessen als im Referenzgewebe. Die Berechnung von Mittelwerten dient der Verdeutlichung von Änderungen des Gewebestoffwechsels; sie geht aber auch mit einem Informationsverlust einher. Die lokalen Konzentrations- und Perfusionsunterschiede *innerhalb* eines ROIs werden durch die Bildung von Mittelwerten nivelliert. Betrachtet man die Ergebnisse der ROI-Analyse, dann fällt die zum Teil erhebliche Spannweite der ermittelten Werte auf. Dabei tritt die größte Spannweite der bei einer Tumorgruppe gemessenen relativen Metabolitenkonzentrationen bei Cho/NAA in Roi 1 der Glioblastome auf. Hier beträgt die Differenz zwischen kleinstem und größtem Wert mehr als 31. Bei den Gliomen zweiten und dritten Grades ist die Unterscheidung von Tumor und Tumorödem besser mit den Metabolitenverhältnissen als mit den relativen Perfusionswerten möglich. Die Verhältnisse der Mittelwerte von Tumor zu Tumorödem weichen für die Perfusionswerte bei den Gliomen 2° und 3° nur wenig von 1 ab (max. 0,37). Bei den höhergradigen Tumoren bestehen dagegen zwischen Tumor und Tumorödem deutliche Unterschiede der Perfusionswerte. Bei den Glioblastomen ist z.B. im Tumor rrCBF gegenüber dem Ödem 3,84-fach erhöht. Die Ergebnisse für die Metabolitenverhältnisse verhalten sich entgegengesetzt. Hier sind die Konzentrationsunterschiede zwischen Roi 1 und Roi 2 bei den Gliomen zweiten und dritten Grades deutlicher ausgeprägt als bei den Lymphomen und den Glioblastomen. Die beste Unterscheidung zwischen Tumor und Ödem mit Hilfe der Metabolitenverhältnisse ist bei allen Tumorgruppen mit Cho/NAA möglich. Neben der Ausprägung der Perfusions- und Spektroskopiewerte in Tumor und Tumorödem wurde untersucht, wie häufig die Lokalisation (Tumor oder Tumorödem) der als 'tumortypisch' geltenden Veränderungen der MR-Perfusionsbildgebung und der MR-Spektroskopie übereinstimmt. Tumortypisch sind hohe Perfusionswerte einerseits und hohe Werte von Cholin, Cho/Cr und Cho/NAA sowie niedrige Werte von NAA und NAA/Cr andererseits. Ein großer Grad der Übereinstimmung (über 80%) besteht beispielsweise zwischen der Lokalisation von CBVmax und Cho/NAAmx. Bei 5 der 31 untersuchten Tumoren waren die maximalen Werte von CBV und Cho/NAA allerdings nicht im gleichen ROI lokalisiert (Tab.11A). Ob die Maxima von rrCBV und rrCBF und die stärker auf ein malignes Geschehen hinweisenden Metabolitenkonzentrationen und -verhältnisse in Roi 1 oder Roi 2 zu finden sind, ist für die verschiedenen Tumorarten

unterschiedlich. Die höheren relativen Perfusionswerte sind bei allen Gliomen dritten Grades, bei 92% der Glioblastome und bei 88% der PCNSL in Roi 1 lokalisiert. Bei den zweitgradigen Gliomen hingegen ist keine Tendenz zu einer stärkeren Perfusion von Roi 1 gegenüber Roi 2 oder umgekehrt festzustellen (Tab.9A). In dieser Gruppe weisen die Metabolitenverhältnisse deutlichere Unterschiede zwischen den ROIs auf als die Perfusionswerte (Tab.10A).

Bei der nach Tumorarten getrennten Betrachtung der Ergebnisse der **Pixel-für-Pixel-Analyse** zeichnet sich kein einheitlicher Zusammenhang zwischen bestimmten Parametern der Perfusion und Spektroskopie ab. Bei den Gliomen mit signifikanter Korrelation von CBV bzw. CBF mit Cholin wird deutlich, dass hohe lokale Konzentrationen des Proliferationsmarkers Cholin an Orten einer erhöhten Perfusion existieren (Abb.22A und 23A). Diese Beobachtung bestätigt die Vorstellung, dass eine verstärkte Zellteilung mit einer Erhöhung der Durchblutung einhergeht. Für diese Annahme spricht der Nachweis eines signifikanten Zusammenhanges zwischen Cholin und CBV in einer Single-Voxel-Untersuchung an Gliomen (124). In der vorliegenden Untersuchung gibt es allerdings einen großen Anteil nicht signifikanter Korrelationen, sodass eine Verallgemeinerung dieses Ergebnisses nur bedingt möglich ist. Das einzige PCNSL (ID 30) mit Signifikanz der Korrelation zeigt im Gegensatz zu den Gliomen einen negativen Zusammenhang zwischen den Perfusionswerten und Cholin. Der Grund dafür ist unklar, liegt doch in diesem Fall die für PCNSL typische Hyperperfusion von Roi 1 vor. Es überrascht, dass zwischen Kreatin und den Perfusionswerten zumindest bei einigen Gliomen verschiedenen Grades ein signifikanter Zusammenhang nachweisbar ist und sich die ermittelten Korrelationskoeffizienten ausschließlich im positiven Bereich befinden (Abb.24A und 25A). Zu Beginn der Studie war - entsprechend der einschlägigen Literatur - von einer nahezu lokalisationsunabhängigen Konzentration des Kreatins ausgegangen worden. Die vorliegenden Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass die Kreatin-Konzentration durch die proliferativen Vorgänge bei der Gliomentstehung und beim Gliomwachstum beeinflusst wird. Hattingen et al. untersuchten Gliome zweiten Grades und kommen sogar zu dem Schluss, dass in dieser Tumorgruppe eine Verminderung der Kreatinkonzentration mit einer Verbesserung der Prognose für den Patienten einhergeht (53). In der vorliegenden Studie scheint sich allein bei den PCNSL die Annahme zu bestätigen, dass die Kreatinkonzentration lokalisationsunabhängig ist, ist dies doch die einzige Tumorgruppe, in der in keinem Fall ein signifikanter Zusammenhang zwischen Kreatin und CBV oder CBF nachgewiesen wurde. Den Erwartungen entsprechen hingegen die Ergebnisse der Untersuchung zum Zusammenhang zwischen der lokalen

Konzentration von NAA und den Perfusionswerten. In den Fällen mit Signifikanz besteht hier bei allen Tumorgruppen ein negativer Zusammenhang, wenngleich es auch Fälle mit einer positiven Korrelation gibt (Abb.26A und 27A). Es bestätigt sich, dass durch die Zerstörung von intaktem Hirngewebe im Rahmen der malignen Transformation eine Reduktion von NAA auftritt, während im Gegenzug häufig eine Perfusionserhöhung zu beobachten ist. Die geringe Zahl signifikanter Korrelationen darf bei der Interpretation der Ergebnisse natürlich nicht außer Acht gelassen werden. Von der Verwendung der Quotienten der Metaboliten der MR-Spektroskopie erhofft man sich eine erhöhte Sensitivität für Veränderungen der Substratkonzentrationen, die bei malignen Vorgängen im Hirngewebe auftreten. Bei den Fällen einer signifikanten Korrelation von Perfusionswerten mit dem Verhältnis Cho/Cr zeigt sich nur in der Gruppe der Glioblastome eine einheitliche Tendenz zu einem mittelstarken positiven Zusammenhang. Die Anzahl signifikanter Korrelationen ist mit 3 bzw. 2 von 12 jedoch gering, sodass eine Verallgemeinerung des Ergebnisses nicht möglich ist (Abb.28A und 29A, Tab.75A bis 78A). Bei dem einzigen zweitgradigen Gliom mit signifikantem Zusammenhang besteht hingegen eine negative Beziehung zwischen den o.g. Parametern. Bei den drittgradigen Gliomen und den PCNSL gibt es keinen eindeutigen Zusammenhang. Anders stellen sich die Ergebnisse der Korrelation von Perfusionswerten mit Cho/NAA dar. Hier besteht am häufigsten Signifikanz der ermittelten Korrelationen. Die Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten sind in allen Gruppen positiv (Abb.30A und 31A, Tab.79A bis 82A). Insgesamt bestätigt sich bei etwa 30% aller Tumoren die Annahme, dass eine bei malignen Prozessen im Hirngewebe zu beobachtende Erhöhung des Quotienten Cho/NAA an den gleichen Orten auftritt wie eine Steigerung der Perfusion. Die größere Anzahl signifikanter Korrelationen im Vergleich zu den Paaren von Perfusionswerten und Cho/Cr führt zu der Vermutung, dass proliferative Vorgänge im ZNS mit Cho/NAA besser erfasst werden als mit Cho/Cr. Da sich das Verhältnis Cho/NAA aus dem bei Malignisierung erhöhten Cholin und dem im Gegenzug verminderten NAA ergibt, scheint es geeigneter, bösartige hirneigene Tumoren zu detektieren als Cho/Cr. Die festgestellten Fälle eines signifikanten positiven Zusammenhanges zwischen Kreatin und den Perfusionswerten sind zumindest in der Form zu beachten, dass Kreatin bei der Spektroskopischen Bildgebung nicht kritiklos als lokalisationsunabhängige Referenzsubstanz anzusehen ist und dass die Verwendung von Kreatin eine potentielle Fehlerquelle sein kann. Betrachtet man die Korrelation von NAA/Cr mit CBV bzw. CBF, dann ist bei keinem der 7 PCNSL ein signifikanter Zusammenhang festzustellen (Abb.32A und 33A, Tab.83A bis 86A). Bei den verschiedengradigen Gliomen gibt es immer mindestens einen Fall einer Signifikanz. Die

Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten sind für den Zusammenhang CBV-NAA/Cr durchgehend negativ. Bei CBF-NAA/Cr ergibt sich für die immerhin 6 Glioblastome und die 2 Gliome dritten Grades mit signifikanter Korrelation ein kaum von 0 verschiedener Mittelwert der Korrelationskoeffizienten, sodass hier nicht von einem gleichgerichteten Zusammenhang gesprochen werden kann. Die Lokalisation der tumorverdächtigen Werte der Perfusion und der Spektroskopie ist für Diagnostik und Therapie von besonderem Interesse. In der Gruppe der zweitgradigen Gliome konnte bei jeweils 3 von 5 Tumoren eine übereinstimmende oder zumindest in benachbarten Pixeln bestehende Lokalisation von CBVmax-Chomax, CBVmax-Cho/NAAmax, CBFmax-Cho/NAAmax und überraschend auch für CBVmax-Crmax nachgewiesen werden (Tab.25 bis 28 und Tab.87A bis 92A). Bei dem Paar CBFmax-Crmax ist das sogar bei 4 der 5 Tumoren der Fall. Wieder bestätigt sich, dass die Konzentration von Kreatin nicht unabhängig von der Lokalisation ist. Eine örtliche Übereinstimmung oder Nähe besteht in der Gruppe der zweitgradigen Gliome teilweise auch bei CBFmax-Chomax, CBVmax-Cho/Crmax und CBVmax-Cho/Crmax. Für die anderen Kombinationen von Perfusions- und Spektroskopieparametern lässt sich kein räumlicher Bezug zueinander nachweisen. Bei den Gliomen dritten Grades ist eine lokale Übereinstimmung oder Nähe mit 71% (5 von 7 Tumoren) am häufigsten bei den Paaren CBFmax-NAAmin sowie CBFmax-Cho/Crmax zu finden. Ebenso sind die Lokalisationen folgender Spektroskopie- und Perfusionswerte in dieser Tumorgruppe oftmals gleich oder benachbart: CBVmax-NAAmin, CBVmax-Cho/Crmax, CBVmax-Cho/NAAmax, CBVmax-NAA/Crmin, CBFmax-NAA/Crmin. Auch bei den Glioblastomen sind räumliche Beziehungen zwischen verschiedenen Werten der Perfusionsbildgebung und des Chemical-Shift-Imagings zu erkennen. Am häufigsten treten hier an gleichem oder benachbartem Ort CBFmax-Chomax, CBFmax-NAAmin und CBFmax-Cho/Crmax auf, gefolgt von CBVmax-Chomax, CBVmax-NAAmin, CBVmax-Cho/Crmax und CBVmax-NAA/Crmin. Im Gegensatz zu den Gliomen zweiten und dritten Grades ist aber - trotz der größeren Anzahl der untersuchten Tumoren - nur in maximal 50% der Fälle eine gleiche oder ähnliche Lokalisation verschiedener Werte der Spektroskopie und der Perfusion vorhanden. Eine Besonderheit der PCNSL ist es, dass alle Tumoren dieser Gruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung in 'nativem' Zustand vorlagen, also bis dahin in keinem Fall eine diagnostische oder therapeutische Maßnahme erfolgt war. Dennoch zeigt sich bei diesen Tumoren in deutlich weniger Fällen eine Übereinstimmung oder Nachbarschaft der tumorverdächtigen Werte von MR-Perfusion und Spektroskopischer Bildgebung als bei den anderen Tumorgruppen. Bei 3 von 7 Tumoren (ca. 43%) sind CBVmax und Cho/NAAmax

benachbart, ebenso ist das Ergebnis bei dem Paar CBF_{max}-Cho/NAA_{max}. Die Werte CBF_{max}-Chomax, CBV_{max}-NAA_{min} sowie CBV_{max}-NAA/Cr_{min} weisen in jeweils 2 von 7 Fällen die gleiche oder benachbarte Lokalisation auf.

Obwohl bei der ROI-Analyse und der Pixel-für-Pixel-Analyse die gleichen Verfahren, nämlich die MR-Perfusionsmessung und die MR-Spektroskopie, zur Anwendung kommen, sind die Ergebnisse der beiden Untersuchungsreihen nur bedingt vergleichbar. Die beiden Ansätze eignen sich zur Klärung unterschiedlicher Fragestellungen.

Mit der ROI-Analyse gelingt es, vergleichsweise schnell und einfach Informationen zu Durchblutung und Stoffwechsel im Tumor und im Tumorödem zu erhalten. Man erreicht eine grobe Einschätzung des Wachstumsverhaltens der Tumoren mittels leicht interpretierbarer Werte: Die Aussage, dass das regionale relative zerebrale Blutvolumen (rrCBV) im Tumor 6-fach und im Tumorödem 2,4-fach gegenüber gesundem Hirngewebe erhöht ist, ist gut zu verstehen. Ein großer Vorteil der ROI-Analyse ist es, dass es sich hierbei um ein bei der Diagnostik von Hirntumoren etabliertes Verfahren handelt. Die Definitionen der ROIs wurden schon vielfach angewandt und auch die Berechnung relativer Werte ist gängig. Es ist allerdings aufgrund der geringen räumlichen Auflösung mit diesem Ansatz nicht möglich, genaue Aussagen zu lokalen Unterschieden von Metabolismus und Durchblutung zu treffen. Für eine exakte, an der Tumorbiologie orientierte Biopsie-, OP- oder Bestrahlungsplanung ist die Auflösung des Verfahrens ebenfalls zu gering. Ein weiterer Nachteil der ROI-Analyse ist es, dass die Berechnungen auf einer Modellvorstellung beruhen. Die Definition der ROIs wurde auf der Grundlage morphologischer Kriterien mehr oder weniger willkürlich festgelegt. Inwieweit dieses Modell der drei Zonen Tumor, Tumorödem und Normalgewebe der wirklichen Tumorbiologie entspricht, bleibt offen. Auch die Tatsache, dass die Grenzen der ROIs unter Inkaufnahme von Ungenauigkeiten manuell markiert, also nicht standardisiert festgelegt werden und dass auch die Intaktheit der Referenzzone (Roi 3) nur anhand morphologischer Merkmale festgestellt wird, ist als Einschränkung bei der Interpretation der Ergebnisse des Verfahrens zu werten. Zur Ermittlung der Konzentrationen der Metaboliten der MR-Spektroskopie innerhalb der ROIs existiert zum Zeitpunkt dieser Analyse noch kein Datenverarbeitungsprogramm, sodass für jeden Metaboliten der Mittelwert in dem jeweiligen ROI errechnet werden musste.

Eine deutlich bessere Untersuchung des lokalen Wachstumsverhaltens der Tumoren gelingt mit der Pixel-für-Pixel-Analyse. Ein großer Vorteil dieses neuen Ansatzes ist es, dass auch Areale, die MR-morphologisch nicht als Tumor oder Tumorödem erkennbar sind, in die Analyse einbezogen werden. Eine Tumordinfiltration oder ein Tumorrezidiv im umgebenden

Gewebe, die in der konventionellen MRT-Bildgebung nicht, dafür aber in der MR-Spektroskopie und/oder der MR-Perfusionsbildgebung vom Befund gesunden Gewebes abweichen, können so erkannt werden. Der genaue Vergleich der beiden MR-Verfahren wird durch den gewählten Ansatz möglich, indem nicht nur innerhalb großer ROIs, sondern in den Ausmaßen der Pixel der Spektroskopiematrix gemessen wird. Dass bei bis zu einem Drittel der Fälle eine signifikante Korrelation zwischen Perfusionswerten und Metabolitenkonzentrationen festgestellt wurde, zeigt, dass der gewählte Ansatz gerechtfertigt ist. Die Frage, weshalb nicht in allen Fällen eine Signifikanz des Zusammenhanges besteht und warum selbst bei den signifikanten Fällen die Stärke und Richtung der Korrelation bei den verschiedenen Tumoren teilweise unterschiedlich ausgeprägt sind, muss Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Eine Schwierigkeit bei dieser Studie war, dass bisher kein verwendbarer Ansatz zum Vergleich - genauer gesagt zur Korrelation - der Ergebnisse von MR-Perfusionsbildgebung und Chemical-Shift-Imaging existiert. Infolge des Mangels an einer MRT-Software zur automatisierten Berechnung der Perfusionswerte und der Konzentrationen der verschiedenen Metaboliten der Spektroskopischen Bildgebung mussten die Messungen, die für die Pixel-für-Pixel-Analyse notwendig waren, von Hand durchgeführt werden. In einem weiteren zeitintensiven Schritt wurden die Messwerte für jedes einzelne Pixel in eine SPSS-Tabelle zur Analyse der Daten übertragen. Bereits die Übertragung der Matrix der Spektroskopischen Bildgebung in exakt die gleiche Ebene wie die der Perfusionsuntersuchung war aufwendig. Sie war jedoch notwendig, um die exakte lokale Korrelation der Werte der beiden Verfahren untersuchen zu können. Da eine Software zur automatischen Fusion der Spektroskopie-Matrix und der Perfusionsbilder der gleichen Ebene fehlt, mußte diese Zusammenführung manuell erfolgen. Und auch für die Messung der Perfusionswerte innerhalb eines jeden Voxels existiert bislang kein Computerprogramm, sodass mit dem Tool der MRT-Software zur Ausmessung von Hand festgelegter Bereiche jedes einzelne Voxel (für einen Patienten bis zu 80) manuell umrandet werden musste. Diese Art der Auswertung ist sehr zeitaufwendig.

Des Weiteren sind die gemessenen Werte der Perfusionsbildgebung nicht so einfach reproduzierbar wie die der Spektroskopischen Bildgebung. Da die Schritte des Einlesens, des Definierens der Untersuchungsschicht und der manuellen Ausmessung der Pixel neu durchgeführt werden müssen, um die Werte zu erhalten, wird dieser Aufwand in der täglichen Routine kaum möglich sein. Aber nicht nur die technische Seite des neuen Ansatzes stellt Anforderungen, auch in Fragen der Auswertung und Interpretation der Daten konnte nur z.T. auf Erkenntnisse anderer Autoren zurückgegriffen werden. So war die Frage, welche Pixel

aus der Analyse zu eliminieren sind, um die präzise örtliche Übereinstimmung der Perfusions- und Spektroskopiewerte untersuchen zu können, nicht leicht zu beantworten. Bei Versuchen, alle nicht fehlerhaften Voxel in die Korrelationsanalyse einzubeziehen, wurde bald deutlich, dass die physiologische Hyperperfusion kortikaler Schichten, welche nicht mit Veränderungen der Metabolitenkonzentrationen einhergeht, zu einer Verzerrung der Ergebnisse führt. Die Festlegung, welche Kriterien zur Elimination von Pixeln erfüllt sein müssen, war grundsätzlich zu treffen.

Weitere Studien dieser Art sind nötig, um ein standardisiertes Vorgehen und damit eine objektive Reproduzierbarkeit der Daten zu ermöglichen. In Zukunft könnte die automatisierte Durchführung vieler, der bei dieser Studie so zeitaufwendigen Analyseschritte, eine deutliche Zeitersparnis und damit eine Etablierung eines vergleichbaren Ansatzes in der Routinediagnostik von Hirntumoren mit sich bringen.

5.2 Vergleich von Erwartungen und eigenen Untersuchungsergebnissen, Fehlerquellen

Eine Annahme für die Ergebnisse der **ROI-Analyse** war, dass die Perfusionswerte in Roi 1 und 2 im Vergleich zum Referenzroi als Ausdruck des verstärkten Zellstoffwechsels erhöht sein würden. Im Durchschnitt bestätigt sich diese Annahme. Die Mittelwerte für rrCBV 1 und 2 und rrCBF 1 und 2 waren - betrachtet man alle Tumoren zusammen - deutlich > 1 (Tab.6). Allerdings gibt es auch Fälle der Hypoperfusion von Tumor und/oder Tumorödem. In Roi 2 finden sich sogar in mehr als einem Viertel der Fälle Perfusionswerte, die kleiner sind als die des Referenzrois. Die große Spannweite der verschiedenen relativen Perfusionswerte macht deutlich, dass die Ergebnisse keine einheitliche Tendenz von rrCBV und rrCBF in Roi 1 und Roi 2 erkennen lassen. Für die unterschiedlichen Tumorgruppen wurde entsprechend der Stärke der KM-Anreicherung der Nachweis größerer relativer Perfusionswerte bei den höhergradigen Tumoren gegenüber den Gliomen zweiten und dritten Grades erwartet. Diese Erwartungen konnten in der ROI-Analyse mit den Mittelwerten der Perfusionsparameter für die verschiedenen Tumorgruppen bestätigt werden (Abb.20, Tab.8). Die Perfusionsunterschiede zwischen den Tumorgruppen waren in Roi 1 größer als in Roi 2. PCNSL und die Glioblastome zeigten die deutlichsten Perfusionsunterschiede zwischen Roi 1 und Roi 2. Es bleibt offen, ob die Anwendung anderer MR-Techniken zur Messung der

Perfusion besser zur Darstellung der Angiogenese geeignet gewesen wäre und zu anderen Ergebnissen geführt hätte (126).

Bei der Untersuchung der Konzentrationen der Einzelmetaboliten wurde erwartet, dass eine Abnahme des NAA und eine Zunahme des Cholin in Roi 1 und als Ausdruck der Tumordinfiltration in diesem Bereich auch in Roi 2 festgestellt werden würde. Für Kreatin wurde eine konstante, von der Lokalisation unabhängige Konzentration erwartet. Die Mittelwerte der Konzentrationen der Einzelmetaboliten bestätigen den Nachweis höherer Cholin- und niedrigerer NAA-Werte in Tumor und Tumorödem (Abb.22, Tab.7). Die Spannweite der gemessenen Einzelwerte ist wie bei den Perfusionswerten groß. Überraschend ist, dass die Konzentration des Kreatins in den Bereichen des Tumors und der Tumorumgebung z.T. ebenfalls stark von der Konzentration im Normalgewebe abweicht. Bei der nach Tumorgruppen gegliederten Darstellung der Konzentrationen der Einzelmetaboliten zeigt sich eine Abnahme der relativen Metabolitenkonzentrationen in Roi 1 und 2 mit zunehmendem Tumorgrad (Abb.23, Tab.9). Ein Erklärungsversuch für diese Beobachtung ist, dass die Migration von Tumorzellen in das gesunde Hirngewebe bei den hochgradigen Tumoren stärker ist als bei Hirntumoren niedrigeren Grades und dass diese 'unsichtbaren' Tumorzellen in Roi 3 zu einer Veränderung der absoluten Metabolitenkonzentrationen in Roi 3 und damit zu einer Verzerrung der relativen Metabolitenkonzentrationen in Roi 1 und 2 führen. Von einer Differenzierung zwischen Tumor und Tumorödem anhand der Einzelmetaboliten ist wegen der großen Überlappung der Werte von Roi 1 und 2 und der zumeist engen Nachbarschaft der Mittelwerte abzuraten.

Für die Metabolitenverhältnisse wurde die Erhöhung der relativen Werte von Cho/NAA und Cho/Cr sowie die Verringerung von rrNAA/Cr in Roi 1 und 2 angenommen. Es ergibt sich eine stärkere Erhöhung des Verhältnisses Cho/NAA in Tumor und Tumorödem, als sie bei Cho/Cr nachweisbar ist (Abb.24, Tab.10). Die Relation Cho/NAA beträgt im Tumorbereich das bis zu 33-fache der Konzentration des Referenzgewebes. Im Übrigen sind in Roi 1 keine Werte unter dem 1,8-fachen von Roi 3 messbar. Allerdings ist die Spannweite der Werte für rrCho/NAA in beiden ROIs sehr groß. Deutlich geringer als bei Cho/NAA fällt im Mittel die Erhöhung von Cho/Cr aus. Die Mittelwerte für NAA/Cr sind in Tumor und Tumorödem deutlich kleiner als die der Referenzsubstanz, im Tumor sind alle 31 Werte für NAA/Cr kleiner als in Roi 3. Eine Annahme war, bei den verschiedenen Tumorgruppen mit Hilfe der Metabolitenverhältnisse deutliche Unterschiede zwischen Tumor und Tumorödem feststellen zu können. Die Unterschiede der Mittelwerte der beiden Lokalisationen für jede Tumorart sind insbesondere für Cho/NAA groß (Tab.6A). Bei den Gliomen zweiten und dritten Grades

übersteigt der Unterschied zwischen Roi 1 und 2 für die Verhältnisse Cho/NAA und auch für Cho/Cr den bei den Perfusionswerten festgestellten Unterschied der beiden Zonen. Bei den viertgradigen Tumoren (PCNSL, GBM) sind die Perfusionswerte geeigneter zur Unterscheidung von Tumor und Tumorödem (Tab.4A und 6A).

Es wurde auch untersucht, ob die Maxima der Perfusionsmessung und die auf Neoplasie hindeutenden Veränderungen der Spektroskopie in der gleichen Zone (Roi 1 oder 2) zu finden sind. Erwartet wurde ein enger Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Perfusions- und der Stoffwechselerhöhung. Der Grad der Übereinstimmung variiert zwischen den verschiedenen Tumorgruppen z.T. stark. Bei den Gliomen zweiten Grades finden sich außer bei den Paaren Cho-CBV und Cho-CBF stets nur in maximal 50% der Fälle Übereinstimmungen der Orte der tumorverdächtigen Werte (Tab.11A und 12A). Bei den drittgradigen Gliomen hingegen bestehen für CBV_{max}-NAA_{min} und CBF_{max}-NAA_{min} in 100% der Fälle lokale Übereinstimmungen. Bei den Glioblastomen stimmen CBV und CBF differenziert mit den Spektroskopiewerten überein. Starke Kongruenz der Lokalisationen existiert für die Paare der Perfusionswerte mit dem Einzelmetaboliten NAA und den Metabolitenverhältnissen, in denen NAA vorkommt. Ebenfalls große lokale Übereinstimmungen bestehen für die PCNSL bei den Kombinationen von CBV und CBF mit Cho/Cr (je 100%) und mit Cho/NAA (je 75%). In welcher Zone die tumorverdächtigen Werte der Perfusions- und Spektroskopiebildung bei den verschiedenen Tumorarten lokalisiert sind, kann den Tabellen 9A und 10A entnommen werden. Es zeigt sich, dass eine Lokalisation der maximalen Werte der Perfusion *und* der am stärksten auf Neoplasie hindeutenden Veränderungen der Spektroskopie auch im Tumorödem besteht.

Inhalt der **Pixel-für-Pixel-Analyse** war nunmehr die Untersuchung des lokalen Zusammenhanges der malignitätsverdächtigen Werte der Perfusion und der Spektroskopiewerte, die auf ein neoplastisches Geschehen hinweisen. Eine starke Korrelation zwischen diesen Parametern wurde nur teilweise festgestellt.

Bei den Einzelmetaboliten finden sich die meisten signifikanten Korrelationen für den Zusammenhang der Perfusionswerte (CBV bzw. CBF) und dem Metaboliten N-Acetyl-Aspartat (8 für bzw. 10 für CBF). Die Zahl der signifikanten Korrelationen übertrifft damit die für die Perfusionswerte und den Proliferationsmarker Cholin (6 für CBV, 7 für CBF). Entgegen der Erwartung ergab sich auch für den Zusammenhang zwischen Perfusionswerten und Kreatin eine vergleichbar große Zahl signifikanter Korrelationen (4 für CBV, 6 für CBF). Diese Feststellung steht im Gegensatz zu der Annahme, dass Kreatin eine konstante, von lokalen Proliferationsprozessen nahezu unbeeinflusste Größe ist.

Für die Metabolitenverhältnisse wurde erwartet, dass sie häufiger in einem signifikanten Zusammenhang zu den Perfusionswerten stehen als die Einzelmetaboliten. Und tatsächlich ist die Zahl der signifikanten Korrelationen hier zum Teil deutlich größer als bei den untersuchten Zusammenhängen zwischen Perfusionswerten und Einzelmetaboliten. Besonders für Cho/NAA bestehen vergleichsweise viele Fälle einer Korrelation auf 0,01- oder 0,05-Niveau (je 12 für Cho/NAA-CBV und Cho/NAA-CBF). Für Cho/Cr und NAA/Cr waren etwas weniger Fälle signifikant (10 und 6 bzw. 10 und 9). Für CBV findet sich hierbei öfter eine Signifikanz der Korrelationen als für CBF. Bei bis zu einem Drittel der Korrelationen eines Metabolitenverhältnisses mit einem Perfusionswert ist also ein signifikanter Zusammenhang vorhanden. Allerdings ist die Stärke des Zusammenhanges trotz Existenz einer Signifikanz zum Teil sehr unterschiedlich. Dieses Ergebnis widerspricht der Erwartung, dass im Falle eines signifikanten Zusammenhanges dieser gleichsinnig ausgeprägt sein würde (z.B. positive Korrelation von Cho/NAA und CBV in den Fällen eines signifikanten Zusammenhanges).

Besonders auffällig ist, dass die Streuung der Werte auch dann groß ist (Median nahe null) und in den meisten Fällen vom Positiven bis ins Negative reicht, wenn man die Ergebnisse nach Tumorgruppen getrennt betrachtet. Auch der Anteil signifikanter Fälle an allen Korrelationen ist nicht von der Tumorgruppe abhängig.

Dass dennoch – wie erwartet - eine Tendenz im Zusammenhang zwischen Perfusion und Spektroskopie besteht, wird deutlich, wenn man ausschließlich die signifikanten Ergebnisse betrachtet. Für die Beziehung Perfusion – Cholin zeigt sich, dass die Korrelationsfaktoren der signifikanten Fälle (6 für CBV, 7 für CBF) aller Tumorgruppen mit der Ausnahme eines PCNSL alle im positiven Bereich und mit Werten zwischen etwa 0,2 und 0,6 vergleichsweise eng beieinander liegen. In 5 der 6 Fälle ist die Korrelation zwischen Cholin und CBV auf 0,01-Niveau signifikant. Bei Cho-CBF sind es mehr, nämlich 7 signifikante Korrelationen, wobei hier nur etwa die Hälfte eine Signifikanz auf 0,01-Niveau aufweist. Entgegen der Annahme, dass die Kreatinwerte nicht von der Lokalisation abhängig sind und damit auch kein Zusammenhang zwischen ihrer Ausprägung und den Perfusionswerten nachweisbar sein dürfte, wurden in immerhin 13% (n = 4) bzw. knapp 20% (n = 6) der 31 Fälle signifikante Korrelationen zwischen Cr und CBV bzw. CBF festgestellt. Die Werte der Korrelationskoeffizienten weisen dabei auf einen mittelstarken positiven Zusammenhang hin. Zwischen Kreatin und CBF wurde häufiger ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen als zwischen Kreatin und CBV.

Erwartet wurde auch ein enger negativer Zusammenhang zwischen dem als Marker neuronaler Integrität geltenden N-Acetyl-Aspartat und den Perfusionswerten. Für das zerebrale Blutvolumen CBV entsprachen 7 Fälle dieser Erwartung. Bei einem Astrozytom 3° war der Zusammenhang zwar ebenfalls signifikant, aber entgegen der Annahme positiv und mittelstark. Weniger deutlich ist das Ergebnis der Korrelation von zerebralem Blutfluss CBF und NAA. Hier wurde bei fast einem Drittel aller Tumoren (10 von 31) eine Signifikanz des Zusammenhanges der Werte ermittelt. Gegenüber CBV, das in fast allen Fällen eines signifikanten Zusammenhanges negative Werte der Korrelation mit NAA hat, ist für CBF-NAA diese Tendenz nicht so eindeutig. Der Mittelwert der Korrelationskoeffizienten ist hier nur wenig von Null verschieden.

Die Erwartung war, dass die Metabolitenverhältnisse zur Erfassung maligner Veränderungen besser geeignet sein würden als die Einzelmetaboliten. Wenn man die vergleichsweise hohe Zahl signifikanter Korrelationen von Perfusionswerten und NAA bedenkt, dann überrascht, dass bei nur 10 Tumoren eine Signifikanz des Zusammenhanges zwischen CBV und Cho/Cr und bei nur 6 Tumoren zwischen CBF und Cho/Cr besteht. Auch hier reicht die Spannweite der Korrelationskoeffizienten vom Positiven bis ins stark Negative, sodass nicht auf einen gleichsinnigen Zusammenhang zwischen Perfusionswerten und Cho/Cr geschlossen werden kann. Anders stellt sich dies für die Korrelation zwischen dem als sensibel für maligne Prozesse geltenden Metabolitenverhältnis Cho/NAA und den Perfusionswerten CBV bzw. CBF dar. Bei 12 Tumoren besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Cho/NAA und CBV, wobei die Korrelationskoeffizienten in 10 Fällen im positiven Bereich liegen und teilweise auf einen starken Zusammenhang zwischen den Parametern hinweisen (größter Korrelationsfaktor ist 0,7). Nur ein drittgradiges Astrozytom und ein PCNSL weichen von dieser Tendenz ab. Sehr ähnlich ist das Ergebnis der signifikanten Korrelationen von CBF und Cho/NAA. Ebenfalls weitgehende Übereinstimmungen zeigt NAA/Cr mit CBV, wenn man die Betrachtung auf die Paare mit signifikanter Korrelation einschränkt. Weniger eindeutig ist der Zusammenhang zwischen NAA/Cr und CBF. Hier reichen die Korrelationskoeffizienten wieder vom Positiven bis ins Negative. Ein Grund für die großen Unterschiede der Korrelationskoeffizienten wird erkennbar, wenn man die Ergebnisse der signifikanten Korrelationen nach Tumorarten geordnet betrachtet. Es zeigt sich, dass nur die PCNSL einen negativen Zusammenhang zwischen Perfusion und Cholin aufweisen. Die Werte der übrigen Tumorarten liegen eng benachbart im positiven Bereich. Eine ähnliche Tendenz wird bei den signifikanten Korrelationen von CBV und CBF mit Kreatin bei den Gliomen deutlich. Die Beziehung zwischen NAA und den Perfusionswerten ist hingegen

uneinheitlich. Während für CBV die Tendenz zu negativen signifikanten Zusammenhängen besteht, ist dies für NAA-CBF nicht der Fall.

Auch bei der nach Tumorgruppen gegliederten Betrachtung der signifikanten Korrelationen von Cho/Cr und den Perfusionswerten bietet sich kein einheitliches Bild. Abgesehen von dem einzigen Gliom zweiten Grades liegen jedoch die Mittelwerte der Gruppen eng beieinander und alle im positiven Bereich, wobei die stärkste Korrelation bei den Glioblastomen und den drittgradigen Tumoren auftritt. Der Zusammenhang zwischen Cho/NAA und den Perfusionswerten ist bei allen Tumorgruppen im Mittel positiv; bei den Glioblastomen liegen alle Werte nahe am Mittelwert. Bei dieser Tumorgruppe wird deutlich, dass Steigerungen der lokalen Perfusion an Orten einer Erhöhung des lokalen Cho/NAA-Verhältnisses vorkommen. Für andere Tumorarten ist das ähnlich, allerdings gibt es immer wieder einzelne Tumoren mit einer Abweichung von dieser Tendenz. Bei NAA/Cr und den Perfusionswerten ist bei keinem PCNSL ein signifikanter Zusammenhang vorhanden, der dagegen bei allen Gliomgruppen besteht. Die Beziehung zwischen Perfusionswerten und NAA/Cr ist hier im Mittel allerdings nicht sehr eng.

Zur richtigen Bewertung der Studienergebnisse müssen mögliche **Fehlerquellen** der Untersuchung erwähnt werden. Bei dem in der **ROI-Analyse** gewählten Ansatz handelt es sich um den Versuch der praktischen Umsetzung einer Modellvorstellung. Es wird davon ausgegangen, dass die kontrastmittelanreichernde Zone den Tumor repräsentiert und das Tumorödem durch den in der T2-Wichtung hyperintensiven perifokalen Bereich markiert wird. Dieser Ansatz berücksichtigt nicht, dass es fließende, nicht exakt erfassbare Übergänge zwischen den beiden Zonen gibt und sich im Normalgewebe auch Tumorzellen befinden können, die mit der konventionellen MRT-Bildgebung nicht nachweisbar sind. Da in einigen Fällen keine KM-Anreicherung im Tumor erfolgt, wird in diesen Fällen die Definition von Roi 1 um das in der T1-Wichtung *hypointense* Gebiet erweitert. Die Ergänzung der Definition 'Roi 1 = Gebiet der KM-Anreicherung' war notwendig, da auch in der Untersuchung nicht alle Tumoren Kontrastmittel anreicherten. Eine differentialdiagnostische Eingrenzung und damit die Entscheidung über weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen ist eben bei diesen Raumforderungen ohne KM-Anreicherung oft schwerer möglich, sodass diese Tumorgruppe in die Analyse einbezogen wurde.

Als Einschränkung der Aussagekraft der ROI-Analyse ist weiter zu nennen, dass ein Teil der analysierten Tumoren zum Zeitpunkt der Auswertung bereits durch eine oder mehrere Maßnahmen vortherapiert war. Sowohl die Ergebnisse der Perfusionsmessung als auch die der MR-Spektroskopie können durch eine Operation, Bestrahlung und/oder Chemotherapie

gegenüber dem Nativzustand des Tumors verändert werden. So kann eine postoperative Bildung von Granulationsgewebe mit einer vom etwa 3. postoperativen Tag bis zu einem halben Jahr nach der OP nachweisbaren KM-Anreicherung einhergehen. Auch nach einer Bestrahlung können in der MRT-Bildgebung Veränderungen wie z.B. zystische Strahlennekrosen mit randständiger KM-Anreicherung auftreten, die nicht sicher von einem Tumorrezidiv abzugrenzen sind (42,129). Die KM-Anreicherung im Bereich operierter Hirntumoren markiert also nicht zwingend neoplastisches Gewebe. Auch die Ergebnisse der MR-Spektroskopie können durch eine Vortherapie beeinflusst werden. Nach Bestrahlung kann eine reaktive Erhöhung von Cho/NAA auftreten, deren Maximum erst nach etwa zwei Monaten erreicht ist (74). Typisch für Strahlennekrosen ist auch ein niedrigeres Niveau von Cho und Cho/Cr (95). Insbesondere bei einem Nebeneinander von Tumorrezidiv und Strahlennekrose kann die MR-Spektroskopie nicht immer eindeutige Ergebnisse liefern (107). Auch die Tatsache, dass die Anzahl der ausgewerteten Tumoren pro Tumorgruppe variiert und in einigen Tumorgruppen verschiedene Tumorarten vertreten sind, ist als eine Einschränkung der Aussagekraft der ROI-Analyse zu sehen. Nicht vermeidbar war, dass die Zahl der Einzelwerte, die in die Berechnung der Metabolitenkonzentrationen für jeden Patienten gingen, zwischen den verschiedenen ROIs und den verschiedenen Patienten zum Teil stark variierte. Die Zahl der Werte war abhängig von der Größe der ROIs und der Auswertbarkeit der Spektren. Eine weitere mögliche Fehlerquelle kann die Lage des Referenzrois (Roi 3) bergen. Dieses wurde in morphologisch gesunder weißer Substanz der Gegenseite positioniert, wobei die Möglichkeit besteht, dass sich einzelne Tumorzellen in diesem Bereich befinden. Es ist ebenfalls möglich, dass die Perfusionswerte in Roi 1, 2 oder 3 durch die Nähe zu einem Hirngefäß oder zum Plexus choroideus zu hoch bestimmt werden (51). Auch ein teilweiser Anschnitt physiologisch hyperperfundierter Strukturen (Cortex) oder nekrotischer und damit hypoperfundierter Bereiche an den Grenzzonen zu den ROIs ist aufgrund der vergleichsweise geringen Auflösung von DPTools© nicht gänzlich auszuschließen. Die Fusion der übereinstimmenden Ebene von morphologischen und perfusionsgewichteten Aufnahmen dient der Minimierung dieses Fehlers. Die Einbeziehung MR-morphologisch nicht erkennbarer Nekrosen in die Messung kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Perfusionsmessung mit DPTools© bedarf für jeden Patienten der Festlegung der individuellen arteriellen Input-Funktion (AIF). Einer Verzerrung der Ergebnisse durch eine 'falsche' AIF (z.B. Messung in einem Tumorgefäß oder in einer Hirnvene) wurde durch die Positionierung der AIF in kontralateral zum Tumor gelegener Hirnsubstanz sowie durch die

visuelle Überprüfung der KM-Konzentrationskurve mit DPTools© vorgebeugt. Zur Vermeidung einer Unterschätzung des rrCBV bei Vorliegen einer Störung der Blut-Hirn-Schranke erfolgte die Präinjektion eines KM-Bolus vor Beginn der Aufzeichnung der perfusionsgewichteten MRT-Aufnahmen.

Ein großes Problem bei der **Pixel-für-Pixel-Analyse** war, dass bei fast allen Patienten bestimmte Pixel nicht in die Analyse einbezogen werden konnten. So hätte der Einschluss von Punkten, die aufgrund ihrer anatomischen Lage erhöhte (z.B. gesunder Cortex) oder erniedrigte (Ventrikelsystem o.a.) Perfusionswerte aufweisen, *ohne* dass dies Ausdruck einer Gewebeproliferation (Tumorgewebe) oder einer wirklichen Perfusionsabnahme (Tumornekrose, minderperfundierte Tumoren und Tumorödeme) ist, die Untersuchungsergebnisse zum Zusammenhang zwischen Perfusions- und Spektroskopiewerten verfälscht. Auch fehlerhafte Spektren (Nekrosespektren, artefaktüberlagerte Spektren) mussten aus der Analyse ausgeschlossen werden.

Die Entscheidung, was verwendbare und nicht verwendbare Pixel sind, wurde anhand vorher definierter Merkmale getroffen.

Aus der Analyse wurden ausgeschlossen:

1. Pixel mit Nekrosespektrum (hoher Lactat-Peak),
2. Pixel mit fehlerhaften Spektren (z.B. durch Nähe zur Kalotte),
3. Pixel mit Lokalisation im Ventrikelsystem,
4. Pixel mit Lokalisation im Kortex oder anderen physiologisch hyperperfundierten Strukturen,
5. Pixel mit Lokalisation im Gebiet des Schädelknochens und
6. Pixel mit Lokalisation in einer OP- oder Biopsie-Höhle.

Diese Kriterien für einen Ausschluss aus der Analyse wurden von der Autorin festgelegt, da vergleichbare Untersuchungen zum Punkt-für-Punkt-Verhalten der Ergebnisse von MR-Perfusion und MR-Spektroskopie nicht vorlagen und deshalb keine anderen Studienprotokolle als mögliche Vorlage oder zumindest zur Orientierung zur Verfügung standen. In Vorversuchen hatte sich gezeigt, dass die Einbeziehung aller Werte in die Analyse unsinnige Ergebnisse ergab. Die Perfusion im Cortex kann physiologisch so hoch wie in einem Hirntumor sein. In den Voruntersuchungen, in denen keine Pixel aus der Analyse ausgeschlossen worden waren, war in vielen Fällen keine sinnvolle Beziehung zwischen verschiedenen Perfusions- und Spektroskopieparametern nachweisbar, auch wenn schon allein durch die farbigen Perfusionsmaps und die farbcodierten Maps der Spektroskopischen Bildgebung durchaus eine Übereinstimmung der Lokalisation der Perfusionsmaxima im

Tumor und der Tumorumgebung mit der Lokalisation der tumorverdächtigen Werte der Spektroskopie erkennbar war. Nach dem Ausschluss der o.g. Pixel bestand in einigen Fällen dann sogar ein signifikanter Zusammenhang bestimmter Parameter der beiden MR-Verfahren. Problematisch bei der Eliminierung von Pixeln ist das subjektive Moment in der Entscheidung darüber, in welchen Fällen ein Ausschluss erfolgt und in welchen nicht. Außerdem entsprechen die Grenzen zwischen den verschiedenen Strukturen (Cortex, Kalotte, Ventrikelsystem, Tumor, Tumorödem) selten exakt den Begrenzungen eines Pixels, sodass die Entscheidung, welches Pixel ausgeschlossen werden soll, sicherlich bei verschiedenen Untersuchern zumindest in einem kleinen Teil der Fälle unterschiedlich ausfallen würde. Das gewählte Verfahren des Ausschlusses von definierten Pixeln ist als Ansatz zur Klärung des Zusammenhanges zwischen lokalen Ergebnissen der MR-Perfusion und der Multivoxelspektroskopie zu verstehen und kann sicherlich durch weitere Untersuchungen zu dieser Fragestellung noch verbessert werden.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Punkt-für-Punkt-Analyse bestand darin, dass die einzelnen Pixel für die Perfusionsmessung manuell umrandet werden mussten. Eine MR-Software, die in Form eines Rasters die automatische Messung der Perfusionswerte in Form von Pixeln ermöglicht, ist noch nicht vorhanden. Das Ausmessen der einzelnen Pixel per Hand birgt die Gefahr von untersucherabhängigen Ungenauigkeiten beim Markieren der Pixelgrenzen in sich. Die gemessenen Perfusionswerte können deshalb minimal ungenau sein. Ein selbst bei gewissenhafter Durchführung der Messung zumindest geringes Abweichen der Messwerte bei verschiedenen Messdurchläufen und bei verschiedenen Untersuchern ist nicht auszuschließen. Die Position der Karten des Chemical shift imaging wurde anhand der Lage der in der normalen MR-Morphologie suspekt erscheinenden Veränderungen des Hirngewebes festgelegt ('Tumorverdacht'). So ist es möglich, dass nicht die gesamte Tumormasse und das gesamte gesunde Hirngewebe erfasst wurden und dass außerhalb der CSI-Matrix Zonen mit Stoffwechsel- oder Perfusionsveränderungen bestehen, die mit in die Analyse eingehen müssten (z.B. bei multifokalen Tumoren).

Erschwerend bei der Interpretation der Ergebnisse ist die zwischen den Patienten zum Teil stark variierende Zahl der ausgewerteten Pixel. Im Idealfall gehen die Werte aller Pixel der Spektroskopiematrix in die Analyse ein. Dieser Fall tritt aus diversen Gründen (Tumorgröße, Größe der CSI-Matrix, Tumornekrose, Anschnitt von Cortex ...) aber nur selten ein. Zum Teil große Unterschiede der Anzahl der verwertbaren Pixel zwischen den Patienten sind die Folge. Eine weitere Einschränkung der Aussagekraft der Studie ist in der verschiedenen Zahl der analysierten Tumoren jeder Tumorart und jeden Tumorgrades sowie der Mischung aus nicht

vorbehandelten, operierten, bestrahlten und/oder chemotherapierten Tumoren zu sehen. Vorbehandlungen jeglicher Art können einen Einfluss auf Stoffwechsel und Durchblutung haben. Ein höherer Aussagewert und möglicherweise eine eindeutigere Tendenz der Ergebnisse ist durch die Analyse einer gleichen Zahl der Tumoren jeder Gruppe sowie durch die Untersuchung ausschließlich unbehandelter Tumoren zu erwarten.

Eine direkte Übertragung der Erkenntnisse der Studie auf die Vorgänge auf zellulärer Ebene ist aufgrund der vergleichsweise geringen Auflösung der MRT kaum möglich. Möglicherweise kann diesem Problem durch die Anwendung hochauflösender MR-Verfahren zumindest teilweise begegnet werden (99), wenngleich auch diese Techniken die Darstellung der Zellebene bislang nicht erreichen.

Die individuellen Unterschiede der Perfusions- und Spektroskopiewerte, die z.B. altersbedingt auftreten, wurden durch die Bildung relativer Werte eliminiert. Einer Verfälschung der Ergebnisse durch eine fehlerhafte Kontrastmittel-Applikation wurde durch die Verwendung des gleichen Infusionsprotokolls bei allen Patienten vorgebeugt. Allerdings ist eine Perfusionsmessung dann in ihrer Aussagekraft eingeschränkt, wenn z.B. durch Gefäßstenosen o.a. eine Veränderung des Blutstromes erzeugt wird.

Ein Problem bei der Bildung der Metabolitenverhältnisse ergab sich, wenn die Konzentration eines Einzelmetaboliten im Nenner des Verhältnisses 0 war, da eine Division durch 0 nicht möglich ist. In diesem Fall konnten die Werte der Metabolitenverhältnisse dieses Pixels nicht in die Korrelationsanalyse eingehen.

Die untersuchten Tumoren wurden anhand einer bioptisch oder operativ gewonnenen Gewebeprobe einer Tumorart zugeordnet. Die potentielle Gefahr des sampling errors, also der Fehlentnahme und damit der Fehlklassifizierung, darf hierbei nicht außer Acht gelassen werden.

In der durchgeführten Analyse wurde nicht zwischen primär malignen Tumoren und höhergradigen malignisierten Rezidiven eines vorbestehenden Tumors unterschieden. Ob der Ursprung dieser Tumoren zu Differenzen bei der Korrelation von Perfusion und Spektroskopie führt, ist bisher nicht geklärt und kann ebenfalls Inhalt weiterer Untersuchungen sein.

Nicht ganz auszuschließen ist die Beeinflussung der Ergebnisse durch Bewegungsartefakte. Da die MRT-Daten für morphologische, spektroskopische und Perfusionsbilder nacheinander und nicht exakt zum gleichen Zeitpunkt aufgezeichnet wurden, ist die Bewegung des Patienten um Millimeter nicht zu verhindern. Ein Unterschied der Ebenen der verschiedenen

Messungen ist die Folge. Die Verwendung von Kopfspulen soll die Entstehung von Bewegungsartefakten auf ein Minimum reduzieren.

5.3 Mögliche Anwendung der Ergebnisse in Diagnostik und Therapie und Schlußfolgerungen für weitere Untersuchungen

Die Unterschiede zwischen den **ROIs** sind bei den Perfusionswerten im Mittel größer als bei den Einzelmetaboliten und auch bei den Metabolitenverhältnissen. Allerdings ist die Unterscheidung zwischen Tumor und Tumorödem bei den Gliomen zweiten und dritten Grades besser mit den Metabolitenverhältnissen möglich als mit den Werten der Perfusion. Eine wichtige Erkenntnis ist, dass sich besonders bei den Gliomen zweiten und dritten Grades die Zone der Tumorzellinfiltration (Tumor und Tumorödem) mit den Metabolitenverhältnissen besser vom 'Normalgewebe' abgrenzen lässt als mit den Perfusionswerten, die gegenüber denen der Referenzsubstanz nur leicht erhöht sind. Möglicherweise erfasst die Spektroskopische Bildgebung durch die Infiltration von Tumorzellen bedingte Veränderungen früher als die Perfusionsbildung. Die Perfusionserhöhungen, die mit der PWI erfasst werden, spiegeln die Tumor-Neoangiogenese wider, die durch von den Tumorzellen gebildeten Wachstumsfaktoren induziert wird. Für den Fall, dass diese Gefäßneubildung noch nicht bzw. noch nicht in dem Maße eingesetzt hat, dass sie in der Perfusionsbildung darstellbar ist, könnte die MR-Spektroskopie das geeignetere Verfahren zur Erfassung der tatsächlichen Tumorausbreitung sein. Sie macht Änderungen auf zellulärer Ebene (Mitose, Membranproliferation) sichtbar, die möglicherweise erst in einem späteren Stadium des Tumorwachstums eine Erhöhung der lokalen Perfusion nach sich ziehen. Mit der Einbeziehung der Spektroskopischen Bildgebung in die Diagnostik von Hirntumoren ist es möglich, maligne Areale genauer darzustellen als mit der konventionellen MRT und der Perfusionsbildung allein. Besonders bei den schwer eindeutig zu diagnostizierenden zweit- und drittgradigen Gliomen, und hier wiederum insbesondere bei den Tumoren ohne KM-Anreicherung, bringt die Anwendung des Chemical-Shift-Imagings einen wichtigen Informationsgewinn. Eine wünschenswerte Folge wäre, dass in der Spektroskopischen Bildgebung als malignes Gewebe diagnostizierte Foci, die in der konventionellen oder der perfusionsgewichteten MR-Bildgebung nicht oder nur uneindeutig zur Darstellung kommen, zur exakteren Diagnosestellung mit biopsiert werden. Möglicherweise kann sogar die sich allein in der CSI als tumorbefallen darstellende Zone

einer operativen Therapie, Chemotherapie und/oder Bestrahlung zugeführt werden. Die Therapie von spektroskopisch unauffälligem Umgebungsgewebe könnte dafür umso schonender gewählt werden. Die Hoffnung ist, durch eine aggressivere Therapie von malignem Gewebe und die Schonung von 'gesundem' Gewebe die Prognose von Hirntumorpatienten zu verbessern, die Rezidivraten zu vermindern oder zumindest die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs zu verlängern.

Bei nicht KM-anreichernden Tumoren ist die Biopsie- und Therapieplanung schwieriger als bei Tumoren mit KM-Anreicherung, da hier die Tumorausbreitung noch schwerer einschätzbar ist und höhermaligne Zonen schlecht von denen niedriger Malignität zu unterscheiden sind. Die Anwendung der ROI-Analyse als Kombination von MR-Perfusion und Spektroskopischer Bildgebung ist hierbei eine wertvolle Hilfe zur Abschätzung der Tumorausbreitung. Insbesondere bei der Diagnostik und bei Verlaufskontrollen niedriggradiger Gliome, die primär zurückhaltend durch wait-and-see oder aber aggressiv durch OP, Chemotherapie und Bestrahlung behandelt werden, kann die ROI-Analyse mit Perfusion und Spektroskopie einen erheblichen Erkenntnisgewinn bringen. Eine Zunahme der regionalen Perfusion oder z.B. des $rrCho/NAA$ in Roi 1 könnte auf einen Übergang in einen höhergradigen Tumor hinweisen. Eine Veränderung der Perfusions- und/oder Spektroskopieparameter in Roi 2 kann Ausdruck einer fortschreitenden Tumordinfiltration des tumorfreien Gewebes, eines Auftretens von Zweitumoren oder auch einer Malignisierung in diesem Bereich sein.

Die Therapiekontrolle und die Nachsorge von Hirntumorpatienten ist möglicherweise zu verbessern, wenn hierfür eine Vorgehensweise wie bei der ROI-Analyse gewählt wird. Es ist zu erwarten, dass Tumorrezidive oder verbliebenes Tumorgewebe besser von einer Strahlen- oder OP-Gliose zu unterscheiden sind, wenn dem Untersuchungsprotokoll zur konventionellen Bildgebung perfusionsgewichtete *und* spektroskopische MRT-Sequenzen hinzugefügt werden. Bei erhöhten Perfusionswerten, wie sie auch am Rand einer OP-Höhle vorkommen, kann mit der 1H -MRS anhand einer Steigerung von Cho/NAA oder Cho/Cr die Differenzierung vom Tumorgewebe erreicht werden. Ein Vorteil der für die ROI-Analyse verwendeten Spektroskopieergebnisse besteht darin, dass sie aus den Einzelergebnissen einer aus vielen Voxeln zusammengesetzten Metabolitenkarte, der Karte der Spektroskopischen Bildgebung, errechnet wurden. Durch die Möglichkeit eines Ausschlusses fehlerhafter Voxel kann die Gefahr der Verfälschung der Spektroskopieergebnisse reduziert werden. Bei der meistens verwendeten, weniger aufwendigen Single-Voxel-Technik können lokale

Unterschiede *innerhalb* des Voxels nicht dargestellt werden, die Möglichkeit eines Ausschlusses fehlerhafter Zonen besteht somit nicht.

Nicht zu unterschätzen ist die Tatsache, dass es sich bei der ROI-Analyse um ein aufwändiges Verfahren handelt. Bisher existiert kein MRT-Programm, mit dem die Ergebnisse der Perfusionsmessung *und* der Spektroskopischen Bildgebung für ein und dasselbe ROI in wenigen Schritten den MRT-Rohdaten entnommen werden können. Die korrekte Überlagerung der gleichen Ebene der morphologischen Bilder und der Perfusionsaufnahmen, nämlich der Ebene, in der auch die Spektroskopische Bildgebung durchgeführt wurde, sowie die Ermittlung der mittleren Metabolitenkonzentrationen der einzelnen ROIs mussten für die ROI-Analyse manuell und mit hohem Zeitaufwand durchgeführt werden. Allein schon der Ablauf für die Bearbeitung der Spektroskopierohdaten zum Erhalt der Einzelspektren und der Karten der Metabolitenkonzentrationen müsste einfacher gestaltet werden, um eine breite Anwendbarkeit des Chemical Shift Imagings zu ermöglichen. Und auch die nötigen Arbeitsschritte zur Fusion von morphologischen und funktionellen (hier perfusionsgewichteten) Aufnahmen können sicherlich in der Zukunft effektiviert werden. Nur durch eine benutzerfreundliche Gestaltung der Programme zur Bearbeitung der unterschiedlichen MR-Datensätze wird sich die ROI-Analyse in der täglichen Routine durchsetzen können. Die Kombination verschiedener morphologischer und funktioneller MR-Verfahren sollte, da sie bessere Einblicke in lokale Unterschiede des Tumorstadiums ermöglicht, zum Standard bei der Diagnostik maligner Hirntumoren oder beim Verdacht auf ein malignes Geschehen des ZNS werden.

Im Vergleich zur sonst üblichen Vorgehensweise, die Diagnostik und Therapie sowie Nachkontrollen von Hirntumoren primär orientiert an der Darstellung der Läsionen in der konventionellen MRT-Bildgebung vorzunehmen, bietet die kombinierte Durchführung einer MR-Perfusionsbildgebung *und* einer Spektroskopischen Bildgebung neue Möglichkeiten, bereits kleine oder nicht KM-anreichernde maligne Läsionen zu detektieren. Die **Punkt-für-Punkt-Analyse** hat dabei den großen Vorteil, dass lokale Unterschiede des Zellstoffwechsels besser erfasst werden können als mit der bisher üblichen ROI-Methode. Es liegt auf der Hand, dass durch die höhere Ortsauflösung bei der Pixel-für-Pixel-Analyse die Möglichkeit besteht, anhand lokaler Veränderungen der Perfusion und/oder der Metabolitenkonzentrationen bereits frühe Stadien der Tumorentstehung und zeitiger Tumorrezidive erkennen zu können, ehe Veränderungen in den konventionellen MRT-Sequenzen feststellbar sind. Dadurch könnte die Diagnose 'maligner Hirntumor' eher gestellt werden. Diese Tatsache und die Möglichkeit der Durchführung einer an den Ergebnissen der Pixel-für-Pixel-Analyse orientierten und damit

auf das lokale Tumorwachstum zugeschnittenen Therapie wären Ansätze, die bisher schlechte Prognose für Patienten mit malignen primären Hirntumoren zu verbessern. Die Kombination beider Verfahren dürfte hierbei insbesondere bei hypo- oder isoperfundierten Tumoren bedeutsam sein, da Rückschlüsse auf deren Dignität mit der Spektroskopischen Bildgebung besser möglich sind als mit der Perfusionsbildgebung allein.

Um die Diagnostik weiter zu optimieren, wäre z.B. die Durchführung serieller Biopsien an verschiedenen Orten, nämlich dem der stärksten Perfusion und dem der am stärksten auf Malignität hinweisenden Veränderungen in der Spektroskopischen Bildgebung, denkbar. Dadurch kann die Gefahr des Undergradings reduziert werden, da sich die Wahl des Biopsieortes nach verschiedenen biologischen Parametern richtet und lokale Unterschiede mit den beiden Verfahren aufgrund der vergleichsweise hohen Auflösung bei der Pixel-für-Pixel-Analyse besser erfasst werden. Auch die Erkennung und - soweit möglich - vollständige Erfassung multizentrisch wachsender Tumoren wäre so zu verbessern. Das sind wesentliche Erkenntnisse aus der Korrelationsanalyse.

Bei der Bestrahlungsplanung ist eine Anpassung der Strahlendosis an die mittels MR-Perfusion und Chemical Shift Imaging erfassten regionalen Unterschiede innerhalb des Tumors und im Tumorödem denkbar. Weniger maligne Zonen, also solche, die eine nur geringe Erhöhung der relativen Perfusionswerte und eine nur geringe Abweichung der Spektroskopiewerte verglichen mit 'normalem' Gewebe aufweisen, könnten mit einer deutlich geringeren Dosis bestrahlt werden als Areale mit Veränderungen, die stark auf malignes Wachstum hindeuten. Durch dieses Herangehen könnten Nebenwirkungen der Bestrahlung vermindert *und* die Wahrscheinlichkeit von Tumorrezidiven und Tumorprogress vermindert werden. Allerdings ist dafür die Entwicklung von Bestrahlungseinheiten nötig, die eine Bestrahlung benachbarter Regionen mit sehr unterschiedlichen Dosen ermöglichen. Auch das nötige Ausmaß einer Resektion ist anhand der höher aufgelösten Bilder der Pixel-für-Pixel-Analyse besser planbar als mit morphologischen Bildern sowie den Perfusions- und Spektroskopiebildern in Single-Voxel-Technik.

Im Fortgang der Untersuchungen ergaben sich Anregungen für weiterführende Studien, die hier genannt sein sollen:

1. Es ist eine größere Anzahl von Tumoren zu untersuchen, wobei die nativen und die vorbehandelten Tumoren getrennt voneinander betrachtet werden sollten. So können Rückschlüsse auf den Einfluss einer Bestrahlung/Chemotherapie/OP gezogen und Unterschiede zwischen den Tumoren verschiedener Arten und Gradings erkannt werden.

2. Wichtig ist eine genaue Festlegung dazu, wie die Gefahr des Undergradings bei der histologischen Diagnostik der Tumorart minimiert werden kann, um die Ergebnisse der 'richtigen' Tumorart zuordnen zu können. Die stereotaktische Punktion verschiedener Zonen mit malignitätsverdächtigen Veränderungen - soweit technisch machbar und klinisch vertretbar - ist ein Ansatz dafür.
3. Reizvoll ist die Übertragung des Ansatzes der Pixel-für-Pixel- und der ROI-Analyse auf MRT-fremde Verfahren der Bildgebung von Hirntumoren (PET, SPECT). Auch die Anwendung auf weitere MR-Verfahren (diffusionsgewichtetes und funktionelles MRT u.a.), die Etablierung von MRT-Geräten mit einer höheren Auflösung (Feldstärke 3 Tesla und mehr) und die Anwendung von hochauflösenden Verfahren wie der High-Spatial-Resolution-MRT-Spektroskopie mit einer großen Zahl von Pixeln werden zu einer Verbesserung der Diagnostik und in der Zukunft auch zu einer Prognoseverbesserung für Patienten mit malignen Hirntumoren beitragen.
4. Möglich ist auch die Korrelation der lokalen Ergebnisse der Bildgebungsverfahren mit denen von Gewebeentnahmen, soweit dies technisch möglich und mit der Gesundheit der Patienten vereinbar ist. Als Lösungsansatz für eine unverfälschte Korrelationsanalyse kommt auch die Verbindung von MR-Perfusion und MR-Spektroskopie im Rahmen einer intraoperativen MRT-Untersuchung mit der punktgenauen stereotaktischen oder offenen Gewebeentnahme an suspekten Orten in Frage. Voraussetzung sind Entwicklungen zur technischen Machbarkeit.
5. Sollte die punktgenaue Gewebeentnahme möglich sein, dann können auch Zusammenhänge zwischen den lokalen Ergebnissen verschiedener MR-Verfahren und der Zelldichte, Malignität und ggf. auch zu genetischen/molekularen Unterschieden in verschiedenen Bereichen der Tumoren untersucht werden. Die lokal unterschiedliche Applikation antiproliferativer Substanzen (insbesondere Rezeptorantagonisten) kann dann gezielt entsprechend der spezifischen Rezeptoren des Tumors punktgenau erfolgen. Auf der Grundlage der lokalen Ergebnisse der MR-Perfusionsbildgebung und des Chemical-Shift-Imagings können möglicherweise Tumoren mit unterschiedlicher Prognose auch innerhalb eines Tumorgradings voneinander unterschieden werden.
6. Um eine Verkürzung der Untersuchungszeit zu erzielen, wird eine Automatisierung der Messung der Perfusionswerte innerhalb eines jeden Pixels notwendig sein.
7. Ein weiteres Problem ist die Rolle des Kreatins bei der MR-Spektroskopie, da auch die Konzentration dieses Metaboliten nicht unabhängig von der Lokalisation zu sein scheint.

8. Da verschiedene Techniken zur Messung der zerebralen Perfusion existieren und die Ergebnisse der Verfahren nur bedingt vergleichbar sind (81,132), sollten analoge Untersuchungen anhand der anderen Verfahren erfolgen.
9. Anstelle von CBV und CBF können auch die lokale Ausprägung anderer Messgrößen der Perfusion (z.B. MTT und TTP) sowie weitere Metaboliten der Spektroskopie untersucht werden.
10. Ob eine an den Ergebnissen der Pixel-für-Pixel-Analyse orientierte Bestrahlung mit einer Verbesserung der Prognose einhergeht, ist zu prüfen.
11. Der Nutzen sowohl der ROI-Analyse als auch der Pixel-für-Pixel-Analyse für die Sondergruppe der Tumoren ohne KM-Anreicherung, die schwer zu diagnostizieren sind, sollte weiter untersucht werden.

Die Verfahren der Bildgebung, die biologische Eigenschaften von malignen Hirntumoren präziser darstellen können, sollten einen breiten Eingang in die Diagnostik dieser Gruppe der bösartigsten Tumoren finden. Ziel aller Untersuchungen sollte letztendlich eine Prognoseverbesserung für Patienten mit malignen Hirntumoren sein.

Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Korrelation der MR-Spektroskopie und MR-Perfusionsmessung zur Evaluation von Hirntumoren

ingereicht von
Katharina Vester

angefertigt an der
Abteilung für Neuroradiologie der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität
München

betreut von
Prof. Dr. med. Claus Zimmer

September 2009

Gegenstand der Arbeit ist der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der MR-Perfusion und der MR-Spektroskopie bei der Evaluation maligner primärer Hirntumoren. Hintergrund ist die Überlegung, dass durch die beiden Verfahren möglicherweise verschiedene Areale des Tumorwachstums detektiert werden können, da sie unterschiedliche Vorgänge im Zuge der malignen Proliferation erfassen. Mit der MR-Perfusionsbildgebung wird die Durchblutung im Bereich der Hirntumoren und deren Umgebung untersucht, während mit der MR-Spektroskopie die im Vergleich zu normalem Hirngewebe veränderten Konzentrationen von Stoffwechselprodukten dargestellt werden. Sollte eine lokale Übereinstimmung der Ergebnisse der beiden Verfahren bestehen, dann wäre eine der beiden Techniken verzichtbar. Eine Nichtkongruenz der Resultate würde hingegen bedeuten, dass durch die Kombination von MR-Perfusionsbildgebung und chemical shift imaging (Spektroskopische Bildgebung) weitere wichtige Informationen zur Tumorausdehnung und zur Lokalisation der höchstmalignen Anteile innerhalb der Tumoren gewonnen werden können. Ziel ist eine Verbesserung der Bestimmung von zu bioptierenden und zu bestrahlenden Zonen innerhalb der Tumoren. Der Erkenntniszuwachs dieser Studie besteht besonders in der Erstmaligkeit der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen MR-Perfusionsbildgebung und Spektroskopischer Bildgebung in Form einer Pixel-für-Pixel-Korrelationsanalyse.

31 bereits vorbehandelte oder neu diagnostizierte Patienten, die an einem Gliom oder einem primären zerebralen Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt waren, wurden einer konventionellen MRT-Untersuchung, einer 2-D-MR-Multivoxelspektroskopie (chemical shift imaging) sowie einer MR-Perfusionsbildgebung unterzogen. Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen MR-Perfusion und chemical shift imaging erfolgte auf zwei verschiedene Arten: Bei der **ROI-Analyse** wurden die Werte der MR-Perfusionsbildgebung und der MR-Spektroskopie für die drei Zonen (ROIs) Tumor (Roi 1), Tumorödem (Roi 2) und Normalgewebe erhoben. Bezugspunkt der **Pixel-für-Pixel-Analyse** bildete dagegen das aus vielen Einzelpunkten (Pixeln) bestehende Raster (Matrix) der Spektroskopischen Bildgebung, die Perfusions- und Spektroskopiewerte der Pixel wurden für jeden Patienten miteinander korreliert.

Wichtige Erkenntnisse aus der **ROI-Analyse** sind:

1. Die im Bereich des Tumors gemessenen Perfusionswerte sind im Mittel deutlich höher als die des Tumorödems. In beiden Zonen besteht dabei eine große Streuung der Perfusionswerte, es gibt auch Fälle der Minderperfusion von Tumor und/oder Tumorödem. Interessanterweise sind die Mittelwerte von CBV und CBF auch in der den Tumor umgebenden Zone, die per definitionem keine Anreicherung von KM aufweist, deutlich gegenüber denen des Normalgewebes erhöht.
2. Bei den Konzentrationen der Einzelmetaboliten der Spektroskopischen Bildgebung sind die Unterschiede zwischen Roi 1 und Roi 2 nicht so groß wie bei den Perfusionswerten. Dennoch wird erkennbar, dass im Tumor höhere Werte von Cholin und niedrigere Werte von NAA vorliegen als im Tumorödem. Verglichen mit 'gesundem' Gewebe kennzeichnet die Bereiche des Tumors *und* des Tumorödems eine Erhöhung von Cholin und eine Verminderung von NAA. Das Metabolitenverhältnis Cho/NAA weist die größten Konzentrationsunterschiede zwischen Roi 1 und Roi 2 auf.
3. Während bei den Gliomen zweiten und dritten Grades die Metabolitenkonzentrationen von Roi 1 und 2 stärker voneinander abweichen als die Perfusionswerte, sind die beiden Zonen bei den viertgradigen Tumoren (PCNSL und GBM) besser mit den Perfusionswerten zu unterscheiden. Eine vergleichsweise große Übereinstimmung der Lokalisation besteht für $CBV_{max}\text{-Cho}/NAA_{max}$, $CBV_{max}\text{-NAA}_{min}$ und $CBF_{max}\text{-NAA}_{min}$. Bei einigen Tumorgruppen konnte für bestimmte Paare von Perfusions- und Spektroskopieergebnissen sogar zu 100 Prozent eine Lokalisation der malignitätsverdächtigen Werte im gleichen Roi nachgewiesen werden. Diese Fälle stellen aber eher eine Ausnahme dar.

Die **Pixel-für-Pixel-Analyse** erbrachte unter anderem folgende Resultate:

1. Nur ein vergleichsweise kleiner Teil der Korrelationen von Einzelmetaboliten und Perfusionsparametern ist signifikant, am häufigsten besteht bei den Paaren NAA-CBF, NAA-CBV und Cho-CBF eine Signifikanz des Zusammenhangs. Bei den Korrelationen von Metabolitenverhältnissen und Perfusionsparametern lassen sich oft signifikante Zusammenhänge nachweisen, am häufigsten bei der Korrelation von Cho/NAA mit CBV bzw. CBF, von Cho/Cr mit CBV und von NAA/Cr mit CBV. Allerdings variieren Stärke und Richtung der Zusammenhänge auch in den Fällen einer statistischen Signifikanz sogar innerhalb der einzelnen Tumorgruppen stark.
2. In einigen Fällen sind auch außerhalb des in der konventionellen Bildgebung erkennbaren Tumors und Tumorödems stark malignitätsverdächtige Perfusions- und/oder Spektroskopiewerte nachweisbar. Inwieweit das Ausdruck einer Infiltration des gesunden Gewebes durch Tumorzellen ist, ist in weiterführenden Studien mit an den Ergebnissen der Perfusions- und Spektroskopiebildgebung orientierten Gewebebiopsien zu untersuchen.
3. Der Grad der Übereinstimmung der Lokalisation von maximalen Perfusionswerten und malignitätsverdächtigen Spektroskopiewerten ist bei den verschiedenen Tumorgruppen unterschiedlich groß (Maximum: 80% Übereinstimmungsrate für das Paar CBFmax-Crmax bei den Gliomen zweiten Grades). Nicht erwartet wurde die festgestellte hohe Anzahl einer gleichen Lokalisation von maximalem Kreatin und maximalen Perfusionswerten.

Die Ergebnisse beider Analysen zeigen, dass die Kombination von MR-Perfusion und MR-Spektroskopie das Erkennen von Tumorarealen ermöglicht, die sich dem Nachweis durch nur eines der beiden Verfahren entziehen. Insbesondere die Detektion der höchstmalignen Areale kann durch die Kombination der beiden MRT-Verfahren verbessert werden. Durch die der Pixel-für-Pixel-Analyse zugrunde liegende hohe räumliche Auflösung ist diese dabei zur Erfassung lokaler Unterschiede der Tumorbiologie besser geeignet als die bisher häufig angewandte ROI-Methode. Die kombinierte Bildgebung mit MR-Perfusion und -Spektroskopie erbringt in jeder Tumorgruppe einen Erkenntniszuwachs bei der Detektion der höchstmalignen Areale. Auf dem Weg zur praktischen Umsetzung der Erkenntnisse ist eine Automatisierung insbesondere der Pixel-für-Pixel-Analyse sowie der Vergleich der Ergebnisse mit geweblichen Untersuchungen erforderlich.

Literaturverzeichnis

- [1] Aho, R., Ekfors, T., Haltia, M., Kalimo, H., Pathogenesis of primary central nervous system lymphoma: invasion of malignant lymphoid cells into and within the brain parenchyme. *Acta Neuropathol (Berl)* 86 (1993) 71-76.
- [2] Alecio-Mattei, T., Alecio-Mattei, J., Aguiar, P.H., Ramina, R., Primary central nervous system lymphomas in immunocompetent patients. *Neurocirugia (Astur)* 17 (2006) 46-53.
- [3] Alheit, H., Oehme, L., Winkler, C., Fuchtnner, F., Hoepping, A., Grabowski, J., Kotzerke, J., Beuthien-Baumann, B., Radiation treatment planning in brain tumours: potential impact of 3-O-methyl-6-[(18)F]fluoro-L-DOPA and PET. *Nuklearmedizin* 47 (2008) 200-204.
- [4] Arjona, D., Rey, J.A., Taylor, S.M., Early genetic changes involved in low-grade astrocytic tumor development. *Curr Mol Med* 6 (2006) 645-650.
- [5] Aronen, H.J., Gazit, I.E., Louis, D.N., Buchbinder, B.R., Pardo, F.S., Weisskoff, R.M., Harsh, G.R., Cosgrove, G.R., Halpern, E.F., Hochberg, F.H., Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 191 (1994) 41-51.
- [6] Aronen, H.J., Pardo, F.S., Kennedy, D.N., Belliveau, J.W., Packard, S.D., Hsu, D.W., Hochberg, F.H., Fischman, A.J., Rosen, B.R., High microvascular blood volume is associated with high glucose uptake and tumor angiogenesis in human gliomas. *Clin Cancer Res* 6 (2000) 2189-2200.
- [7] Auer, D.P., Elbel, G.K., Funktionelle Bildgebung bei Hirntumoren. In: Tonn, J., Kreth, F.W. [Hrsg.]: *Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks*. 2. Auflage ed. München: Tumorzentrum München und W.Zuckerschwerdt Verlag, München, 2004.
- [8] Barrett, T., Brechbiel, M., Bernardo, M., Choyke, P.L., MRI of tumor angiogenesis. *J Magn Reson Imaging* 26 (2007) 235-249.
- [9] Batra, A., Tripathi, R.P., Singh, A.K., Perfusion magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy of cerebral gliomas showing imperceptible contrast enhancement on conventional magnetic resonance imaging. *Australas Radiol* 48 (2004) 324-332.
- [10] Berlit, P.H. [Hrsg.], *Klinische Neurologie*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006.
- [11] Blumenthal, D.T., Cannon-Albright, L.A., Familiality in brain tumors. *Neurology* 71 (2008) 1015-1020.
- [12] Bogomolny, D.L., Petrovich, N.M., Hou, B.L., Peck, K.K., Kim, M.J., Holodny, A.I., Functional MRI in the brain tumor patient. *Top Magn Reson Imaging* 15 (2004) 325-335.
- [13] Boxerman, J.L., Schmainda, K.M., Weisskoff, R.M., Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. *AJNR Am J Neuroradiol* 27 (2006) 859-867.
- [14] Brown, G.G., Clark, C., Liu, T.T., Measurement of cerebral perfusion with arterial spin labeling: Part 2. Applications. *J Int Neuropsychol Soc* 13 (2007) 526-538.
- [15] Bücheler, E., Lackner, K.J., Thelen, M.H. [Hrsg.], *Einführung in die Radiologie - Diagnostik und Interventionen*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2006.
- [16] Calli, C., Kitis, O., Yuntun, N., Yurtseven, T., Islekel, S., Akalin, T., Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol* 58 (2006) 394-403.
- [17] Catalaa, I., Henry, R., Dillon, W.P., Graves, E.E., McKnight, T.R., Lu, Y., Vigneron, D.B., Nelson, S.J., Perfusion, diffusion and spectroscopy values in newly diagnosed cerebral gliomas. *NMR Biomed* 19 (2006) 463-475.
- [18] CBTRUS - Central Brain Tumor Registry of the United States, (2005), CBTRUS Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1998-2002. (www.cbtrus.org), Stand: 11.10.2006.

- [19] Ceyskens, S., Van, L.K., De Groot, T., Goffin, J., Bormans, G., Mortelmans, L., [11C]-methionine PET, histopathology, and survival in primary brain tumors and recurrence. *AJNR Am J Neuroradiol* 27 (2006) 1432-1437.
- [20] Cha, S., Knopp, E.A., Johnson, G., Litt, A., Glass, J., Gruber, M.L., Lu, S., Zagzag, D., Dynamic contrast-enhanced T2-weighted MR imaging of recurrent malignant gliomas treated with thalidomide and carboplatin. *AJNR Am J Neuroradiol* 21 (2000) 881-890.
- [21] Chamberlain, M.C., Kormanik, P.A., Practical guidelines for the treatment of malignant gliomas. *West J Med* 168 (1998) 114-120.
- [22] Chen, W., Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 48 (2007) 1468-1481.
- [23] Claus, E.B., Horlacher, A., Hsu, L., Schwartz, R.B., Io-Iacono, D., Talos, F., Jolesz, F.A., Black, P.M., Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 103 (2005) 1227-1233.
- [24] Combs, S.E., Gutwein, S., Schulz-Ertner, D., van Kampen, M., Thilmann, C., Edler, L., Wannemacher, M. M., Debus, J., Temozolomide combined with irradiation as postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme. Phase I/II study. *Strahlenther Onkol* 181 (2005) 372-377.
- [25] Comte, F., Bauchet, L., Rigau, V., Hauet, J.R., Fabbro, M., Coubes, P., Chevalier, J., Mariano-Goulart, D., Rossi, M., Zanca, M., Correlation of preoperative thallium SPECT with histological grading and overall survival in adult gliomas. *Nucl Med Commun* 27 (2006) 137-142.
- [26] Covarrubias, D.J., Rosen, B.R., Lev, M.H., Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *Oncologist* 9 (2004) 528-537.
- [27] Croteau, D., Scarpace, L., Hearshen, D., Gutierrez, J., Fisher, J.L., Rock, J.P., Mikkelsen, T., Correlation between magnetic resonance spectroscopy imaging and image-guided biopsies: semiquantitative and qualitative histopathological analyses of patients with untreated glioma. *Neurosurgery* 49 (2001) 823-829.
- [28] Das, S., Srikanth, M., Kessler, J.A., Cancer stem cells and glioma. *Nat Clin Pract Neurol* 4 (2008) 427-435.
- [29] DeAngelis, L.M., Chemotherapy for brain tumors--a new beginning. *N Engl J Med* 352 (2005) 1036-1038.
- [30] Deibler, A.R., Pollock, J.M., Kraft, R.A., Tan, H., Burdette, J.H., Maldjian, J.A., Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 1: technique and artifacts. *AJNR Am J Neuroradiol* 29 (2008) 1228-1234.
- [31] Del Sole, A., Falini, A., Ravasi, L., Ottobrini, L., Anatomical and biochemical investigation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med* 28 (2001) 1851-1872.
- [32] Demuth, T., Berens, M.E., Molecular mechanisms of glioma cell migration and invasion. *J Neurooncol* 70 (2004) 217-228.
- [33] Ducreux, D., (2005), DPTools. (<http://193.55.58/Dptools/Dprequest.htm>), Stand: 15.02.2005
- [34] Dudel, C., Schalhorn, A., Chemotherapie - Grundlagen. In: Tonn, J., Kreth, F.W. [Hrsg.]: *Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks*. 2. Auflage ed. München: Tumorzentrum München und W.Zuckerschwerdt Verlag, München, 2004.
- [35] Dudel, C., Hiller, E., Sehlen, S., Lymphome. In: Tonn, J., Kreth, F.W. [Hrsg.]: *Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks*. 2. Auflage ed. München: Tumorzentrum München und W.Zuckerschwerdt Verlag, München, 2004.
- [36] Fan, G.G., Deng, Q.L., Wu, Z.H., Guo, Q.Y., Usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI in patients with non-enhancing supratentorial brain gliomas: a valuable tool to predict tumour grading? *Br J Radiol* 79 (2006) 652-658.
- [37] Feiden, W., Milutinovic, S., Primary CNS lymphomas. Morphology and diagnosis. *Pathologe* 23 (2002) 284-291.

- [38] Ferreri, A.J., Abrey, L.E., Blay, J.Y., Borisch, B., Hochman, J., Neuwelt, E.A., Yahalom, J., Zucca, E., Cavalli, F., Armitage, J., Batchelor, T., Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the Eighth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. *J Clin Oncol* 21 (2003) 2407-2414.
- [39] Fischer, L., Martus, P., Weller, M., Klasen, H.A., Rohden, B., Roth, A., Storek, B., Hummel, M., Nagele, T., Thiel, E., Korfel, A., Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients. *Neurology* 71 (2008) 1102-1108.
- [40] Forsting, M., Jansen, O.H. [Hrsg.], MRT des Zentralnervensystems. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2006.
- [41] Fountas, K.N., Kapsalaki, E.Z., Gotsis, S.D., Kapsalakis, J.Z., Smisson, H.F., III, Johnston, K.W., Robinson, J.S., Jr., Papadakis, N., In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. *Stereotact.Funct.Neurosurg.* 74[2] 2000 83-94.
- [42] Freitag, P., Schumacher, T., Gliale Hirntumoren im Erwachsenenalter - Bildgebende Diagnostik und Therapiekontrolle. *Schweiz Med Forum* (2002) 724-729.
- [43] Ganslandt, O., Stadlbauer, A., Fahlbusch, R., Kamada, K., Buslei, R., Blumcke, I., Moser, E., Nimsy, C., Proton magnetic resonance spectroscopic imaging integrated into image-guided surgery: correlation to standard magnetic resonance imaging and tumor cell density. *Neurosurgery* 56 (2005) 291-298.
- [44] Gilbert, M.R., Lang, F.F., Anaplastic oligodendroglial tumors: a tale of two trials. *J Clin Oncol* 20,24 (2006) 2689-2690.
- [45] Guterman, K.S., Hair, L.S., Morgello, S., Epstein-Barr virus and AIDS-related primary central nervous system lymphoma. Viral detection by immunohistochemistry, RNA in situ hybridization, and polymerase chain reaction. *Clin Neuropathol* 15 (1996) 79-86.
- [46] Hakyemez, B., Erdogan, C., Ercan, I., Ergin, N., Uysal, S., Atahan, S., High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol* 60 (2005) 493-502.
- [47] Hall, W.A., Martin, A., Liu, H., Truwit, C.L., Improving diagnostic yield in brain biopsy: coupling spectroscopic targeting with real-time needle placement. *J Magn Reson Imaging* 13 (2001)12-15.
- [48] Hammoud, D.A., Hoffman, J.M., Pomper, M.G., Molecular neuroimaging: from conventional to emerging techniques. *Radiology* 245 (2007) 21-42.
- [49] Haris, M., Gupta, R.K., Singh, A., Husain, N., Husain, M., Pandey, C.M., Srivastava, C., Behari, S., Rathore, R.K., Differentiation of infective from neoplastic brain lesions by dynamic contrast-enhanced MRI. *Neuroradiology* 50(2008) 531-540.
- [50] Harting, I., Hartmann, M., Jost, G., Sommer, C., Ahmadi, R., Heiland, S., Sartor, K., Differentiating primary central nervous system lymphoma from glioma in humans using localised proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett* 342 (2003) 163-166.
- [51] Hartmann, M., Heiland, S., Sartor, K., Funktionelle MR-Verfahren in der Diagnostik intraaxialer Hirntumoren: Perfusions- und Diffusions- Bildgebung. *Fortschr Röntgenstr* (2002) 955-964.
- [52] Hartmann, M., Heiland, S., Harting, I., Tronnier, V.M., Sommer, C., Ludwig, R., Sartor, K., Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade glioma with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 338 (2003)119-122.
- [53] Hattingen, E., Raab, P., Franz, K., Lanfermann, H., Setzer, M., Gerlach, R., Zanella, F.E., Pilatus, U., Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. *Neuroradiology* 50 (2008) 759-767.
- [54] Hau, P., Koch, D., Hundsberger, T., Marg, E., Bauer, B., Rudolph, R., Rauch, M., Brenner, A., Rieckmann, P., Schuth, J., Jauch, T., Koch, H., Bogdahn, U., Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma. *Neurology* 68 (2007) 688-690.

- [55] Hegi, M.E., Diserens, A.C., Gorlia, T., Hamou, M.F., de Tribolet, N., Weller, M., Kros, J.M., Hainfellner, J.A., Mason, W., Mariani, L., Bromberg, J.E., Hau, P., Mirimanoff, R.O., Cairncross, J.G., Janzer, R.C., Stupp, R., MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352 (2005) 997-1003.
- [56] Hiddemann, W., Huber, H., Batram, C.R.H., *Die Onkologie*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2004.
- [57] Hirschberg, H., Sun, C.H., Krasieva, T., Madsen, S.J., Effects of ALA-mediated photodynamic therapy on the invasiveness of human glioma cells. *Lasers Surg Med* 38 (2006) 939-945.
- [58] Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 2003;49:223-232
- [59] Jacobs, A.H., Thomas, A., Kracht, L.W., Li, H., Dittmar, C., Garlip, G., Galldiks, N., Klein, J.C., Sobesky, J., Hilker, R., Vollmar, S., Herholz, K., Wienhard, K., Heiss, W.D., 18F-fluoro-L-thymidine and 11C-methylmethionine as markers of increased transport and proliferation in brain tumors. *J Nucl Med* 46 (2005)1948-1958.
- [60] Jager, P.L., Vaalburg, W., Pruijm, J., de Vries, E.G., Langen, K.J., Piers, D.A., Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *J Nucl Med* 42 (2001) 432-445.
- [61] Kaloshi, G., Everhard, S., Laigle-Donadey, F., Marie, Y., Navarro, S., Mokhtari, K., Idbaih, A., Ducray, F., Thillet, J., Hoang-Xuan, K., Delattre, J.Y., Sanson, M., Genetic markers predictive of chemosensitivity and outcome in gliomatosis cerebri. *Neurology* 70 (2008) 590-595.
- [62] Kim, H.S., Kim, S.Y., A prospective study on the added value of pulsed arterial spin-labeling and apparent diffusion coefficients in the grading of gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 28 (2007) 1693-1699.
- [63] King, G.D., Curtin, J.F., Candolfi, M., Kroeger, K., Lowenstein, P.R., Castro, M.G., Gene therapy and targeted toxins for glioma. *Curr Gene Ther* 5 (2005) 535-557.
- [64] Kleihues, P., Louis, D.N., Scheithauer, B.W., Rorke, L.B., Reifenberger, G., Burger, P.C., Cavenee, W.K., The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 61 (2002) 215-225.
- [65] Knopp, E.A., Cha, S., Johnson, G., Mazumdar, A., Golfinos, J.G., Zagzag, D., Miller, D.C., Kelly, P.J., Kricheff, I.I., Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology* 211(1999) 791-798.
- [66] Koga, M., Reutens, D.C., Wright, P., Phan, T., Markus, R., Pedreira, B., Fitt, G., Lim, I., Donnan, G.A., The existence and evolution of diffusion-perfusion mismatched tissue in white and gray matter after acute stroke. *Stroke*. 36[10] (2005) 2132-2137.
- [67] Kristof, R.A., Neuloh, G, Hans, V., Deckert, M., Urbach, H., Schlegel, U., Simon, M., Schramm, J., Combined surgery, radiation, and PCV chemotherapy for astrocytomas compared to oligodendrogliomas and oligoastrocytomas WHO grade III. *J Neurooncol* 59 (2002) 231-237.
- [68] Kuwert, T., Woesler, B., Morgenroth, C., Lerch, H., Schafers, M., Palkovic, S., Matheja, P., Brandau, W., Wassmann, H., Schober, O., Diagnosis of recurrent glioma with SPECT and iodine-123-alpha-methyl tyrosine. *J Nucl Med* 39(1998) 23-27.
- [69] Lacroix, M., bi-Said, D., Fourney, D.R., Gokaslan, Z.L., Shi, W., DeMonte, F., Lang, F.F., McCutcheon, I.E., Hassenbusch, S.J., Holland, E., Hess, K., Michael, C., Miller, D., Sawaya, R., A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95 (2001) 190-198.
- [70] Lanfermann, H., Herminghaus, S., Pilatus, U., Raab, P., Wagner, S., Zanella, F.E., *Grundlagen der 1H-MR-Spektroskopie intrakranieller Tumoren*. *Klinische Neuroradiologie* 12:1 (2002) 1-17.

- [71] Law, M., Cha, S., Knopp, E.A., Johnson, G., Arnett, J., Litt, A.W., High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology* 222 (2002) 715-721.
- [72] Law, M., Yang, S., Wang, H., Babb, J.S., Johnson, G., Cha, S., Knopp, E.A., Zagzag, D., Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 24 (2003) 1989-1998.
- [73] Law, M., Yang, S., Babb, J.S., Knopp, E.A., Golfinos, J.G., Zagzag, D., Johnson, G., Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 25 (2004) 746-755.
- [74] Law, M., MR spectroscopy of brain tumors. *Top Magn Reson Imaging* 15(2004) 291-313.
- [75] Law, M., Oh, S., Babb, J.S., Wang, E., Inglese, M., Zagzag, D., Knopp, E.A., Johnson, G., Low-grade gliomas: dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging-prediction of patient clinical response. *Radiology* 238 (2006) 658-667.
- [76] Law, M., Oh, S., Johnson, G., Babb, J.S., Zagzag, D., Golfinos, J., Kelly, P.J., Perfusion magnetic resonance imaging predicts patient outcome as an adjunct to histopathology: a second reference standard in the surgical and nonsurgical treatment of low-grade gliomas. *Neurosurgery* 58 (2006) 1099-1107.
- [77] Lee, M.C., Pirzkall, A., McKnight, T.R., Nelson, S.J., ¹H-MRSI of radiation effects in normal-appearing white matter: dose-dependence and impact on automated spectral classification. *J Magn Reson Imaging* 19 (2004) 379-388.
- [78] Lee, S.J., Kim, J.H., Kim, Y.M., Lee, G.K., Lee, E.J., Park, I.S., Jung, J.M., Kang, K.H., Shin, T., Perfusion MR imaging in gliomas: comparison with histologic tumor grade. *Korean J Radiol* 2 (2001) 1-7.
- [79] Leon, S.P., Folkerth, R.D., Black, P.M., Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer* 77 (1996) 362-372.
- [80] Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K., Burger, P.C., Jouvet, A., Scheithauer, B.W., Kleihues, P., The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114 (2007) 97-109.
- [81] Ludemann, L., Warmuth, C., Plotkin, M., Forschler, A., Gutberlet, M., Wust, P., Amthauer, H., Brain tumor perfusion: Comparison of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging using T(1), T(2), and T(2)(*) contrast, pulsed arterial spin labeling and H(2)(15)O positron emission tomography. *Eur J Radiol* March 2008.
- [82] Majos, C., Alonso, J., Aguilera, C., Serrallonga, M., Perez-Martin, J., Acebes, J.J., Arus, C., Gili, J., Proton magnetic resonance spectroscopy ((¹H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization. *Eur Radiol* 13 (2003) 582-591.
- [83] Mayes, D.A., Hu, Y., Teng, Y., Siegel, E., Wu, X., Panda, K., Tan, F., Yung, W.K., Zhou, Y.H., PAX6 suppresses the invasiveness of glioblastoma cells and the expression of the matrix metalloproteinase-2 gene. *Cancer Res* 66 (2006) 9809-9817.
- [84] McCormack, B.M., Miller, D.C., Budzilovich, G.N., Voorhees, G.J., Ransohoff, J., Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults--1977-1988. *Neurosurgery* 31 (1992) 636-642.
- [85] Moskopp, D., Wassmann, H.D.H. [Hrsg.], *Neurochirurgie - Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk*, Schattauer Verlag, Stuttgart, 2005.
- [86] Möller-Hartmann, W., Herminghaus, S., Krings, T., Marquardt, G., Lanfermann, H., Pilatus, U., Zanella, F.E., Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 44 (2002) 371-381.

- [87] Muacevic, A., Kreth, F.W., Bildgeführte stereotaktische Biopsie zerebraler Prozesse. In: Tonn, J., Kreth, F.W. [Hrsg.]: Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. 2. Auflage ed. München: Tumorzentrum München und W.Zuckerschwerdt Verlag, München, 2004.
- [88] Nafe, R., Herminghaus, S., Raab, P., Wagner, S., Pilatus, U., Schneider, B., Schlote, W., Zanella, F., Lanfermann, H., Preoperative proton-MR spectroscopy of gliomas - correlation with quantitative nuclear morphology in surgical specimen. *J Neurooncol* 63 (2003) 233-245.
- [89] Nafe, R., Herminghaus, S., Pilatus, U., Hattingen, E., Marquardt, G., Schlote, W., Lanfermann, H., Zanella, F., Morphology of proliferating and non-proliferating tumor cell nuclei in glioblastomas correlates with preoperative data from proton-MR-spectroscopy. *Neuropathology* 24 (2004) 172-182.
- [90] Nakamura, M., Watanabe, T., Klangby, U., Asker, C., Wiman, K., Yonekawa, Y., Kleihues, P., Ohgaki, H., p14ARF deletion and methylation in genetic pathways to glioblastomas. *Brain Pathol* 11 (2001) 159-168.
- [91] Norden, A.D., Young, G.S., Setayesh, K., Muzikansky, A., Klufas, R., Ross, G.L., Ciampa, A.S., Ebbeling, L.G., Levy, B., Drappatz, J., Kesari, S., Wen, P.Y., Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 70 (2008) 779-787.
- [92] Norden, A.D., Drappatz, J., Wen, P.Y., Novel anti-angiogenic therapies for malignant gliomas. *Lancet Neurol* 7 (2008) 1152-1160.
- [93] Ohgaki, H., Dessen, P., Jourde, B., Horstmann, S., Nishikawa, T., Di Patre, P.L., Burkhard, C., Schuler, D., Probst-Hensch, N.M., Maiorka, P.C., Baeza, N., Pisani, P., Yonekawa, Y., Yasargil, M.G., Lutolf, U.M., Kleihues, P., Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res* 64 (2004) 6892-6899.
- [94] Ohgaki, H., Kleihues, P., Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 109 (2005) 93-108.
- [95] Omuro, A.M., Leite, C.C., Mokhtari, K., Delattre, J.Y., Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol* 5 (2006) 937-948.
- [96] Paulus, W., Jellinger, K., Hallas, C., Ott, G., Muller-Hermelink, H.K. Human herpesvirus-6 and Epstein-Barr virus genome in primary cerebral lymphomas. *Neurology* 43 (1993) 1591-1593.
- [97] Paulus, W., Classification, pathogenesis and molecular pathology of primary CNS lymphomas. *J Neurooncol* 43 (1999) 203-208.
- [98] Payne, G.S., Leach, M.O., Applications of magnetic resonance spectroscopy in radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol* 79 Spec No 1 (2006) 16-26.
- [99] Pinker, K., Noebauer-Huhmann, I.M., Stavrou, I., Hoeffberger, R., Szomolanyi, P., Weber, M., Stadlbauer, A., Grabner, G., Knosp, E., Trattinig, S., High-field, high-resolution, susceptibility-weighted magnetic resonance imaging: improved image quality by addition of contrast agent and higher field strength in patients with brain tumors. *Neuroradiology* 50 (2008) 9-16.
- [100] Pinsker, M.O., Goetz, C., Walther, E.U., Höhergradige Gliome und Gliomatosis cerebri. In: Tonn, J., Kreth, F.W. [Hrsg.]: Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. 2. Auflage ed. München: Tumorzentrum München und W.Zuckerschwerdt Verlag, München, 2004.
- [101] Pirotte, B., Goldman, S., Massager, N., David, P., Wikler, D., Vandesteene, A., Salmon, I., Brotchi, J., Levivier, M., Comparison of 18F-FDG and 11C-methionine for PET-guided stereotactic brain biopsy of gliomas. *J Nucl Med* 45 (2004) 1293-1298.
- [102] Preul, M.C., Caramanos, Z., Leblanc, R., Villemure, J.G., Arnold, D.L., Using pattern analysis of in vivo proton MRSI data to improve the diagnosis and surgical management of patients with brain tumors. *NMR Biomed* 11 (1998) 192-200.

- [103] Provenzale, J.M., Shah, K., Patel, U., McCrory, D.C., Systematic review of CT and MR perfusion imaging for assessment of acute cerebrovascular disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 29 (2008) 1476-1482.
- [104] Raizer, J.J., Koutcher, J.A., Abrey, L.E., Panageas, K.S., DeAngelis, L.M., Lis, E., Xu, S., Zakian, K.L., Proton magnetic resonance spectroscopy in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 71 (2005) 173-180.
- [105] Reifenberger, G., Louis, D.N., Oligodendroglioma: toward molecular definitions in diagnostic neuro-oncology. *J Neuropathol Exp Neurol* 62 (2003) 111-126.
- [106] Riemann, B., Papke, K., Hoess, N., Kuwert, T., Weckesser, M., Matheja, P., Wassmann, H., Heindel, W., Schober, O., Noninvasive grading of untreated gliomas: a comparative study of MR imaging and 3-(iodine 123)-L-alpha-methyltyrosine SPECT. *Radiology* 225 (2002) 567-574.
- [107] Rock JP, Hearshen D, Scarpace L, et al. Correlations between magnetic resonance spectroscopy and image-guided histopathology, with special attention to radiation necrosis. *Neurosurgery* 51 (2002) 912-919.
- [108] Rollin, N., Guyotat, J., Streichenberger, N., Honnorat, J., Tran Minh, V., Cotton, F., Clinical relevance of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in assessing intra-axial brain tumors. *Neuroradiology* 48 (2006) 150-159.
- [109] Saga, T., Kawashima, H., Araki, N., Takahashi, J.A., Nakashima, Y., Higashi, T., Oya, N., Mukai, T., Hojo, M., Hashimoto, N., Manabe, T., Hiraoka, M., Togashi, K., Evaluation of primary brain tumors with FLT-PET: usefulness and limitations. *Clin Nucl Med* 31 (2006) 774-780.
- [110] Sarkar, S., Nuttall, R.K., Liu, S., Edwards, D.R., Yong, V.W., Tenascin-C stimulates glioma cell invasion through matrix metalloproteinase-12. *Cancer Res* 66 (2006) 11771-11780.
- [111] Sartor K. [Hrsg.] *Neuroradiologie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2006.
- [112] Schiff, D., Brown, P.D., Giannini, C., Outcome in adult low-grade glioma: the impact of prognostic factors and treatment. *Neurology* 69 (2007) 1366-1373.
- [113] Schlegel, J., Peraud, A., Herms, J., WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems. In: Tonn, J., Kreth, F.W. [Hrsg.]: *Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks*. 2. Auflage ed. München: Tumorzentrum München und W.Zuckerschwerdt Verlag, München, 2004.
- [114] Schneider, J.P., Trantakis, C., Rubach, M., Schulz, T., Dietrich, J., Winkler, D., Renner, C., Schober, R., Geiger, K., Brosteanu, O., Zimmer, C., Kahn, T., Intraoperative MRI to guide the resection of primary supratentorial glioblastoma multiforme--a quantitative radiological analysis. *Neuroradiology* 47 (2005) 489-500.
- [115] Shin, J.H., Lee, H.K., Kwun, B.D., Kim, J.S., Kang, W., Choi, C.G., Suh, D.C., Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 179 (2002) 783-789.
- [116] Siefert, A., Grosu, A.L., Kreth, F.W., *Strahlentherapie und Radiochirurgie*. In: Tonn, J., Kreth, F.W. [Hrsg.]: *Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks*. 2. Auflage ed. München: Tumorzentrum München und W.Zuckerschwerdt Verlag, München, 2004.
- [117] Smith, E.A., Carlos, R.C., Junck, L.R., Tsien, C.I., Elias, A., Sundgren, P.C., Developing a clinical decision model: MR spectroscopy to differentiate between recurrent tumor and radiation change in patients with new contrast-enhancing lesions. *AJR Am J Roentgenol* 192 (2009) W45-W52.
- [118] Stadlbauer, A., Moser, E., Gruber, S., Buslei, R., Nimsky, C., Fahlbusch, R., Ganslandt, O., Improved delineation of brain tumors: an automated method for segmentation based on pathologic changes of 1H-MRSI metabolites in gliomas. *Neuroimage* 23 (2004) 454-461.

- [119] Stadlbauer, A., Gruber, S., Nimsy, C., Fahlbusch, R., Hammen, T., Buslei, R., Tomandl, B., Moser, E., Ganslandt, O., Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 238 (2006) 958-969.
- [120] Stummer, W., Novotny, A., Stepp, H., Goetz, C., Bise, K., Reulen, H.J., Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 93 (2000)1003-1013.
- [121] Stupp, R., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.J., Belanger, K., Brandes, A.A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R.C., Ludwin, S.K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J.G., Eisenhauer, E., Mirimanoff, R.O., Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352 (2005) 987-996.
- [122] Sugahara, T., Korogi, Y., Kochi, M., Ushio, Y., Takahashi, M., Perfusion-sensitive MR imaging of gliomas: comparison between gradient-echo and spin-echo echo-planar imaging techniques. *AJNR Am J Neuroradiol* 22 (2001) 1306-1315.
- [123] Tonn, J.C., Westphal, M., Rutka, J.T., Grossmann, S.A.H. [Hrsg.], *Neuro-Oncology of CNS Tumors*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2006.
- [124] Toyooka, M., Kimura, H., Uematsu, H., Kawamura, Y., Takeuchi, H., Itoh, H., Tissue characterization of glioma by proton magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted magnetic resonance imaging: glioma grading and histological correlation. *Clin Imaging* 32 (2008) 251-258.
- [125] van Laar, P.J., van der Grond, J., Hendrikse, J., Brain perfusion territory imaging: methods and clinical applications of selective arterial spin-labeling MR imaging. *Radiology* 246 (2008) 354-364.
- [126] Vordermark, D., Ruprecht, K., Rieckmann, P., Roggendorf, W., Vince, G.H., Warmuth-Metz, M., Kolbl, O., Flentje, M., Glioblastoma multiforme with oligodendroglial component (GBMO): favorable outcome after post-operative radiotherapy and chemotherapy with nimustine (ACNU) and teniposide (VM26). *BMC Cancer* 6 (2006) 247.
- [127] Warmuth, C., Gunther, M., Zimmer, C., Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 228 (2003) 523-532.
- [128] Weber, M.A., Risse, F., Giesel, F.L., Schad, L.R., Kauczor, H.U., Essig, M., Perfusion measurement using the T2* contrast media dynamics in neuro-oncology. *Physical basics and clinical applications. Radiologe* 45 (2005) 618-632.
- [129] Weller, M., *Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Südwestdeutsches Tumorzentrum - Comprehensive Cancer Center Tübingen, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, 2006.
- [130] Wolf, R.L., Detre, J.A., Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging. *Neurotherapeutics* 4 (2007) 346-359.
- [131] Yang, D., Korogi, Y., Sugahara, T., Kitajima, M.; Shigematsu, Y.; Liang, L.; Ushio, Y.; Takahashi, M., Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 44 (2002) 656-666.
- [132] Zaharchuk, G., Theoretical basis of hemodynamic MR imaging techniques to measure cerebral blood volume, cerebral blood flow, and permeability. *AJNR Am J Neuroradiol* 28 (2007) 1850-1858.
- [133] Zhang, K., Li, C., Liu, Y., Li, L., Ma, X., Meng, X., Feng, D., Evaluation of invasiveness of astrocytoma using 1H-magnetic resonance spectroscopy: correlation with expression of matrix metalloproteinase-2. *Neuroradiology* 49 (2007) 913-919.

- [134] Zimmer, C., Traupe, H., Tumoren und tumorähnlicher Erkrankungen/Allgemeines zum diagnostischen Vorgehen. In: Sartor, K. [Hrsg.]: Neuroradiologie, 3.Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006.
- [135] Zonari, P., Baraldi, P., Crisi, G., Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology* 49 (2007) 795-803.

Anhang

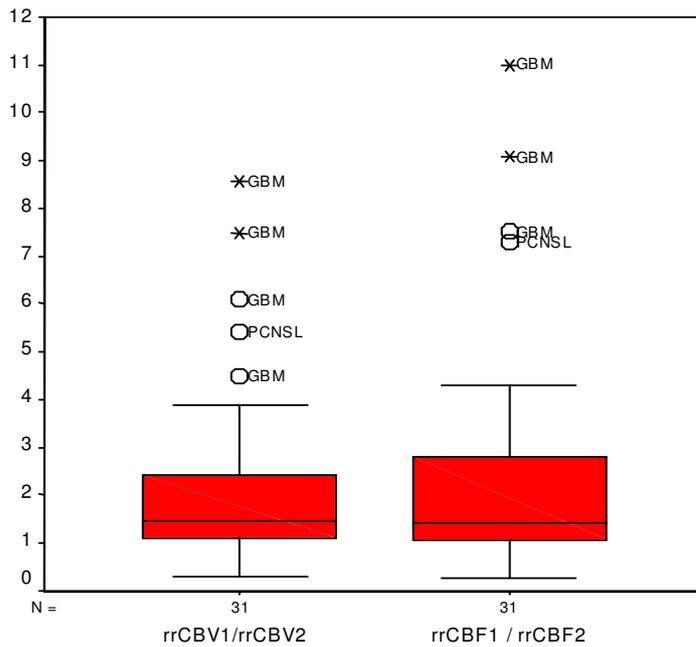


Abbildung 1A: Perfusionswerte Roi 1 / Roi 2 (alle Tumoren)

Statistiken

		CBV12	CBF12
N	Gültig	31	31
	Fehlend	0	0
Mittelwert		2,3575	2,6066
Median		1,4649	1,4105
Standardabweichung		2,03315	2,63872
Varianz		4,13371	6,96284
Spannweite		8,27	10,73
Minimum		,29	,26
Maximum		8,56	11,00
Perzentile	25	1,1149	1,0992
	50	1,4649	1,4105
	75	2,4708	2,9828

Tabelle 1A: Perfusionswerte Roi 1 / Roi 2 (alle Tumoren)

Statistiken

		CHO12	CR12	NAA12
N	Gültig	31	31	31
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		1,2348	,9787	,7408
Median		1,1538	,8650	,6751
Standardabweichung		,46448	,42084	,45566
Varianz		,21574	,17711	,20763
Spannweite		2,31	1,65	2,12
Minimum		,57	,31	,23
Maximum		2,88	1,96	2,35
Perzentile	25	,9708	,6537	,4154
	50	1,1538	,8650	,6751
	75	1,4783	1,1818	,8455

Tabelle 2A: Einzelmetaboliten Roi 1 / Roi 2 (alle Tumoren)

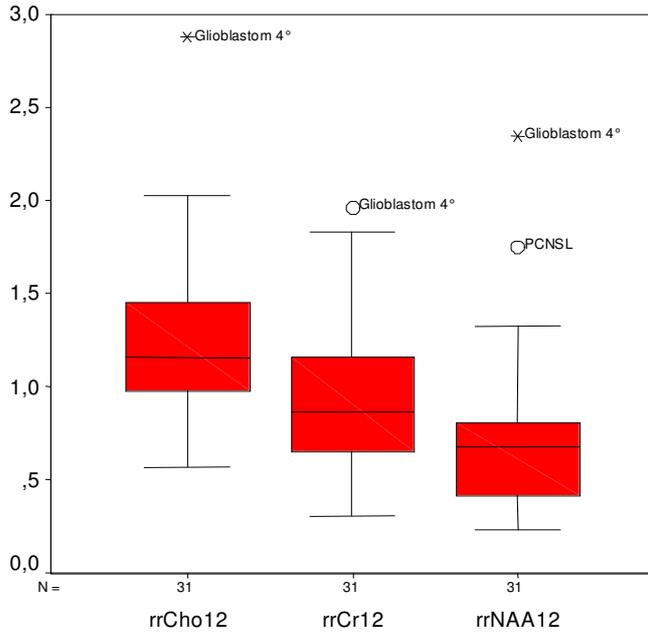


Abbildung 2A: Einzelmetaboliten Roi 1 / Roi 2 (alle Tumoren)

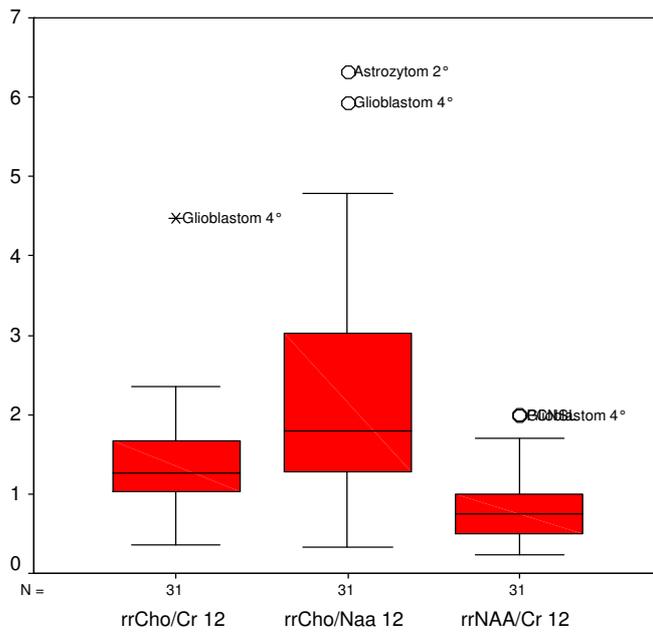


Abbildung 3A: Metabolitenverhältnisse Roi 1 / Roi 2 (alle Tumoren)

		Statistiken		
		CHCR12	CHONAA12	NAACR12
N	Gültig	31	31	31
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		1,4183	2,1921	,8283
Median		1,2626	1,7918	,7551
Standardabweichung		,72931	1,48538	,47297
Varianz		,53189	2,20636	,22370
Spannweite		4,13	5,99	1,76
Minimum		,35	,33	,23
Maximum		4,48	6,32	1,99
Perzentile	25	1,0286	1,2033	,4741
	50	1,2626	1,7918	,7551
	75	1,6904	3,0199	1,0201

Tabelle 3A: Metabolitenverhältnisse Roi 1 / Roi 2 (alle Tumoren)

Statistiken

TUMORGRU			CBV12	CBF12
Gliome 2°	N	Gültig	4	4
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		1,2480	1,2844
	Median		,9812	,8317
	Standardabweichung		,81957	1,14667
	Varianz		,67169	1,31485
	Spannweite		1,82	2,49
	Minimum		,60	,49
	Maximum		2,42	2,98
	Perzentile	25	,6506	,5506
	50	,9812	,8317	
	75	2,1120	2,4709	
Gliome 3°	N	Gültig	7	7
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		1,3690	1,3342
	Median		1,3540	1,1177
	Standardabweichung		,40904	,43336
	Varianz		,16731	,18780
	Spannweite		1,19	1,18
	Minimum		1,02	1,10
	Maximum		2,21	2,28
	Perzentile	25	1,0558	1,0992
	50	1,3540	1,1177	
	75	1,4649	1,4105	
GBM	N	Gültig	12	12
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		3,3948	3,8443
	Median		2,4467	2,5597
	Standardabweichung		2,71310	3,49558
	Varianz		7,36090	12,21908
	Spannweite		7,79	10,21
	Minimum		,77	,79
	Maximum		8,56	11,00
	Perzentile	25	1,1289	1,1232
	50	2,4467	2,5597	
	75	5,6901	6,6977	
PCNSL	N	Gültig	8	8
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		2,2214	2,5244
	Median		2,1488	1,7665
	Standardabweichung		1,47350	2,15939
	Varianz		2,17121	4,66297
	Spannweite		5,11	7,01
	Minimum		,29	,26
	Maximum		5,40	7,28
	Perzentile	25	1,3735	1,3222
	50	2,1488	1,7665	
	75	2,4555	3,3914	

Tabelle 4A: Perfusionswerte Roi 1 / Roi 2 nach Tumorarten

Statistiken

TUMORGRU			CHO12	CR12	NAA12	
Gliome 2°	N	Gültig	4	4	4	
		Fehlend	0	0	0	
	Mittelwert		1,1636	,9682	,5841	
	Median		1,1000	,9523	,3781	
	Standardabweichung		,33261	,21430	,49861	
	Varianz		,11063	,04592	,24861	
	Spannweite		,77	,42	1,07	
	Minimum		,84	,77	,25	
	Maximum		1,61	1,20	1,33	
	Perzentile	25		,8818	,7788	,2763
		50		1,1000	,9523	,3781
		75		1,5089	1,1734	1,0980
Gliome 3°	N	Gültig	7	7	7	
		Fehlend	0	0	0	
	Mittelwert		1,4048	,9089	,6390	
	Median		1,3165	,8472	,7149	
	Standardabweichung		,48399	,34093	,18072	
	Varianz		,23424	,11623	,03266	
	Spannweite		1,41	,94	,46	
	Minimum		,62	,63	,39	
	Maximum		2,03	1,57	,85	
	Perzentile	25		1,1668	,6503	,4007
		50		1,3165	,8472	,7149
		75		1,9484	1,1177	,7565
GBM	N	Gültig	12	12	12	
		Fehlend	0	0	0	
	Mittelwert		1,3340	1,1408	,7796	
	Median		1,2625	1,0988	,6783	
	Standardabweichung		,57283	,51157	,53751	
	Varianz		,32813	,26171	,28892	
	Spannweite		2,31	1,65	2,12	
	Minimum		,57	,31	,23	
	Maximum		2,88	1,96	2,35	
	Perzentile	25		,9668	,7596	,4921
		50		1,2625	1,0988	,6783
		75		1,5056	1,6366	,8224
PCNSL	N	Gültig	8	8	8	
		Fehlend	0	0	0	
	Mittelwert		,9729	,8019	,8499	
	Median		,9897	,7061	,6662	
	Standardabweichung		,18365	,37783	,51059	
	Varianz		,03373	,14276	,26071	
	Spannweite		,66	1,21	1,45	
	Minimum		,58	,42	,30	
	Maximum		1,23	1,63	1,75	
	Perzentile	25		,9498	,5510	,4322
		50		,9897	,7061	,6662
		75		1,0447	,9404	1,2709

Tabelle 5A: Einzelmetaboliten Roi 1 / Roi 2 nach Tumorarten

Statistiken

TUMORGRU			CHCR12	CHONAA12	NAACR12
Gliome 2°	N	Gültig	4	4	4
		Fehlend	0	0	0
	Mittelwert		1,3406	3,0891	,6774
	Median		1,3513	2,8198	,4115
	Standardabweichung		,26087	2,51956	,66645
	Varianz		,06805	6,34819	,44416
	Spannweite		,60	5,92	1,43
	Minimum		1,03	,40	,23
	Maximum		1,63	6,32	1,66
	Perzentile	25	1,0829	,8073	,2437
		50	1,3513	2,8198	,4115
75		1,5875	5,6401	1,3770	
Gliome 3°	N	Gültig	7	7	7
		Fehlend	0	0	0
	Mittelwert		1,4695	2,0887	,7422
	Median		1,3589	1,8751	,7587
	Standardabweichung		,57511	,83310	,23815
	Varianz		,33076	,69406	,05672
	Spannweite		1,47	2,51	,64
	Minimum		,73	,77	,45
	Maximum		2,20	3,29	1,10
	Perzentile	25	,8508	1,6037	,4741
		50	1,3589	1,8751	,7587
75		2,0828	2,7162	,9378	
GBM	N	Gültig	12	12	12
		Fehlend	0	0	0
	Mittelwert		1,4011	2,3153	,7522
	Median		1,0831	1,6104	,7088
	Standardabweichung		1,01732	1,63484	,45406
	Varianz		1,03495	2,67269	,20617
	Spannweite		3,89	5,48	1,70
	Minimum		,59	,44	,28
	Maximum		4,48	5,92	1,99
	Perzentile	25	,8992	1,2422	,4004
		50	1,0831	1,6104	,7088
75		1,5354	3,1212	,9111	
PCNSL	N	Gültig	8	8	8
		Fehlend	0	0	0
	Mittelwert		1,4382	1,6493	1,0935
	Median		1,3916	1,5334	1,0263
	Standardabweichung		,57747	1,05219	,53389
	Varianz		,33347	1,10710	,28503
	Spannweite		2,00	2,91	1,57
	Minimum		,35	,33	,42
	Maximum		2,35	3,24	1,99
	Perzentile	25	1,2465	,7611	,6312
		50	1,3916	1,5334	1,0263
75		1,7944	2,7505	1,5721	

Tabelle 6A: Metabolitenverhältnisse Roi 1 / Roi 2 nach Tumorarten

ID	Ther	WHO-Grad	Tumor-art	rrCBV Tumor	rrCBV Ödem	rrCBF Tumor	rrCBF Ödem	rrCHo Tumor	rrCHo Ödem	rrCr Tumor	rrCr Ödem	rrNAA Tumor	rrNAA Ödem
1	-	II°	A 2°	0,71	0,90	0,70	0,96	1,07	1,27	0,52	0,68	0,47	1,13
2	R,C		A 2°	2,50	1,03	2,94	0,99	1,86	1,55	1,38	1,15	0,17	0,51
17	B,R		A 2°	0,72	1,19	0,77	1,57	1,59	0,99	1,56	1,41	0,17	0,66
13	B		OA 2°	2,75	2,35	3,03	3,24	8,07	8,10	5,43	6,80	0,37	0,28
8	O	III°	A 3°	1,52	1,12	1,59	1,13	4,19	2,15	0,80	0,91	0,28	0,37
11	-		A 3°	0,87	0,78	0,85	0,77	3,07	2,33	0,81	1,29	0,23	0,58
20	-		A 3°	1,77	1,21	2,29	2,09	2,39	1,93	1,02	1,57	0,28	0,41
25	-		A 3°	3,63	2,68	4,61	3,77	4,51	3,86	0,61	0,93	0,39	0,63
27	-		A 3°	2,64	1,20	4,24	1,86	1,43	0,94	1,12	1,00	0,35	0,41
5	B		OA°	2,08	1,97	2,17	1,94	1,60	0,79	1,28	0,81	0,27	0,36
16	-		OD 3°	0,86	0,84	1,02	0,93	0,82	1,32	0,86	1,01	0,24	0,62
3	R,C	IV°	GBM	2,02	1,59	2,95	2,43	0,68	1,20	0,54	0,92	0,07	0,16
4	-		GBM	4,06	0,54	4,81	0,53	1,40	0,92	1,14	0,79	0,49	1,03
6	O,R		GBM	3,80	0,62	5,40	0,72	1,65	1,75	0,89	1,02	0,50	0,73
7	-		GBM	9,56	4,08	18,34	7,28	1,32	0,83	1,31	0,72	0,14	0,27
9	-		GBM	5,85	1,51	7,01	1,82	1,13	0,98	1,90	1,77	0,55	0,73
14	O,R		GBM	1,30	1,26	0,91	1,15	4,61	5,18	1,43	1,97	0,75	1,02
21	O,R		GBM	1,00	1,30	1,19	1,16	1,03	1,00	0,72	0,61	0,40	0,17
24	-		GBM	4,87	1,91	5,78	2,22	2,53	1,71	1,34	1,19	0,47	0,69
26	O		GBM	9,62	2,15	11,70	2,72	0,90	0,63	0,58	0,65	0,25	0,30
29	-		GBM	7,37	6,30	10,44	9,20	3,85	3,34	2,42	1,23	0,54	0,51
31	O		GBM	1,37	1,23	1,66	1,48	3,92	2,86	0,42	1,36	0,12	0,50
35	-	GBM	6,19	0,72	6,96	0,63	1,61	0,56	0,73	0,43	0,30	0,49	
12	-	IV°	PCNSL	3,29	2,53	3,73	3,03	2,68	2,56	1,05	1,05	0,58	0,83
15	-		PCNSL	3,65	0,68	5,04	0,69	0,76	0,79	0,28	0,52	0,19	0,64
18	-		PCNSL	3,05	1,26	3,55	1,33	1,20	1,22	0,41	0,98	0,24	0,48
22	-		PCNSL	2,97	1,86	4,59	2,55	1,05	1,02	0,56	0,92	0,47	0,38
23	-		PCNSL	3,81	1,82	3,79	2,38	1,37	1,45	0,79	1,04	0,69	0,54
28	-		PCNSL	1,92	0,87	1,54	0,89	1,50	1,51	0,53	0,87	0,37	0,58
30	-		PCNSL	0,72	2,44	0,70	2,65	2,31	4,01	4,13	2,53	1,28	0,73
36	-		PCNSL	1,48	0,60	1,82	0,50	0,68	0,55	0,39	0,40	0,29	0,72

Tabelle 7A: Lokalisation der stärker tumorverdächtigen Perfusions- und Spektroskopiewerte, Teil 1 von 2

ID	Ther	WHO-Grad	Tumorart	rrCho/Cr Tumor	rrCho/Cr Ödem	rrCho/NAA Tumor	rrCho/NAA Ödem	rrNAA/Cr Tumor	rrNAA/Cr Ödem
1	-	II°	A 2°	3,06	1,88	2,29	1,13	0,90	1,66
2	R,C		A 2°	1,35	1,31	10,69	2,96	0,13	0,44
17	B,R		A 2°	1,02	0,70	9,55	1,51	0,11	0,47
13	B		OA 2°	1,48	1,19	11,75	29,39	0,07	0,04
8	O	III°	A 3°	5,24	2,38	14,84	5,77	0,35	0,41
11	-		A 3°	3,77	1,81	13,27	4,04	0,28	0,45
20	-		A 3°	1,05	1,23	3,68	4,76	0,28	0,26
25	-		A 3°	7,34	4,14	11,47	6,12	0,63	0,68
27	-		A 3°	1,28	0,94	4,10	2,29	0,31	0,41
5	B		OA 3°	1,25	0,97	5,90	2,17	0,21	0,45
16	-		OD 3°	0,95	1,30	3,43	2,14	0,28	0,61
3	R,C	IV°	GBM	1,27	1,31	10,19	7,50	0,13	0,18
4	-		GBM	1,22	1,17	2,82	0,89	0,43	1,31
6	O,R		GBM	1,87	1,71	3,33	2,40	0,56	0,71
7	-		GBM	1,00	1,15	9,15	3,03	0,11	0,38
9	-		GBM	0,59	0,55	2,03	1,33	0,29	0,41
14	O,R		GBM	3,18	2,63	6,13	5,09	0,53	0,52
21	O,R		GBM	1,43	1,64	2,61	5,91	0,55	0,28
24	-		GBM	1,88	1,44	5,41	2,47	0,35	0,58
26	O		GBM	1,55	0,96	3,53	2,09	0,44	0,46
29	-		GBM	1,59	2,71	7,14	6,53	0,22	0,42
31	O		GBM	9,40	2,10	33,70	5,69	0,28	0,37
35	-	GBM	2,19	1,29	5,44	1,14	0,40	1,14	
12	-	-	PCNSL	2,55	2,02	4,65	3,08	0,55	0,66
15	-		PCNSL	2,76	1,51	3,96	1,22	0,70	1,24
18	-		PCNSL	2,92	1,24	5,01	2,56	0,58	0,49
22	-		PCNSL	1,86	1,10	2,25	2,64	0,83	0,42
23	-		PCNSL	1,74	1,40	1,98	2,71	0,88	0,52
28	-		PCNSL	2,81	1,85	4,07	2,62	0,69	0,71
30	-		PCNSL	0,56	1,59	1,81	5,49	0,31	0,29
36	-		PCNSL	1,75	1,39	2,32	0,77	0,76	1,80

Gelb: Lokalisation des höheren Wertes im Tumorödem

Rot: Lokalisation des niedrigeren Wertes im Tumorödem

ID - Patientennummer

OD - Oligodendrogliom

B = Biopsie

R = Bestrahlung

A - Astrozytom

GBM - Glioblastom

C = Chemotherapie

OA - Oligoastrozytom

PCNSL - Primäres ZNS-Lymphom

O = Operation

Tabelle 8A: Lokalisation der stärker tumorverdächtigen Perfusions- und Spektroskopiewerte, Teil 2 von 2

Tumorgrading	rrCBV grösser im		rrCBF grösser im		rrCho grösser im		rrCr grösser im		rrNAA kleiner im	
	Tumor (Roi 1)	Ödem (Roi 2)	Tumor (Roi 1)	Ödem (Roi 2)	Tumor (Roi 1)	Ödem (Roi 2)	Tumor (Roi 1)	Ödem (Roi 2)	Tumor (Roi 1)	Ödem (Roi 2)
Gliome II°	2/4 50 %	2/4 50 %	1/4 25 %	3/4 75 %	2/4 50 %	2/4 50 %	2/4 50 %	2/4 50 %	3/4 75 %	1/4 25 %
Gliome III°	7/7 100 %	0/7 0 %	7/7 100 %	0/7 0 %	6/7 86 %	1/7 14 %	2/7 29 %	5/7 71 %	7/7 100 %	0/7 0 %
GBM IV°	11/12 92 %	1/12 8 %	11/12 92 %	1/12 8 %	9/12 75 %	3/12 25 %	7/12 58 %	5/12 42 %	11/12 92 %	1/12 8 %
PCNSL	7/8 88 %	1/8 12 %	7/8 88 %	1/8 12 %	3/8 37 %	5/8 63 %	1/8 12 %	6/8 75 %	5/8 63 %	3/8 37 %
Insgesamt	27 / 31 87 %	4/31 13 %	26/31 84 %	5/31 16 %	20/31 65 %	11/31 35 %	12/31 39 %	18/31 58 %	26/31 84 %	5/31 16 %

Tabelle 9A: Lokalisation der stärker tumorverdächtigen Perfusions- und Spektroskopiewerte (prozentual)
Teil 1 von 2

Tumorgrading	rrCho/Cr grösser im		rrCho/Naa grösser im		rrNAA/Cr kleiner im	
	Tumor (Roi 1)	Ödem (Roi 2)	Tumor (Roi 1)	Ödem (Roi 2)	Tumor (Roi 1)	Ödem (Roi 2)
Gliome II°	4/4 100 %	0/4 0 %	3/4 75 %	1/4 25 %	3/4 75 %	1/4 25 %
Gliome III°	5/7 71 %	2/7 29 %	6/7 86 %	1/7 14 %	6/7 86 %	1/7 14 %
GBM IV°	8/12 67 %	4/12 33 %	11/12 92 %	1/12 8 %	10/12 83 %	2/12 17 %
PCNSL	7/8 88 %	1/8 12 %	5/8 63 %	3/8 37 %	4/8 50 %	4/8 50 %
Insgesamt	24/31 77 %	7/31 23 %	25/31 81 %	6/31 19 %	23/31 74 %	8/31 26 %

Tabelle 10A: Lokalisation der stärker tumorverdächtigen Perfusions- und Spektroskopiewerte (prozentual)
Teil 2 von 2

	CBV max – Cho max	CBV max – Cr max	CBV max – NAA min	CBV max – Cho/Cr max	CBV max – Cho/NAA max	CBV max – NAA/Cr min max
Gliome II°	3/4 75%	2/4 50%	2/4 50%	2/4 50%	2/4 50%	2/4 50%
Gliome III°	6/7 85,7%	2/7 28,6%	7/7 100%	5/7 71,4%	6/7 85,7%	6/7 85,7%
GBM	8/12 66,7%	6/12 50%	10/12 83,3%	9/12 75%	12/12 100%	11/12 91,7%
PCNSL	4/8 50%	1/8 12,5%	6/8 75%	8/8 100%	6/8 75%	5/8 62,5%
Insgesamt	21/31 67,7%	11/31 35,5%	25/31 80,7%	24/31 77,4%	26/31 83,9%	24/31 77,4%

Tabelle 11A: Übereinstimmung der Lokalisation der maximalen Werte von CBV und der tumorverdächtigen Werte der Spektroskopie

	CBF max – Cho max	CBF max – Cr max	CBF max – NAA min	CBF max – Cho/Cr max	CBF max – Cho/NAA max	CBF max – NAA/Cr min max
Gliome II°	3/4 75%	2/4 50%	2/4 50%	2/4 50%	2/4 50%	2/4 50%
Gliome III°	6/7 85,7%	2/7 28,6%	7/7 100%	5/7 71,4%	6/7 85,7%	6/7 85,7%
GBM	10/12 83,3%	8/12 66,7%	10/12 83,3%	7/12 58,3%	10/12 83,3%	11/12 91,7%
PCNSL	4/8 50%	1/8 12,5%	6/8 75%	8/8 100%	6/8 75%	5/8 62,5%
Insgesamt	23/31 74,2%	13/31 41,9%	25/31 80,7%	22/31 71%	24/31 77,4%	24/31 77,4%

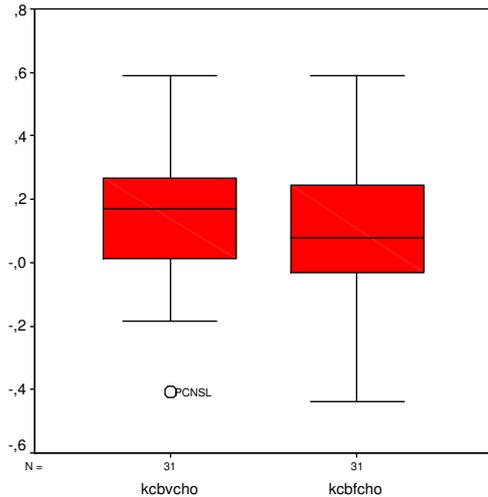
Tabelle 12A: Übereinstimmung der Lokalisation der maximalen Werte von CBF und der tumorverdächtigen Werte der Spektroskopie

Pat.-ID	Tumorart	max rrCBV – max Cho	max rrCBV – max Cr	max rrCBV –min NAA	max rrCBV – max Cho/Cr	max rrCBV –max Cho/NAA	max rrCBV – min NAA/Cr
1	A 2°	+ (Roi 2)	+ (Roi 2)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)
2	A 2°	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
17	A 2°	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)
8	A 3°	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
11	A 3°	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
20	A 3°	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)
25	A 3°	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
27	A 3°	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
13	OA 2°	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)
5	OA 3°	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
16	OD 3°	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
3	GBM	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
4	GBM	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
6	GBM	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
7	GBM	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
9	GBM	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
14	GBM	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)
21	GBM	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)
24	GBM	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
26	GBM	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
29	GBM	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
31	GBM	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
35	GBM	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
12	PCNSL	+ (Roi 1)	+ (Roi 1, Roi 1+2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
15	PCNSL	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
18	PCNSL	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)
22	PCNSL	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)
23	PCNSL	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)
28	PSNCL	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
30	PCNSL	+ (Roi 2)	– (Roi 2, Roi 1)	+ (Roi 2)	+ (Roi 2)	+ (Roi 2)	+ (Roi 2)
36	PCNSL	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
Üeber- einstimmung der Lokalisation	alle zusammen	20/31	11/31	24/31	23/31	24/31	22/31
	Gliom II°	2/4	2/4	1/4	2/4	1/4	1/4
	Gliom III°	6/7	2/7	7/7	6/7	6/7	6/7
	Glioblastom	8/12	6/12	10/12	8/12	11/12	10/12
	PCNSL	4/8	1/8	6/8	8/8	6/8	5/8

Tab. 13A: Übereinstimmung der Lokalisation der tumorverdächtigen Werte der Spektroskopie und des maximalen rrCBV

Pat.-ID	Tumorart	max rrCBF – max rrCho	max rrCBF – max Cr	max rrCBF – min NAA	max rrCBF – max Cho/Cr	max rrCBF – maxCho/NAA	Max rrCBF – min NAA/Cr
1	A 2°	+ (Roi 2)	+ (Roi 2)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)
2	A 2°	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
17	A 2°	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)
8	A 3°	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
11	A 3°	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
20	A 3°	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)
25	A 3°	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
27	A 3°	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
13	OA 2°	+ (Roi 2)	+ (Roi 2)	+ (Roi 2)	– (Roi 2, Roi 1)	+ (Roi 2)	+ (Roi 2)
5	OA 3°	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
16	O3°	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
3	GBM	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
4	GBM	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
6	GBM	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
7	GBM	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
9	GBM	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
14	GBM	+ (Roi 2)	+ (Roi 2)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	– (Roi 2, Roi 1)	+ (Roi 2)
21	GBM	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)
24	GBM	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
26	GBM	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
29	GBM	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
31	GBM	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
35	GBM	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
12	PCNSL	+ (Roi 1)	+ (Roi 1, Roi 1+2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
15	PCNSL	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
18	PCNSL	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)
22	PCNSL	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)
23	PCNSL	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)
28	PSNCL	– (Roi 1, Roi 2)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
30	PCNSL	+ (Roi 2)	– (Roi 2, Roi 1)	+ (Roi 2)	+ (Roi 2)	+ (Roi 2)	+ (Roi 2)
36	PCNSL	+ (Roi 1)	– (Roi 1, Roi 2)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)	+ (Roi 1)
Über- einstimmung der Lokalisation	alle zusammen	23/31	14/31	25/31	21/31	24/31	23/31
	Gliom II°	2/4	3/4	2/4	1/4	2/4	2/4
	Gliom III°	6/7	2/7	7/7	5/7	6/7	6/7
	Glioblastom	10/12	8/12	10/12	7/12	10/12	11/12
	PCNSL	4/8	1/8	6/8	8/8	6/8	5/8

Tab. 14A: Übereinstimmung der Lokalisation der tumorverdächtigen Werte der Spektroskopie und des maximalen rrCBF



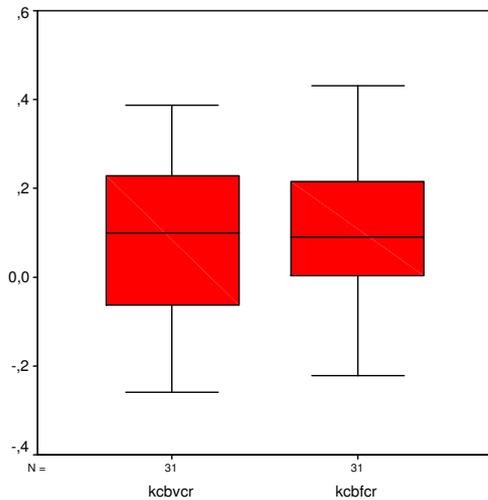
		KCBVCHO	KCBFCHO
N	Gültig	31	31
	Fehlend	0	0
Mittelwert		,14477	,10552
Median		,17000	,07700
Standardabweichung		,203049	,214315
Varianz		,041229	,045931
Minimum		-,409	-,438
Maximum		,590	,590
Perzentile	25	-,01000	-,03200
	50	,17000	,07700
	75	,26700	,24600

Abbildung 4A und Tabelle 15A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – Cholin (alle Tumoren)

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,010	5	16,1	16,1	16,1
,050	1	3,2	3,2	19,4
>,05	25	80,6	80,6	100,0
Gesamt	31	100,0	100,0	

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,010	4	12,9	12,9	12,9
,050	3	9,7	9,7	22,6
>,05	24	77,4	77,4	100,0
Gesamt	31	100,0	100,0	

Tabelle 16A und 17A (v.l.): Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – Cho (alle Tumoren) und Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Cho (alle Tumoren)



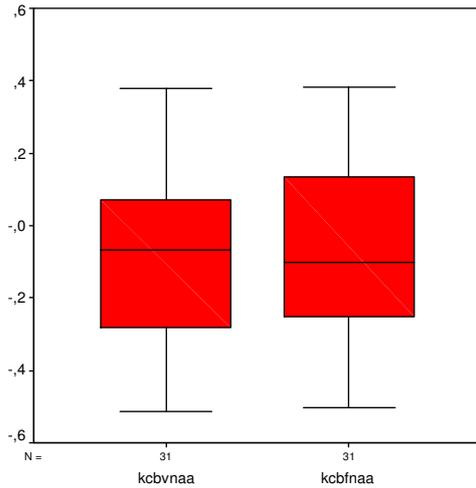
		KCBVCR	KCBFCR
N	Gültig	31	31
	Fehlend	0	0
Mittelwert		,06561	,09835
Median		,09900	,09100
Standardabweichung		,176122	,171528
Varianz		,031019	,029422
Minimum		-,259	-,222
Maximum		,388	,432
Perzentile	25	-,06200	-,01100
	50	,09900	,09100
	75	,23000	,21800

Abbildung 5A und Tabelle 18A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – Kreatin (alle Tumoren)

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,010	1	3,2	3,2	3,2
,050	3	9,7	9,7	12,9
>,05	27	87,1	87,1	100,0
Gesamt	31	100,0	100,0	

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,010	2	6,5	6,5	6,5
,050	4	12,9	12,9	19,4
>,05	25	80,6	80,6	100,0
Gesamt	31	100,0	100,0	

Tabelle 19A und 20A (v.l.): Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – Cr (alle Tumoren) und Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Cr (alle Tumoren)



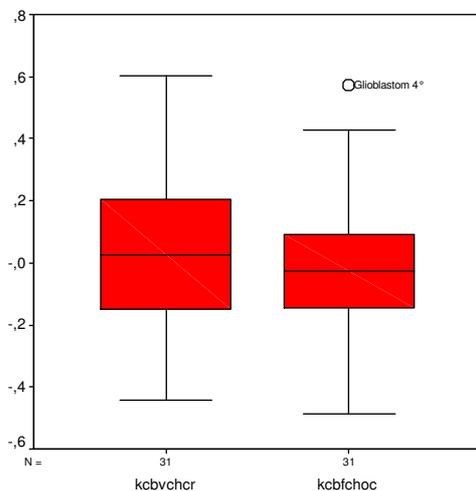
		KCBVNAA	KCBFNAA
N	Gültig	31	31
	Fehlend	0	0
Mittelwert		-,09410	-,07358
Median		-,06700	-,10000
Standardabweichung		,244107	,244570
Varianz		,059588	,059814
Minimum		-,512	-,502
Maximum		,377	,383
Perzentile	25	-,28900	-,26300
	50	-,06700	-,10000
	75	,08300	,14600

Abbildung 6A und Tabelle 21A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – NAA (alle Tumoren)

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	,010	5	16,1	16,1
	,050	3	9,7	25,8
	>0,05	23	74,2	100,0
Gesamt	31	100,0	100,0	

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	,010	6	19,4	19,4
	,050	4	12,9	32,3
	>0,05	21	67,7	100,0
Gesamt	31	100,0	100,0	

Tabelle 22A und 23A (v.l.): Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – NAA (alle Tumoren) und Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – NAA (alle Tumoren)



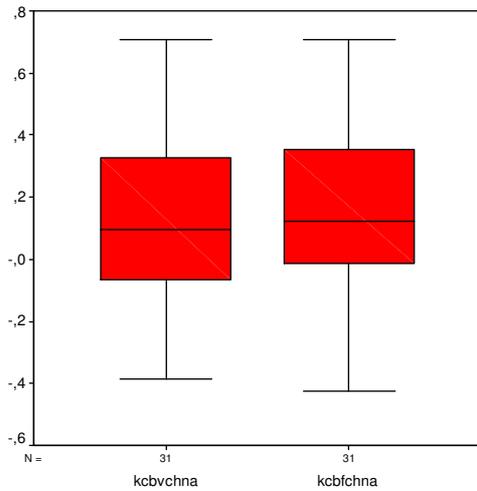
		KCBVCHCR	KCBFCHOC
N	Gültig	31	31
	Fehlend	0	0
Mittelwert		,03719	,00297
Median		,02500	-,02500
Standardabweichung		,261167	,240430
Varianz		,068208	,057806
Minimum		-,444	-,485
Maximum		,603	,574
Perzentile	25	-,17300	-,16900
	50	,02500	-,02500
	75	,22900	,09900

Abbildung 7A und Tabelle 24A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – Cho/Cr (alle Tumoren)

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	,010	5	16,1	16,1
	,050	5	16,1	32,3
	>0,05	21	67,7	100,0
Gesamt	31	100,0	100,0	

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	,010	5	16,1	16,1
	,050	1	3,2	19,4
	>0,05	25	80,6	100,0
Gesamt	31	100,0	100,0	

Tabelle 25A und 26A (v.l.) : Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – Cho/Cr (alle Tumoren) und Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Cho/Cr (alle Tumoren)



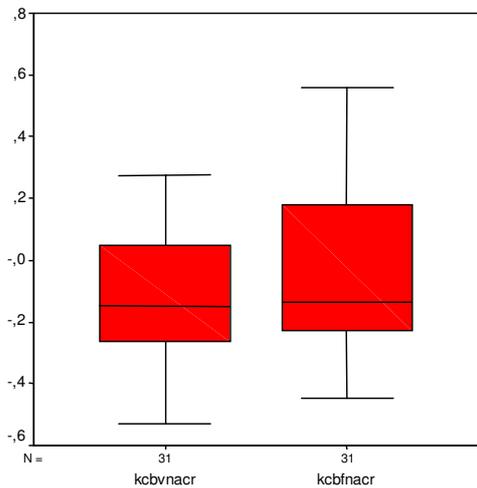
		KCBVCHNA	KCBFCHNA
N	Gültig	31	31
	Fehlend	0	0
Mittelwert		,13461	,13516
Median		,09400	,12000
Standardabweichung		,274960	,270876
Varianz		,075603	,073374
Minimum		-,385	-,425
Maximum		,706	,706
Perzentile	25	-,07900	-,04800
	50	,09400	,12000
	75	,33300	,36800

Abbildung 8A und Tabelle 27A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – Cho/NAA (alle Tumoren)

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	,010	8	25,8	25,8
	,050	4	12,9	38,7
	>0,05	19	61,3	100,0
Gesamt		31	100,0	100,0

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	,01	6	19,4	19,4
	,05	6	19,4	38,7
	>0,05	19	61,3	100,0
Gesamt		31	100,0	100,0

Tabelle 28A und 29A (v.l.): Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – Cho/NAA (alle Tumoren) und Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Cho/NAA (alle Tumoren)



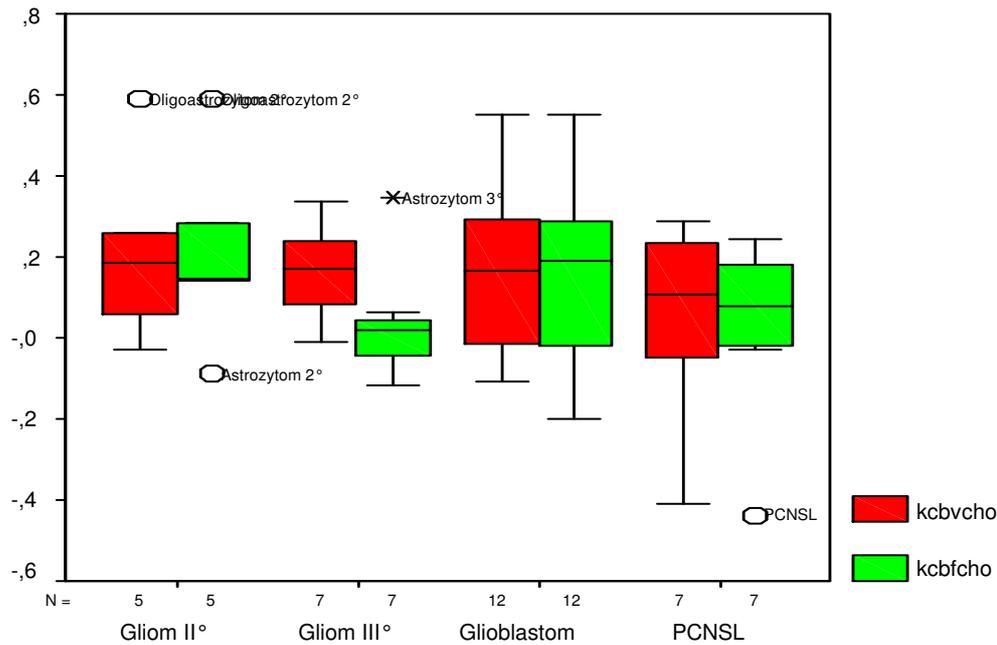
		KCBVNACR	KCBFNACR
N	Gültig	31	31
	Fehlend	0	0
Mittelwert		-,11874	-,05068
Median		-,15000	-,13700
Standardabweichung		,209037	,251418
Varianz		,043696	,063211
Minimum		-,529	-,448
Maximum		,276	,559
Perzentile	25	-,27800	-,22900
	50	-,15000	-,13700
	75	,06900	,18200

Abbildung 9A und Tabelle 30A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – NAA/Cr (alle Tumoren)

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	,010	5	16,1	16,1
	,050	5	16,1	32,3
	>0,05	21	67,7	100,0
Gesamt		31	100,0	100,0

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	,010	5	16,1	16,1
	,050	4	12,9	29,0
	>0,05	22	71,0	100,0
Gesamt		31	100,0	100,0

Tabelle 31A und 32A (v.l.): Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – NAA/Cr (alle Tumoren) und Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – NAA/Cr (alle Tumoren)



Tumorgruppe

Abbildung 10A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – Cholin (nach Tumorgruppen)

SSCBVCHO

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	20,0	20,0	20,0
		,050	1	20,0	20,0	40,0
		>0,05	3	60,0	60,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	,010	1	14,3	14,3	14,3
		>0,05	6	85,7	85,7	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	,010	2	16,7	16,7	16,7
		>0,05	10	83,3	83,3	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	,010	1	14,3	14,3	14,3
		>0,05	6	85,7	85,7	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 33A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – Cholin (nach Tumorgruppen)

SSCBFCH

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	20,0	20,0	20,0
		,050	1	20,0	20,0	40,0
		>0,05	3	60,0	60,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	,010	1	14,3	14,3	14,3
		>0,05	6	85,7	85,7	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	,010	1	8,3	8,3	8,3
		,050	2	16,7	16,7	25,0
		>0,05	9	75,0	75,0	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	,010	1	14,3	14,3	14,3
		>0,05	6	85,7	85,7	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 34A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Cholin (nach Tumorgruppen)

Statistiken

TUMORGRU			KCBVCHO	KCBFCHO
Gliome 2°	N	Gültig	5	5
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		,21240	,21460
	Median		,18400	,14800
	Standardabweichung		,238366	,248582
	Varianz		,056818	,061793
	Minimum		-,029	-,088
	Maximum		,590	,590
	Perzentile	25	,01500	,02600
		50	,18400	,14800
75		,42400	,43650	
Gliome 3°	N	Gültig	7	7
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		,16314	,03514
	Median		,17000	,02000
	Standardabweichung		,121554	,148431
	Varianz		,014775	,022032
	Minimum		-,011	-,116
	Maximum		,336	,344
	Perzentile	25	,05000	-,04500
		50	,17000	,02000
75		,27300	,06300	
GBM	N	Gültig	12	12
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		,16075	,14558
	Median		,16550	,19000
	Standardabweichung		,198737	,218592
	Varianz		,039497	,047782
	Minimum		-,106	-,202
	Maximum		,550	,550
	Perzentile	25	-,01750	-,02650
		50	,16550	,19000
75		,30825	,29125	
PCNSL	N	Gültig	7	7
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		,05071	,02929
	Median		,10500	,07700
	Standardabweichung		,256986	,230525
	Varianz		,066042	,053142
	Minimum		-,409	-,438
	Maximum		,287	,243
	Perzentile	25	-,18500	-,03100
		50	,10500	,07700
75		,26500	,20100	

Tabelle 35A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – Cholin (nach Tumorgruppen)

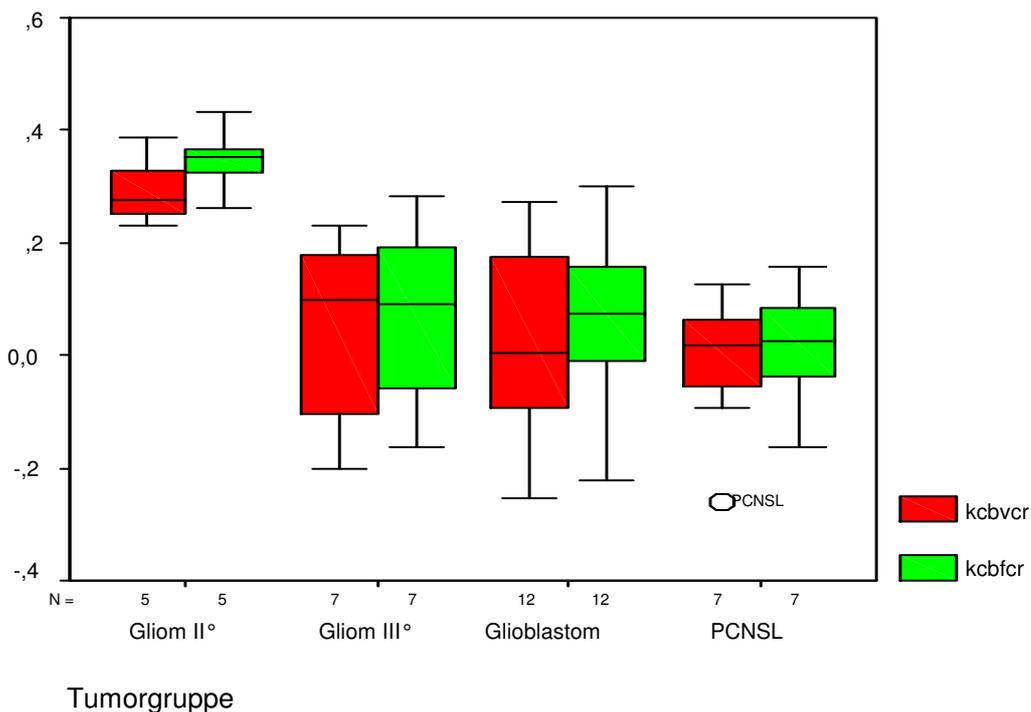


Abbildung 11A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – Kreatin (nach Tumorgruppen)

SSCBVCR

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	20,0	20,0	20,0
		,050	2	40,0	40,0	60,0
		>0,05	2	40,0	40,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	>0,05	7	100,0	100,0	100,0
GBM	Gültig	,050	1	8,3	8,3	8,3
		>0,05	11	91,7	91,7	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	>0,05	7	100,0	100,0	100,0

Tabelle 36A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – Kreatin (nach Tumorgruppen)

SSCBFCR

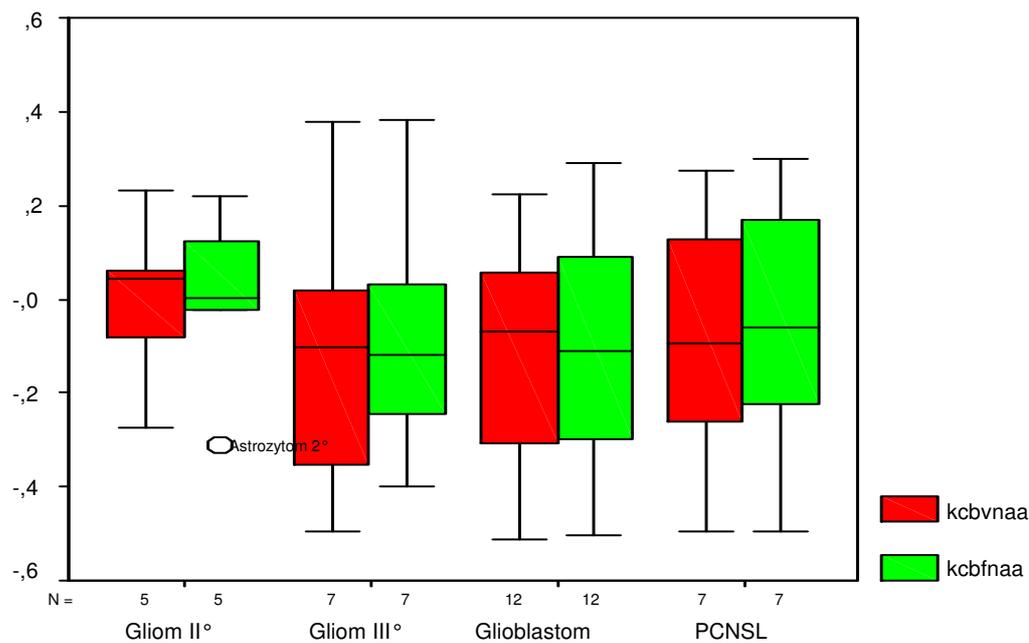
TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	20,0	20,0	20,0
		,050	3	60,0	60,0	80,0
		>0,05	1	20,0	20,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	,050	1	14,3	14,3	14,3
		>0,05	6	85,7	85,7	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	,010	1	8,3	8,3	8,3
		>0,05	11	91,7	91,7	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	>0,05	7	100,0	100,0	100,0

Tabelle 37A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Kreatin (nach Tumorgruppen)

Statistiken

TUMORGRU			KCBVCR	KCBFCR
Gliome 2°	N	Gültig	5	5
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		,29500	,34720
	Median		,27600	,35200
	Standardabweichung		,063636	,062151
	Varianz		,004050	,003863
	Minimum		,231	,262
	Maximum		,388	,432
	Perzentile	25	,24100	,29250
		50	,27600	,35200
75		,35850	,39950	
Gliome 3°	N	Gültig	7	7
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		,03914	,06786
	Median		,09900	,09100
	Standardabweichung		,173923	,167888
	Varianz		,030249	,028186
	Minimum		-,201	-,164
	Maximum		,229	,282
	Perzentile	25	-,14600	-,10700
		50	,09900	,09100
75		,20400	,21800	
GBM	N	Gültig	12	12
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		,03217	,06025
	Median		,00500	,07250
	Standardabweichung		,166332	,148909
	Varianz		,027666	,022174
	Minimum		-,252	-,222
	Maximum		,272	,301
	Perzentile	25	-,10925	-,02375
		50	,00500	,07250
75		,20175	,15600	
PCNSL	N	Gültig	7	7
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		-,01443	,01643
	Median		,01900	,02600
	Standardabweichung		,130565	,110779
	Varianz		,017047	,012272
	Minimum		-,259	-,164
	Maximum		,125	,156
	Perzentile	25	-,09200	-,09200
		50	,01900	,02600
75		,10700	,09800	

Tabelle 38A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – Kreatin (nach Tumorguppen)



Tumorgruppe

Abbildung 12A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – N-Acetyl-Aspartat (nach Tumorgruppen)

SSCBVNAA

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,050	1	20,0	20,0	20,0
	>0,05		4	80,0	80,0	100,0
	Gesamt		5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	,010	3	42,9	42,9	42,9
	>0,05		4	57,1	57,1	100,0
	Gesamt		7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	,010	2	16,7	16,7	16,7
		,050	1	8,3	8,3	25,0
		>0,05	9	75,0	75,0	100,0
	Gesamt		12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	,050	1	14,3	14,3	14,3
		>0,05	6	85,7	85,7	100,0
	Gesamt		7	100,0	100,0	

Tabelle 39A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – NAA (nach Tumorgruppen)

SSCBFNAA

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	20,0	20,0	20,0
		>0,05	4	80,0	80,0	100,0
	Gesamt		5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	,010	3	42,9	42,9	42,9
		>0,05	4	57,1	57,1	100,0
	Gesamt		7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	,010	2	16,7	16,7	16,7
		,050	2	16,7	16,7	33,3
		>0,05	8	66,7	66,7	100,0
	Gesamt		12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	,050	2	28,6	28,6	28,6
		>0,05	5	71,4	71,4	100,0
	Gesamt		7	100,0	100,0	

Tabelle 40A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – NAA (nach Tumorgruppen)

Statistiken

TUMORGRU			KCBVNAA	KCBFNAA	
Gliome 2°	N	Gültig	5	5	
		Fehlend	0	0	
	Mittelwert		-,00300	,00180	
	Median		,04400	,00400	
	Standardabweichung		,187800	,200477	
	Varianz		,035269	,040191	
	Minimum		-,272	-,312	
	Maximum		,234	,219	
	Perzentile	25		-,17700	-,16800
		50		,04400	,00400
75			,14750	,17050	
Gliome 3°	N	Gültig	7	7	
		Fehlend	0	0	
	Mittelwert		-,12671	-,08000	
	Median		-,10400	-,11800	
	Standardabweichung		,303912	,274436	
	Varianz		,092363	,075315	
	Minimum		-,494	-,400	
	Maximum		,377	,383	
	Perzentile	25		-,41500	-,36400
		50		-,10400	-,11800
75			,10000	,14600	
GBM	N	Gültig	12	12	
		Fehlend	0	0	
	Mittelwert		-,11958	-,11425	
	Median		-,06700	-,11200	
	Standardabweichung		,230192	,243137	
	Varianz		,052988	,059115	
	Minimum		-,512	-,502	
	Maximum		,225	,291	
	Perzentile	25		-,32950	-,31700
		50		-,06700	-,11200
75			,05600	,10125	
PCNSL	N	Gültig	7	7	
		Fehlend	0	0	
	Mittelwert		-,08286	-,05129	
	Median		-,09200	-,06200	
	Standardabweichung		,274438	,282688	
	Varianz		,075316	,079913	
	Minimum		-,495	-,495	
	Maximum		,272	,301	
	Perzentile	25		-,30500	-,24200
		50		-,09200	-,06200
75			,13200	,18000	

Tabelle 41A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – N-Acetyl-Aspartat (nach Tumorgruppen)

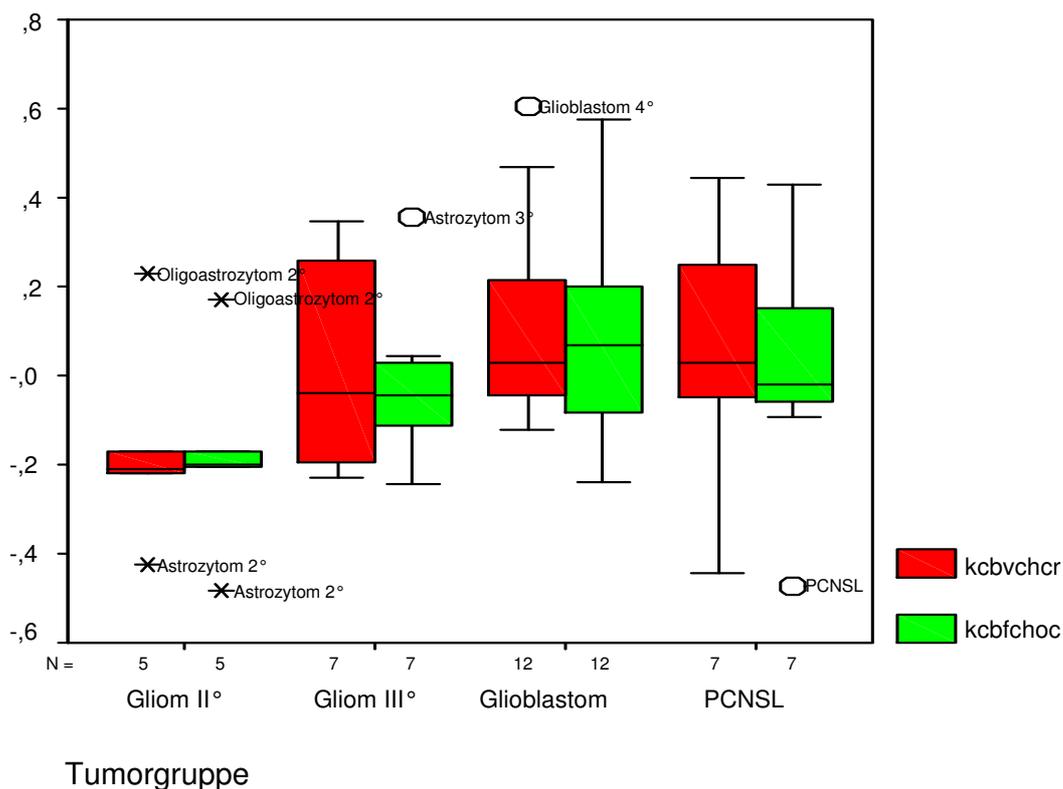


Abbildung 13A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – Cho/Cr (nach Tumorgruppen)

SSCBVCHC

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,050	1	20,0	20,0	20,0
		>0,05	4	80,0	80,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	,010	2	28,6	28,6	28,6
		,050	1	14,3	14,3	42,9
		>0,05	4	57,1	57,1	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	,010	2	16,7	16,7	16,7
		,050	1	8,3	8,3	25,0
		>0,05	9	75,0	75,0	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	,010	1	14,3	14,3	14,3
		,050	2	28,6	28,6	42,9
		>0,05	4	57,1	57,1	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 42A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – Cho/Cr (nach Tumorgruppen)

SSCBFCHC

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	20,0	20,0	20,0
		>0,05	4	80,0	80,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	,010	1	14,3	14,3	14,3
		>0,05	6	85,7	85,7	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	,010	2	16,7	16,7	16,7
		>0,05	10	83,3	83,3	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	,010	1	14,3	14,3	14,3
		,050	1	14,3	14,3	28,6
		>0,05	5	71,4	71,4	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 43A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Cho/Cr (nach Tumorgruppen)

Statistiken

TUMORGRU			KCBVCHCR	KCBFCHOC	
Gliome 2°	N	Gültig	5	5	
		Fehlend	0	0	
	Mittelwert		-,16020	-,17740	
	Median		-,21100	-,20000	
	Standardabweichung		,238981	,233071	
	Varianz		,057112	,054322	
	Minimum		-,426	-,485	
	Maximum		,229	,171	
	Perzentile	25		-,32300	-,34450
		50		-,21100	-,20000
75			,02800	,00100	
Gliome 3°	N	Gültig	7	7	
		Fehlend	0	0	
	Mittelwert		,02914	-,01386	
	Median		-,03700	-,04300	
	Standardabweichung		,254591	,191091	
	Varianz		,064817	,036516	
	Minimum		-,229	-,243	
	Maximum		,344	,355	
	Perzentile	25		-,21400	-,16900
		50		-,03700	-,04300
75			,33800	,04500	
GBM	N	Gültig	12	12	
		Fehlend	0	0	
	Mittelwert		,11033	,07933	
	Median		,03050	,06600	
	Standardabweichung		,232353	,227998	
	Varianz		,053988	,051983	
	Minimum		-,124	-,238	
	Maximum		,603	,574	
	Perzentile	25		-,05350	-,09675
		50		,03050	,06600
75			,27275	,24975	
PCNSL	N	Gültig	7	7	
		Fehlend	0	0	
	Mittelwert		,06086	,01771	
	Median		,02900	-,02000	
	Standardabweichung		,308665	,285730	
	Varianz		,095274	,081642	
	Minimum		-,444	-,472	
	Maximum		,442	,429	
	Perzentile	25		-,12100	-,09100
		50		,02900	-,02000
75			,42900	,27400	

Tabelle 44A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – Cho/Cr (nach Tumorgruppen)

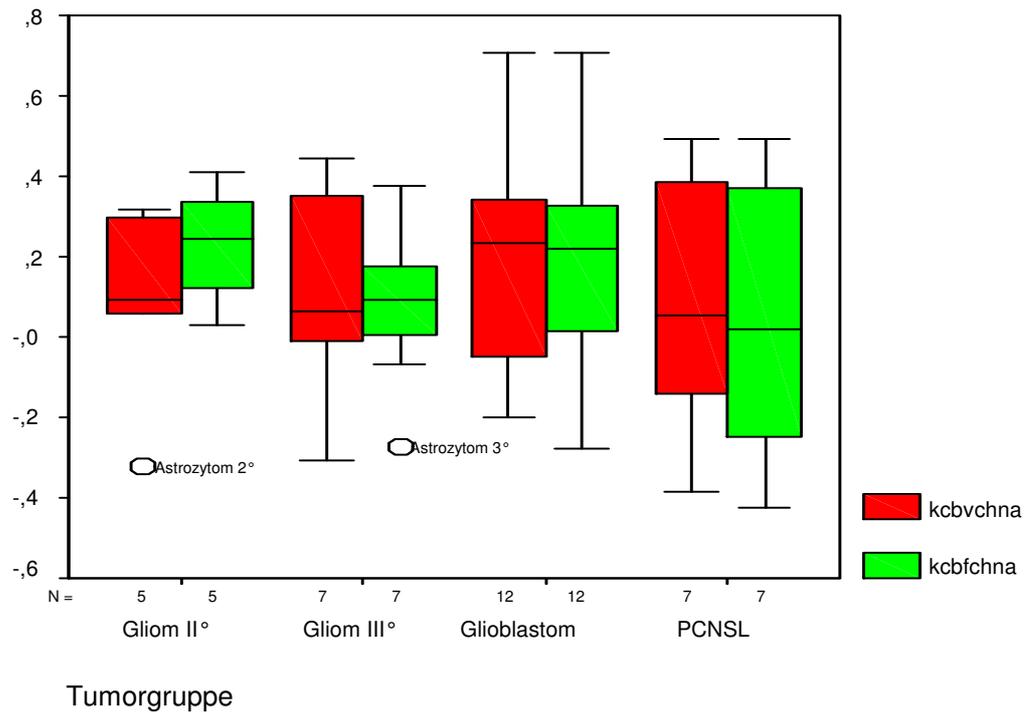


Abbildung 14A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – Cho/NAA (nach Tumorgruppen)

SSCBVCHN

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,050	1	20,0	20,0	20,0
		>0,05	4	80,0	80,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	,010	3	42,9	42,9	42,9
		,050	1	14,3	14,3	57,1
		>0,05	3	42,9	42,9	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	,010	3	25,0	25,0	25,0
		,050	1	8,3	8,3	33,3
		>0,05	8	66,7	66,7	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	,010	2	28,6	28,6	28,6
		,050	1	14,3	14,3	42,9
		>0,05	4	57,1	57,1	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 45A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – Cho/NAA (nach Tumorgruppen)

SSCBFCHN

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,01	1	20,0	20,0	20,0
		,05	1	20,0	20,0	40,0
		>0,05	3	60,0	60,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	,01	1	14,3	14,3	14,3
		,05	1	14,3	14,3	28,6
		>0,05	5	71,4	71,4	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	,01	3	25,0	25,0	25,0
		,05	1	8,3	8,3	33,3
		>0,05	8	66,7	66,7	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PSNCL	Gültig	,01	1	14,3	14,3	14,3
		,05	3	42,9	42,9	57,1
		>0,05	3	42,9	42,9	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 46A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Cho/NAA (nach Tumorgruppen)

Statistiken

TUMORGRU			KCBVCHNA	KCBFCHNA	
Gliome 2°	N	Gültig	5	5	
		Fehlend	0	0	
	Mittelwert		,08820	,22780	
	Median		,09400	,24200	
	Standardabweichung		,258275	,156202	
	Varianz		,066706	,024399	
	Minimum		-,324	,028	
	Maximum		,316	,412	
	Perzentile	25		-,13350	,07400
		50		,09400	,24200
75			,30700	,37450	
Gliome 3°	N	Gültig	7	7	
		Fehlend	0	0	
	Mittelwert		,12700	,07943	
	Median		,06400	,09300	
	Standardabweichung		,271425	,209900	
	Varianz		,073671	,044058	
	Minimum		-,306	-,275	
	Maximum		,445	,376	
	Perzentile	25		-,07900	-,06900
		50		,06400	,09300
75			,38300	,24700	
GBM	N	Gültig	12	12	
		Fehlend	0	0	
	Mittelwert		,18208	,18008	
	Median		,23350	,21900	
	Standardabweichung		,274940	,282991	
	Varianz		,075592	,080084	
	Minimum		-,200	-,276	
	Maximum		,706	,706	
	Perzentile	25		-,05375	-,01575
		50		,23350	,21900
75			,37875	,35325	
PCNSL	N	Gültig	7	7	
		Fehlend	0	0	
	Mittelwert		,09400	,04771	
	Median		,05500	,01800	
	Standardabweichung		,336146	,368770	
	Varianz		,112994	,135991	
	Minimum		-,385	-,425	
	Maximum		,495	,495	
	Perzentile	25		-,16200	-,31400
		50		,05500	,01800
75			,43900	,37300	

Tabelle 47A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – Cho/NAA (nach Tumorgruppen)

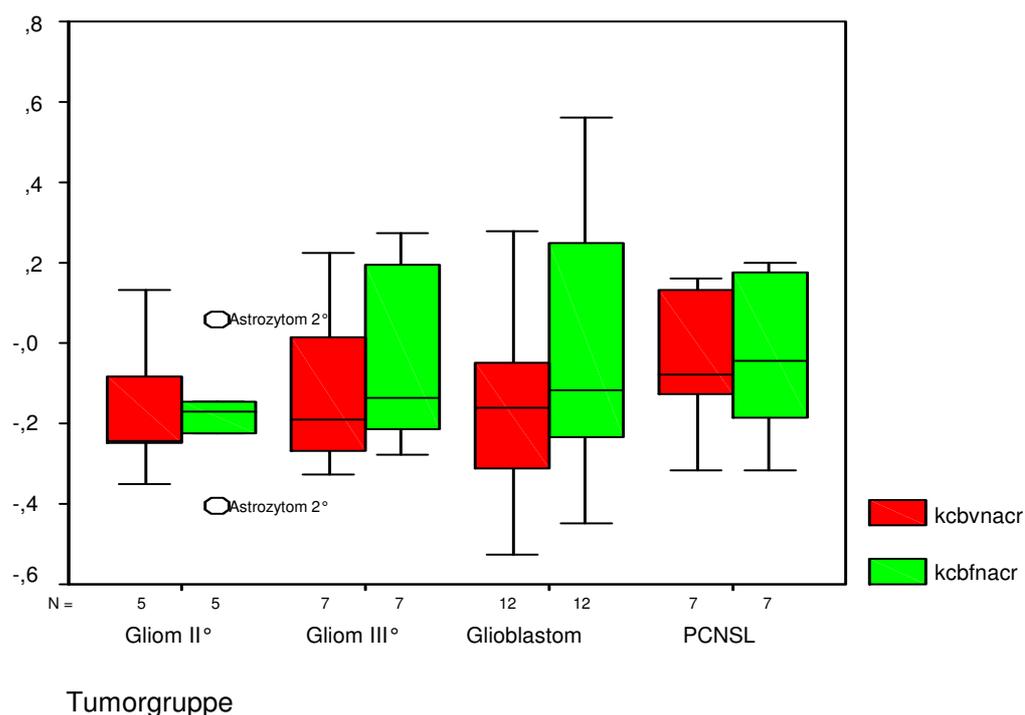


Abbildung 15A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – NAA/Cr (nach Tumorgruppen)

SSCBVNAC

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	20,0	20,0	20,0
		,050	1	20,0	20,0	40,0
		>0,05	3	60,0	60,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	,010	1	14,3	14,3	14,3
		,050	3	42,9	42,9	57,1
		>0,05	3	42,9	42,9	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	,010	3	25,0	25,0	25,0
		,050	1	8,3	8,3	33,3
		>0,05	8	66,7	66,7	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	>0,05	7	100,0	100,0	100,0

Tabelle 48A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – NAA/Cr (nach Tumorgruppen)

SSCBFNAC

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	20,0	20,0	20,0
		>0,05	4	80,0	80,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	,010	2	28,6	28,6	28,6
		>0,05	5	71,4	71,4	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	,010	2	16,7	16,7	16,7
		,050	4	33,3	33,3	50,0
		>0,05	6	50,0	50,0	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	>0,05	7	100,0	100,0	100,0

Tabelle 49A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – NAA/Cr (nach Tumorgruppen)

Statistiken

TUMORGRU			KCBVNACR	KCBFNACR
Gliome 2°	N	Gültig	5	5
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		-,15860	-,17760
	Median		-,24600	-,17100
	Standardabweichung		,189540	,166688
	Varianz		,035925	,027785
	Minimum		-,351	-,405
	Maximum		,133	,059
	Perzentile	25	-,29950	-,31550
		50	-,24600	-,17100
75		,02600	-,04300	
Gliome 3°	N	Gültig	7	7
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		-,11486	-,02600
	Median		-,18900	-,13800
	Standardabweichung		,206031	,238481
	Varianz		,042449	,056873
	Minimum		-,328	-,277
	Maximum		,223	,274
	Perzentile	25	-,30100	-,26400
		50	-,18900	-,13800
75		,06900	,21500	
GBM	N	Gültig	12	12
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		-,15500	-,02658
	Median		-,16300	-,11850
	Standardabweichung		,240702	,312838
	Varianz		,057938	,097867
	Minimum		-,529	-,448
	Maximum		,276	,559
	Perzentile	25	-,32975	-,24825
		50	-,16300	-,11850
75		-,00975	,27825	
PCNSL	N	Gültig	7	7
		Fehlend	0	0
	Mittelwert		-,03200	-,02600
	Median		-,07600	-,04600
	Standardabweichung		,181976	,212669
	Varianz		,033115	,045228
	Minimum		-,319	-,319
	Maximum		,162	,200
	Perzentile	25	-,16300	-,22900
		50	-,07600	-,04600
75		,15400	,18200	

Tabelle 50A: Verteilung der Korrelation Perfusionswerte – NAA/Cr (nach Tumorgruppen)

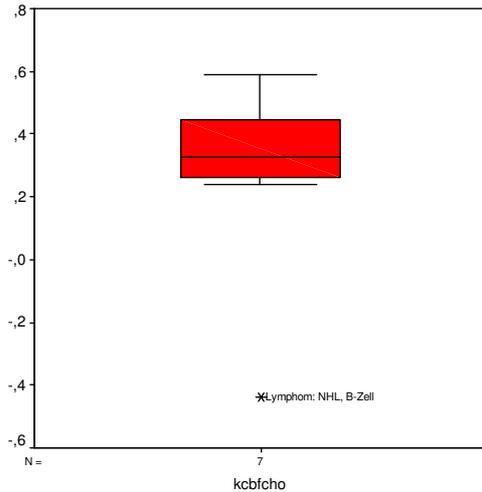


Abbildung 16A: Verteilung der Korrelation CBF – Cholin (nur signifikante; alle Tumoren)

Statistiken			SSCBFCH				
KCBFCHO							
N	Gültig	7					
	Fehlend	0					
Mittelwert		,27114	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
Median		,32900	Gültig	,010	4	57,1	57,1
Standardabweichung		,339627	,050	3	42,9	42,9	100,0
			Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 51A und 52A (v.l.): Verteilung der Korrelation CBF – Cho (nur signifikante; alle Tumoren) und Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Cho (nur signifikante; alle Tumoren)

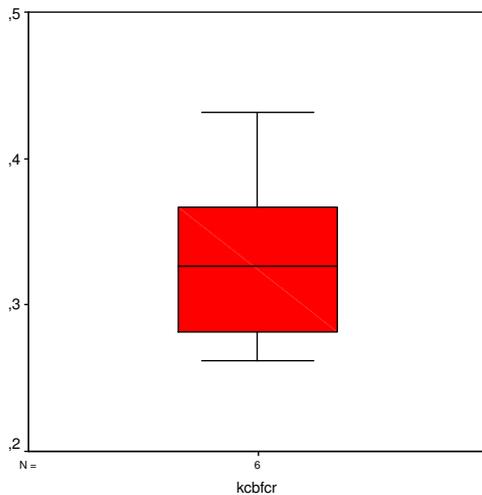


Abbildung 17A: Verteilung der Korrelation CBF – Kreatin (nur signifikante; alle Tumoren)

Statistiken			SSCBFCR				
KCBFCR							
N	Gültig	6					
	Fehlend	0					
Mittelwert		,33267	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
Median		,32650	Gültig	,010	2	33,3	33,3
Standardabweichung		,063219	,050	4	66,7	66,7	100,0
			Gesamt	6	100,0	100,0	

Tabelle 53A und 54A (v.l.): Verteilung der Korrelation CBF – Cr (nur signifikante; alle Tumoren) und Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Cr (nur signifikante; alle Tumoren)

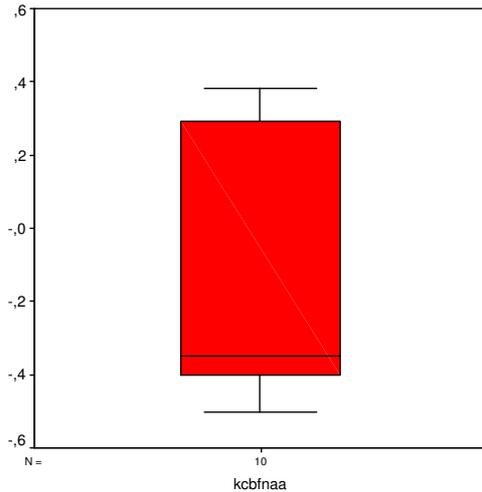


Abbildung 18A: Verteilung der Korrelation CBF – N-Acetyl-Aspartat (nur signifikante; alle Tumoren)

Statistiken			SSCBFNAA				
KCBFNAA							
N	Gültig	10					
	Fehlend	0					
Mittelwert		-,18180	Gültig	,010	6	60,0	60,0
Median		-,34950		,050	4	40,0	100,0
Standardabweichung		,355712	Gesamt		10	100,0	100,0

Tabelle 55A und 56A (v.l.): Verteilung der Korrelation CBF – NAA (nur signifikante; alle Tumoren) und Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – NAA (nur signifikante; alle Tumoren)

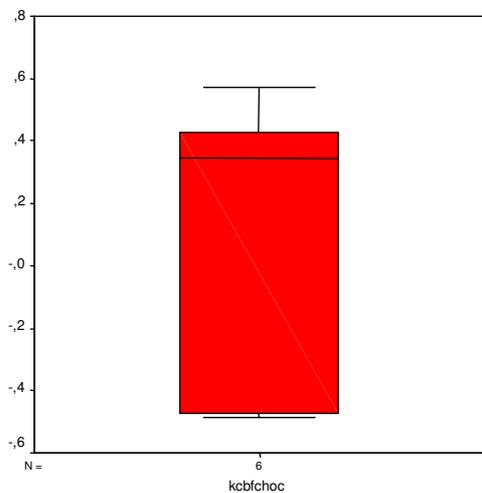


Abbildung 19A: Verteilung der Korrelation CBF – Cho/Cr (nur signifikante; alle Tumoren)

Statistiken			SSCBFCHC				
KCBFCHOC							
N	Gültig	6					
	Fehlend	0					
Mittelwert		,12283	Gültig	,010	5	83,3	83,3
Median		,34550		,050	1	16,7	100,0
Standardabweichung		,473269	Gesamt		6	100,0	100,0

Tabelle 57A und 58A (v.l.): Verteilung der Korrelation CBF – Cho/Cr (nur signifikante; alle Tumoren) und Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Cho/Cr (nur signifikante; alle Tumoren)

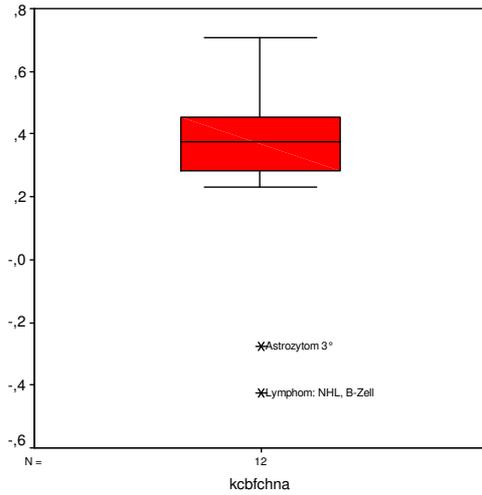


Abbildung 20A: Verteilung der Korrelation CBF – Cho/NAA (nur signifikante; alle Tumoren)

Statistiken			SSCBFCHN				
KCBFCHNA							
N	Gültig	12					
	Fehlend	0					
Mittelwert		,29117					
Median		,37450					
Standardabweichung		,322487					
			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
			Gültig	,01	6	50,0	50,0
				,05	6	50,0	100,0
			Gesamt		12	100,0	100,0

Tabelle 59A und 60A (v.l.): Verteilung der Korrelation CBF – Cho/NAA (nur signifikante; alle Tumoren) und Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Cho/NAA (nur signifikante; alle Tumoren)

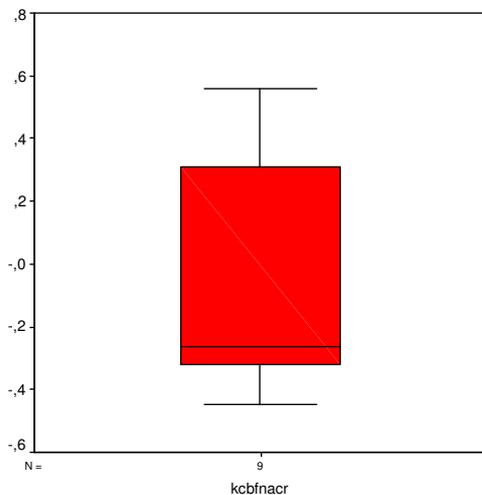


Abbildung 21A: Verteilung der Korrelation CBF – NAA/Cr (nur signifikante; alle Tumoren)

Statistiken			SSCBFNCR				
KCBFNACR							
N	Gültig	9					
	Fehlend	0					
Mittelwert		-,01967					
Median		-,26200					
Standardabweichung		,394256					
			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
			Gültig	,010	5	55,6	55,6
				,050	4	44,4	100,0
			Gesamt		9	100,0	100,0

Tabelle 61A und 62A: Verteilung der Korrelation CBF – NAA/Cr (nur signifikante; alle Tumoren) und Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – NAA/Cr (nur signifikante; alle Tumoren)

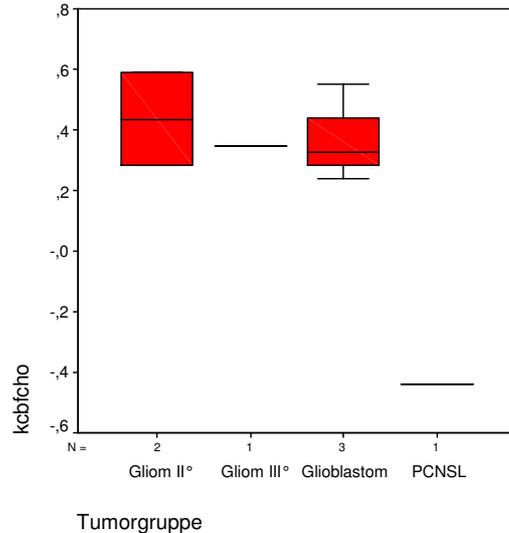
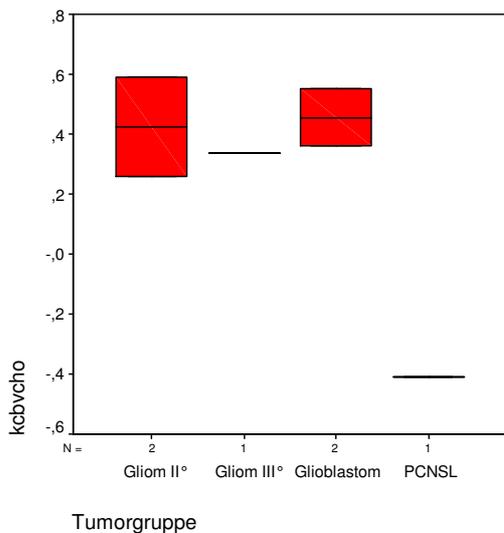


Abbildung 22A: Verteilung der Korrelation CBV – Cholin (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und **Abbildung 23A:** Verteilung der Korrelation CBF – Cholin (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

Statistiken

KCBVCHO

Tumorgruppe	N	Gültig	Fehlend	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Gliome 2°	2	2	0	,42400	,42400	,234759
Gliome 3°	1	1	0	,33600	,33600	
GBM	2	2	0	,45450	,45450	,135057
PCNSL	1	1	0	-,40900	-,40900	

Statistiken

KCBFCHO

Tumorgruppe	N	Gültig	Fehlend	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Gliome 2°	2	2	0	,43650	,43650	,217082
Gliome 3°	1	1	0	,34400	,34400	
GBM	3	3	0	,37300	,32900	,159615
PCNSL	1	1	0	-,43800	-,43800	

Tabelle 63A: Verteilung der Korrelation CBV – Cho (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und

Tabelle 64A: Verteilung der Korrelation CBF – Cho (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

SSCBVCHO

TUMORGRU	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	50,0
		,050	1	50,0
	Gesamt		2	100,0
Gliome 3°	Gültig	,010	1	100,0
GBM	Gültig	,010	2	100,0
PCNSL	Gültig	,010	1	100,0

Tabelle 65A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – Cho (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

SSCBFCH

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	50,0	50,0	50,0
		,050	1	50,0	50,0	100,0
		Gesamt	2	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	,010	1	100,0	100,0	100,0
GBM	Gültig	,010	1	33,3	33,3	33,3
		,050	2	66,7	66,7	100,0
		Gesamt	3	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	,010	1	100,0	100,0	100,0

66A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Cho (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

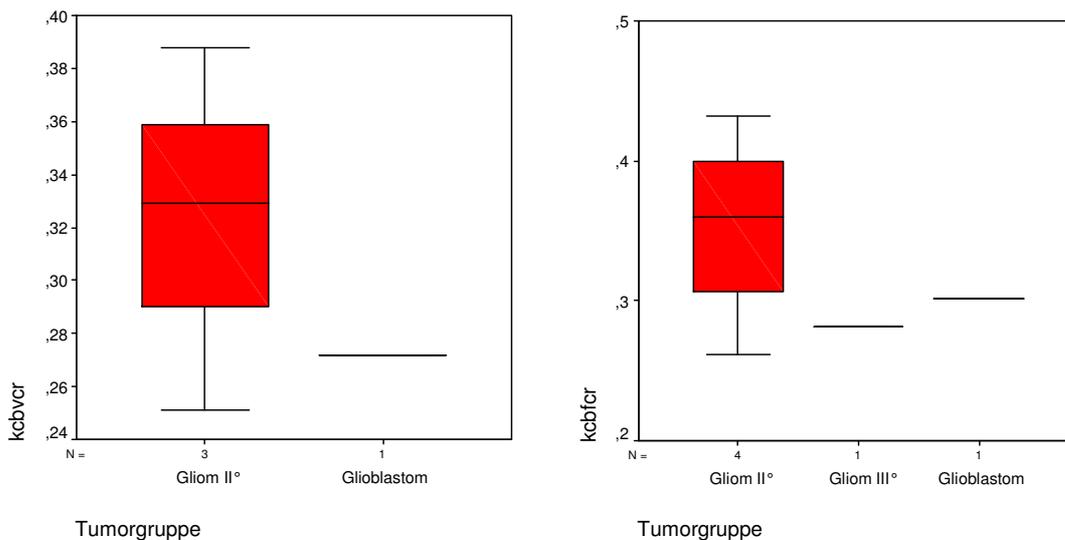


Abbildung 24A: Verteilung der Korrelation CBV – Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und
Abbildung 25A: Verteilung der Korrelation CBF – Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

Statistiken				Statistiken							
KCBVCR				KCBFCR							
Gliome 2°	N	Gültig	3	Gliome 2°	N	Gültig	4				
		Fehlend	0			Fehlend	0				
	Mittelwert	,32267	Mittelwert	,35325							
	Median	,32900	Median	,35950							
GBM	N	Gültig	1	Standardabweichung	,070045	Gliome 3°	N	Gültig	1		
								Fehlend	0		
						Mittelwert	,27200	Mittelwert	,28200		
Median	,27200	Median	,28200								
GBM	N	Gültig	1	Gliome 3°	N	Gültig	1				
								Fehlend	0	Fehlend	0
								Mittelwert	,30100	Mittelwert	,30100
Median	,30100	Median	,30100								

Tabelle 67A: Verteilung der Korrelation CBV – Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und
Tabelle 68A: Verteilung der Korrelation CBF – Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

SSCBVCR

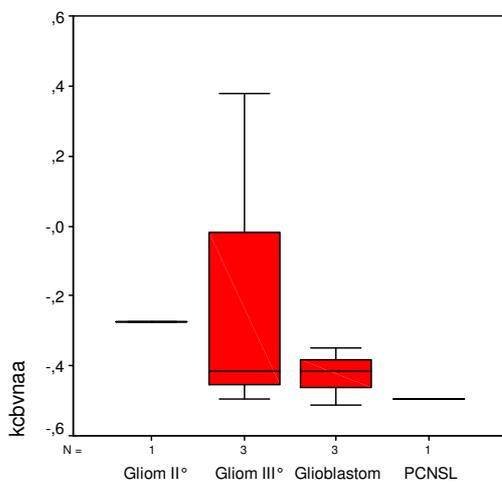
TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	33,3	33,3	33,3
		,050	2	66,7	66,7	100,0
	Gesamt		3	100,0	100,0	
GBM	Gültig	,050	1	100,0	100,0	100,0

SSCBFCR

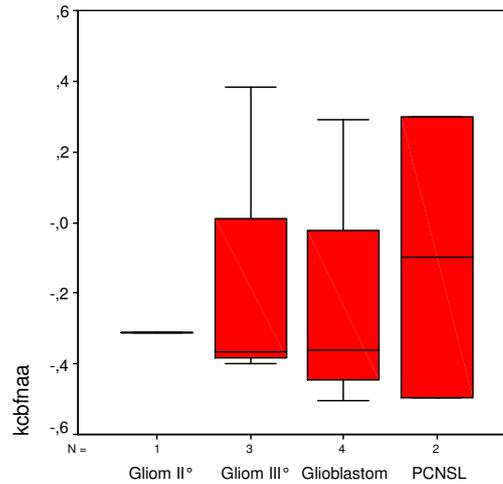
TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	25,0	25,0	25,0
		,050	3	75,0	75,0	100,0
	Gesamt		4	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	,050	1	100,0	100,0	100,0
GBM	Gültig	,010	1	100,0	100,0	100,0

Tabelle 69A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und

Tabelle 70A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen)



Tumorgruppe



Tumorgruppe

Abbildung 26A: Verteilung der Korrelation CBV – NAA (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und

Abbildung 27A: Verteilung der Korrelation CBF – NAA (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

Statistiken				Statistiken			
KCBVNAA				KCBFNAA			
Gliome 2°	N	Gültig	1	Gliome 2°	N	Gültig	1
		Fehlend	0			Mittelwert	Fehlend
	Mittelwert	-,27200	Median	-,31200			
	Median	-,27200		Median	-,31200		
Gliome 3°	N	Gültig	3	Gliome 3°	N	Gültig	3
		Fehlend	0			Mittelwert	Fehlend
	Mittelwert	-,17733	Median	-,36400			
	Median	-,41500	Standardabweichung	,442040			
	Standardabweichung	,481689		Standardabweichung			
GBM	N	Gültig	3	GBM	N	Gültig	4
		Fehlend	0			Mittelwert	Fehlend
	Mittelwert	-,42600	Median	-,36000			
	Median	-,41500	Standardabweichung	,356111			
	Standardabweichung	,081062		Standardabweichung			
PCNSL	N	Gültig	1	PCNSL	N	Gültig	2
		Fehlend	0			Mittelwert	Fehlend
	Mittelwert	-,49500	Median	-,09700			
	Median	-,49500		Standardabweichung	,562857		

Tabelle 71A: Verteilung der Korrelation CBV – NAA (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und

Tabelle 72A: Verteilung der Korrelation CBF – NAA (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

SSCBVNAA					
TUMORGRU		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,050	1	100,0	100,0
	Fehlend				
Gliome 3°	Gültig	,010	3	100,0	100,0
	Fehlend				
GBM	Gültig	,010	2	66,7	66,7
	Fehlend	,050	1	33,3	100,0
	Gesamt		3	100,0	
PCNSL	Gültig	,050	1	100,0	100,0

SSCBFNAA					
TUMORGRU		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	100,0	100,0
	Fehlend				
Gliome 3°	Gültig	,010	3	100,0	100,0
	Fehlend				
GBM	Gültig	,010	2	50,0	50,0
	Fehlend	,050	2	50,0	100,0
	Gesamt		4	100,0	
PCNSL	Gültig	,050	2	100,0	100,0

Tabelle 73A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – NAA (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und

Tabelle 74A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – NAA (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

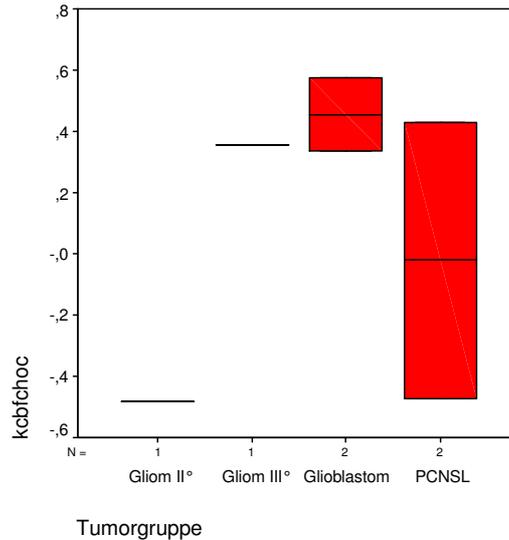
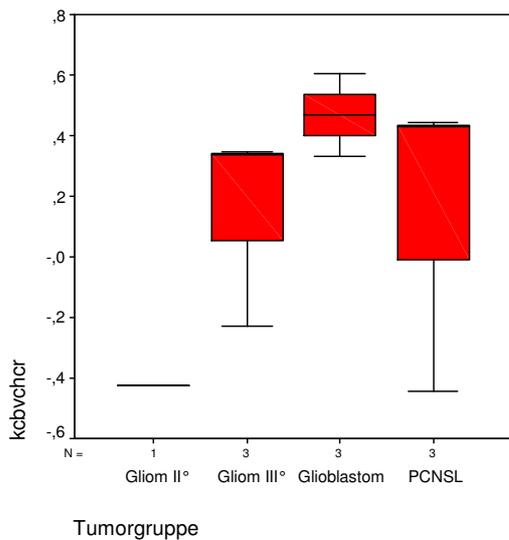


Abbildung 28A Verteilung der Korrelation CBV – Cho/Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und **Abbildung 29A:** Verteilung der Korrelation CBF – Cho/Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

Statistiken

KCBVCHCR

Tumorgruppe	N	Gültig	Fehlend	N
Gliome 2°	1	1	0	1
	Mittelwert			-,42600
	Median			-,42600
Gliome 3°	3	3	0	3
	Mittelwert			,15100
	Median			,33800
	Standardabweichung			,329103
GBM	3	3	0	3
	Mittelwert			,46767
	Median			,46700
	Standardabweichung			,135001
PCNSL	3	3	0	3
	Mittelwert			,14233
	Median			,42900
	Standardabweichung			,507821

Statistiken

KCBFCHOC

Tumorgruppe	N	Gültig	Fehlend	N
Gliome 2°	1	1	0	1
	Mittelwert			-,48500
	Median			-,48500
Gliome 3°	1	1	0	1
	Mittelwert			,35500
	Median			,35500
GBM	2	2	0	2
	Mittelwert			,45500
	Median			,45500
	Standardabweichung			,168291
PCNSL	2	2	0	2
	Mittelwert			-,02150
	Median			-,02150
	Standardabweichung			,637103

Tabelle 75A: Verteilung der Korrelation CBV – Cho/Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und **Tabelle 76A:** Verteilung der Korrelation CBF – Cho/Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

SSCBVCHC

TUMORGRU	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,050	1	100,0
	Fehlend			
	Gesamt		1	100,0
Gliome 3°	Gültig	,010	2	66,7
	Fehlend	,050	1	33,3
	Gesamt		3	100,0
	Gültige Prozente			66,7
GBM	Gültig	,010	2	66,7
	Fehlend	,050	1	33,3
	Gesamt		3	100,0
	Gültige Prozente			66,7
PCNSL	Gültig	,010	1	33,3
	Fehlend	,050	2	66,7
	Gesamt		3	100,0
	Gültige Prozente			33,3

Tabelle 77A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Cho/Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

SSCBFCHC

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	100,0	100,0	100,0
Gliome 3°	Gültig	,010	1	100,0	100,0	100,0
GBM	Gültig	,010	2	100,0	100,0	100,0
PCNSL	Gültig	,010	1	50,0	50,0	50,0
		,050	1	50,0	50,0	100,0
	Gesamt		2	100,0	100,0	

Tabelle 78A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – Cho/Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

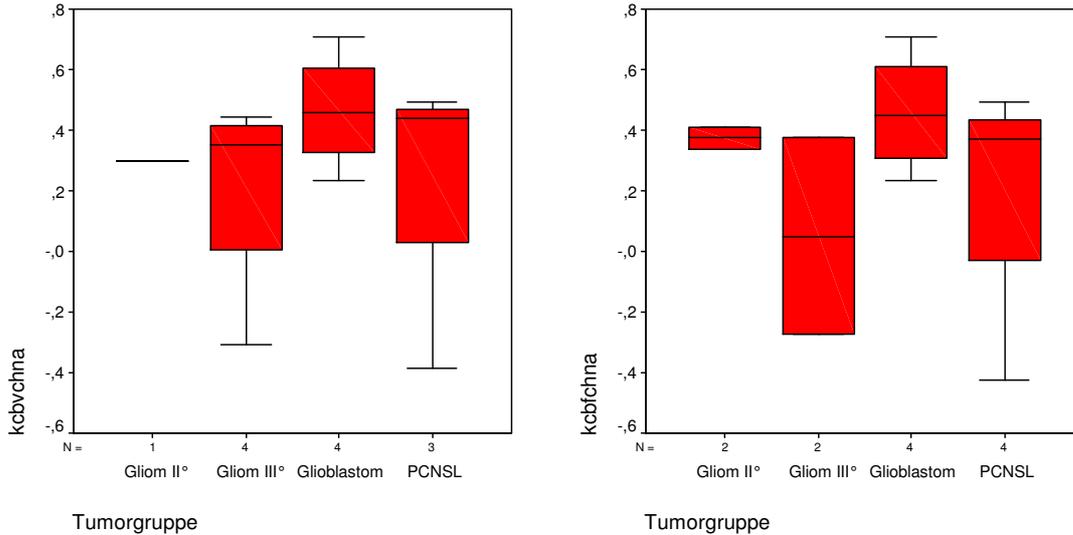


Abbildung 30A: Verteilung der Korrelation CBV – Cho/NAA (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und **Abbildung 31A:** Verteilung der Korrelation CBF – Cho/NAA (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

Statistiken

KCBVCHNA			
Gliome 2°	N	Gültig	1
		Fehlend	0
	Mittelwert		,29800
	Median		,29800
Gliome 3°	N	Gültig	4
		Fehlend	0
	Mittelwert		,21050
	Median		,35150
	Standardabweichung		,348094
GBM	N	Gültig	4
		Fehlend	0
	Mittelwert		,46450
	Median		,45900
	Standardabweichung		,195969
PCNSL	N	Gültig	3
		Fehlend	0
	Mittelwert		,18300
	Median		,43900
	Standardabweichung		,492699

Statistiken

KCBFCHNA			
Gliome 2°	N	Gültig	2
		Fehlend	0
	Mittelwert		,37450
	Median		,37450
	Standardabweichung		,053033
Gliome 3°	N	Gültig	2
		Fehlend	0
	Mittelwert		,05050
	Median		,05050
	Standardabweichung		,460327
GBM	N	Gültig	4
		Fehlend	0
	Mittelwert		,45825
	Median		,44700
	Standardabweichung		,200683
PCNSL	N	Gültig	4
		Fehlend	0
	Mittelwert		,20275
	Median		,37050
	Standardabweichung		,422600

Tabelle 79A: Verteilung der Korrelation CBV – Cho/NAA (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und **Tabelle 80A:** Verteilung der Korrelation CBF – Cho/NAA (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

SSCBVCHN

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,050	1	100,0	100,0	100,0
		Gesamt	4	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	,010	3	75,0	75,0	75,0
		,050	1	25,0	25,0	100,0
		Gesamt	4	100,0	100,0	
GBM	Gültig	,010	3	75,0	75,0	75,0
		,050	1	25,0	25,0	100,0
		Gesamt	4	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	,010	2	66,7	66,7	66,7
		,050	1	33,3	33,3	100,0
		Gesamt	3	100,0	100,0	

SSCBFCHN

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,01	1	50,0	50,0	50,0
		,05	1	50,0	50,0	100,0
		Gesamt	2	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	,01	1	50,0	50,0	50,0
		,05	1	50,0	50,0	100,0
		Gesamt	2	100,0	100,0	
GBM	Gültig	,01	3	75,0	75,0	75,0
		,05	1	25,0	25,0	100,0
		Gesamt	4	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	,01	1	25,0	25,0	25,0
		,05	3	75,0	75,0	100,0
		Gesamt	4	100,0	100,0	

Tabelle 81A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – Cho/NAA (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und

Tabelle 82A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – Cho/NAA (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

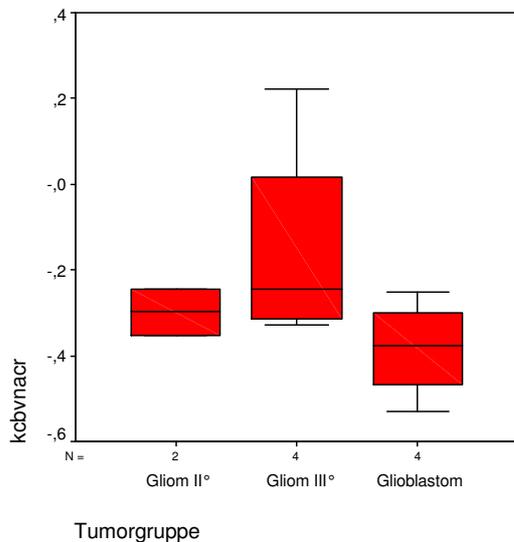
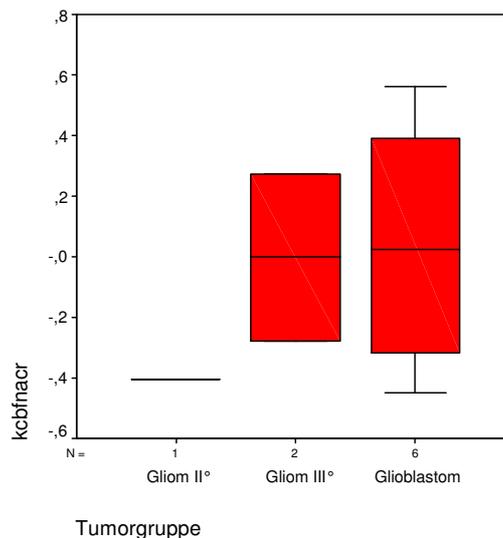


Abbildung 32A: Verteilung der Korrelation CBV – NAA/Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und

Abbildung 33A: Verteilung der Korrelation CBF – NAA/Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen)



Statistiken

KCBVNACR

Gliome 2° N	Gültig	2
	Fehlend	0
Mittelwert		-,29850
Median		-,29850
Standardabweichung		,074246
Gliome 3° N	Gültig	4
	Fehlend	0
Mittelwert		-,14875
Median		-,24500
Standardabweichung		,255035
GBM N	Gültig	4
	Fehlend	0
Mittelwert		-,38425
Median		-,37800
Standardabweichung		,116107

Statistiken

KCBFNACR

Gliome 2° N	Gültig	1
	Fehlend	0
Mittelwert		-,40500
Median		-,40500
Gliome 3° N	Gültig	2
	Fehlend	0
Mittelwert		-,00150
Median		-,00150
Standardabweichung		,389616
GBM N	Gültig	6
	Fehlend	0
Mittelwert		,03850
Median		,02400
Standardabweichung		429479

Tabelle 83A: Verteilung der Korrelation CBV – NAA/Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und
Tabelle 84A: Verteilung der Korrelation CBF – NAA/Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

SSCBVNAC

TUMORGRU	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	50,0
		,050	1	50,0
	Gesamt	2	100,0	100,0
Gliome 3°	Gültig	,010	1	25,0
		,050	3	75,0
	Gesamt	4	100,0	100,0
GBM	Gültig	,010	3	75,0
		,050	1	25,0
	Gesamt	4	100,0	100,0

SSCBFNCR

TUMORGRU	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	,010	1	100,0
Gliome 3°	Gültig	,010	2	100,0
GBM	Gültig	,010	2	33,3
		,050	4	66,7
	Gesamt	6	100,0	100,0

Tabelle 85A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBV – NAA/Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen) und

Tabelle 86A: Häufigkeit der Signifikanzniveaus bei der Korrelation CBF – NAA/Cr (nur signifikante; nach Tumorgruppen)

Lokalisation CBFmax-Chomax

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	gleich	2	40,0	40,0	40,0
		unabh.	3	60,0	60,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	gleich	1	14,3	14,3	14,3
		unabh.	6	85,7	85,7	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	gleich	2	16,7	16,7	16,7
		Nachbar	4	33,3	33,3	50,0
		unabh.	6	50,0	50,0	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	Nachbar	2	28,6	28,6	28,6
		unabh.	5	71,4	71,4	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 87A: Übereinstimmung der Lokalisation von CBFmax und Cho max (nach Tumorgruppen)

Lokalisation CBFmax-Crmax

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	gleich	1	20,0	20,0	20,0
		Nachbar	3	60,0	60,0	80,0
		unabh.	1	20,0	20,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	Nachbar	2	28,6	28,6	28,6
		unabh.	5	71,4	71,4	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	gleich	1	8,3	8,3	8,3
		Nachbar	1	8,3	8,3	16,7
		unabh.	10	83,3	83,3	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	Nachbar	1	14,3	14,3	14,3
		unabh.	6	85,7	85,7	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 88A: Übereinstimmung der Lokalisation von CBFmax und Cr max (nach Tumorgruppen)

Lokalisation CBFmax-NAamin

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gliome 2°	Gültig	unabh.	5	100,0	100,0	100,0
Gliome 3°	Gültig	gleich	1	14,3	14,3	14,3
		Nachbar	4	57,1	57,1	71,4
		unabh.	2	28,6	28,6	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	Nachbar	6	50,0	50,0	50,0
		unabh.	6	50,0	50,0	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	Nachbar	1	14,3	14,3	14,3
		unabh.	6	85,7	85,7	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 89A: Übereinstimmung der Lokalisation von CBFmax und NAA min (nach Tumorgruppen)

Lokalisation CBFmax-Cho/Cr max

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozenze	Kumulierte Prozenze
Gliome 2°	Gültig	Nachbar	1	20,0	20,0	20,0
		unabh.	4	80,0	80,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	gleich	1	14,3	14,3	14,3
		Nachbar	2	28,6	28,6	42,9
		unabh.	4	57,1	57,1	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	Nachbar	6	50,0	50,0	50,0
		unabh.	6	50,0	50,0	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	unabh.	7	100,0	100,0	100,0

Tabelle 90A: Übereinstimmung der Lokalisation von CBFmax und Cho/Cr max (nach Tumorgruppen)

Lokalisation CBFmax-Cho/NAAmx

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozenze	Kumulierte Prozenze
Gliome 2°	Gültig	gleich	1	20,0	20,0	20,0
		Nachbar	1	20,0	20,0	40,0
		unabh.	3	60,0	60,0	100,0
		Gesamt	5	100,0	100,0	
Gliome 3°	Gültig	gleich	1	14,3	14,3	14,3
		Nachbar	4	57,1	57,1	71,4
		unabh.	2	28,6	28,6	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	gleich	2	16,7	16,7	16,7
		Nachbar	1	8,3	8,3	25,0
		unabh.	9	75,0	75,0	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	Nachbar	3	42,9	42,9	42,9
		unabh.	4	57,1	57,1	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 91A: Übereinstimmung der Lokalisation von CBFmax und Cho/NAA max (nach Tumorgruppen)

Lokalisation CBFmax-NAA/Crmin

TUMORGRU			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozenze	Kumulierte Prozenze
Gliome 2°	Gültig	unabh.	5	100,0	100,0	100,0
Gliome 3°	Gültig	gleich	1	14,3	14,3	14,3
		Nachbar	3	42,9	42,9	57,1
		unabh.	3	42,9	42,9	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	
GBM	Gültig	Nachbar	3	25,0	25,0	25,0
		unabh.	9	75,0	75,0	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
PCNSL	Gültig	Nachbar	1	14,3	14,3	14,3
		unabh.	6	85,7	85,7	100,0
		Gesamt	7	100,0	100,0	

Tabelle 92A: Übereinstimmung der Lokalisation von CBFmax und NAA/Cr min (nach Tumorgruppen)

Teilergebnisse der Arbeit wurden auf medizinischen Kongressen vorgestellt und/oder in Publikationen veröffentlicht:

Förschler, A., Vester, K., Peters, G., Winkler, D., Meixensberger, J., Zimmer, C.: Correlation and fusion of perfusion and spectroscopic MR imaging for the Characterisation of brain tumors. 29. Congress of European Neuroradiology in Aachen, September 2004.

Vester, K.: Korrelation von MR-Perfusionsbildgebung und MR-Spektroskopie bei der Darstellung von Hirntumoren. 3rd Leipzig Research Festival for Life Sciences, Dezember 2004.

Förschler, A., Vester, K., Winkler, D., Zimmer, C.: Perfusion and Spectroscopic Magnetic Resonance Imaging (MRI) New Possibilities in Image Supported Stereotaxic Brain Biopsy in Patients with Diffuse Intracranial Lesions. 30th Congress of the European Society of Neuroradiology in Barcelona, September 2005.

Förschler, A., Vester, K., Winkler, D., Zimmer, C.: Wie müssen Hirntumore bestrahlt werden? Zur Rolle der biologischen Bildgebung einschließlich funktioneller MR-Verfahren. 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie in Dresden, September 2005.

Förschler, A., Vester, K., Winkler, D., Zimmer, C.: Wie müssen Hirntumore bestrahlt werden? Zur Rolle der biologischen Bildgebung einschließlich funktioneller MR-Verfahren. 4th Leipzig Research Festival for Life Sciences, Dezember 2005.

Förschler, A., Vester, K., Winkler, D., Peters, G., Kahn, T., Zimmer, C.: Korrelation von MR-Spektroskopie und MR-Perfusion bei Hirntumoren. 84. Deutscher Röntgenkongress in Berlin (Vortrag), Mai 2006.

Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel Korrelation der MR-Spektroskopie und der MR-Perfusionsmessung zur Evaluation von Hirntumoren´ an der Abteilung für Neuroradiologie der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München unter Anleitung und Betreuung durch Prof. Dr. med. Claus Zimmer ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 5 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt. Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert. Die Promotionsordnung der Technischen Universität München ist mir bekannt.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Katharina Vester
Geburtsdatum: 15.09.1981
Geburtsort: Leipzig
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulische Ausbildung

1988 - 1992 Rosa-Luxemburg-Oberschule Leipzig (Grundschule)
1992 - 2000 Leibniz-Gymnasium Leipzig, Abiturnote 1,4

Beruflicher Werdegang

10/2000 – 11/2006 Studium Humanmedizin, Universität Leipzig
11´ 2006 Ärztliche Prüfung (Gesamtnote 2,33)
27.11.2006 Approbation als Ärztin
11´ 2006 - 02´ 2007 Promotionsstudentin an der Universität Leipzig
seit 02´2007 Assistenzärztin an der 1. Klinik für Innere Medizin
(Fachbereich Kardiologie, Angiologie, Hämatologie/Onkologie) des
Klinikums St. Georg Leipzig GmbH

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Claus Zimmer für die Vergabe des interessanten Dissertationsthemas, seine Betreuung, die mir viel Freiraum ließ und nicht zuletzt dafür, dass er die Begeisterung für das Fach Neuroradiologie in mir geweckt hat.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Annette Förschler, die neben ihrer Tätigkeit als Ärztin und wissenschaftliche Assistentin an der Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Leipzig für alle Fragen offen war, mir beim Umgang mit der MRT-Software beratend zur Seite stand und mir bei der Einbeziehung geeigneter Patienten in die Studie half.

Herrn Dr. Dirk Winkler von der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Leipzig danke ich für die Durchführung der stereotaktischen Biopsien der Hirntumorpatienten, für die geduldigen Antworten auf meine nicht immer so geduldigen Fragen während meines PJ-Tertials in der Neurochirurgie und für die schöne Zeit, die ich nicht zuletzt durch ihn als PJ-Studentin in der Neurochirurgie hatte.

Für die statistische Beratung und seine Mühe möchte ich Herrn Dr. Markus Scholz, wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMISE) der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig, danken.

Dank schulde ich auch den Mitarbeitern der Abteilung Neuroradiologie der Klinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Leipzig, Herrn Donald Lobsien, Herrn Dr. Sascha Prothmann, Herrn Dr. Andreas Richter und Herrn Dr. Henrik Roth für die Ausweitung von MRT-Untersuchungen der Patienten für die Studie im täglichen 'Routinebetrieb'.

Nicht zuletzt danke ich meiner Mutter und meinen Großeltern für ihre liebevolle Unterstützung.