

Aus der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und
Intervention Diagnostikzentrum Universitätsklinikum Eppendorf
Prof. Dr. med. Hermann Zeumer

Beurteilung von Unterschieden in der Tumorarchitektur
niedriggradiger und anaplastischer Gliome
unter Verwendung der Diffusions-Tensor-Bildgebung.

Promotion

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Susanne Siemonsen
geb. in Henstedt-Ulzburg

Hamburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 26.05.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg:

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. H. Zeumer

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. Fiehler

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. M. Westphal

Inhaltsverzeichnis:

1) EINLEITUNG	4
1 A) GLIOME.....	4
1 B) DIFFUSIONS-TENSOR-BILDGEBUNG	7
1 C) GLIOME IN DER DIFFUSIONS-TENSOR-BILDGEBUNG	9
1 D) STUDIENZIELE	9
2) PATIENTEN UND METHODEN:	11
2 A) PATIENTEN:	11
2 B) MRI PARAMETER:	13
2 C) BILDANALYSE:	13
2 D) STATISTISCHE ANALYSE:	15
3) ERGEBNISSE:	17
3 A) MEDIANE FA-WERTE DER GRUPPE DER PATIENTEN MIT HISTOLOGISCH GESICHERTEN UND HISTOLOGISCH NICHT GESICHERTEN GLIOMEN:	17
3 B) KORRELATION ZWISCHEN DEM GRAD DER FA IM TUMORZENTRUM (TZ) UND DER TUMORPERIPHERIE(TP).....	19
3 C) PATIENTEN MIT HISTOLOGISCH GESICHERTEN GLIOMEN: VERGLEICH ZWISCHEN DEN WHO – GRADEN II UND III:	21
3 D) FA-VERHÄLTNISSWERTE:	23
4) DISKUSSION:	24
5) LITERATURVERZEICHNIS:	35
6) DANKSAGUNG	38
7) LEBENS LAUF	38
8) ERKLÄRUNG	40

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

ABBILDUNG I: FORMEL ZUR BERECHNUNG DER FA-WERTE.....	8
ABBILDUNG II: ROI-LOKALISATIONEN	14
ABBILDUNG III: BOXPLOT MEDIANE FA-WERTE DER GRAD II UND GRAD III GLIOME.....	18
ABBILDUNG IV: KORRELATION FA-WERTE TUMORPERIPHERIE (TP) UND TUMORZENTRUM (TZ)	20
ABBILDUNG V: BOXPLOT DER FA-WERTE DER GLIOME GRAD II UND III	22
TABELLE 1: DATEN DER UNTERSUCHTEN PATIENTEN	12
TABELLE 2: MEDIANE FA-WERTE DER HISTOLOGISCH GESICHERTEN (N=43) UND HISTOLOGISCH NICHT GESICHERTEN (N=15) GLIOME.....	17
TABELLE 3: VERGLEICHE ZWISCHEN FA-WERTEN EINZELNER ROI-LOKALISATIONEN DER GRAD II UND III GLIOME	19
TABELLE 4: KORRELATION FA-WERTE TUMORZENTRUM (TZ) UND TUMORPERIPHERIE (TP)	20
TABELLE 5: MEDIANE FA-WERTE (NUR HISTOLOGISCH GESICHERTE GLIOME)	21
TABELLE 6: VERGLEICHE DER FA-WERTE ZWISCHEN GRAD II UND III GLIOMEN FÜR EINZELNE ROI- LOKALISATIONEN.....	22
TABELLE 7: FA-QUOTIENTEN HISTOLOGISCH GESICHERTER GLIOME GRAD II UND GRAD III	23
TABELLE 8: VERGLEICH DER FA-QUOTIENTEN ZWISCHEN GRAD II UND GRAD III GLIOMEN.....	23

1) Einleitung

1 a) Gliome

Gliome sind die häufigsten primären Hirntumoren bei Erwachsenen. Den größten Teil bildet dabei das Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV). Obwohl Gliome nur 2-3% aller malignen Tumoren ausmachen, ist ihre Sterblichkeitsrate, aufgrund der eingeengten intracraniellen Raumverhältnisse und der oft sehr eingeschränkten Therapieoptionen, höher als bei vielen häufiger vorkommenden Tumoren [1]. Die neurochirurgische Behandlung von Gliomen erfordert die Berücksichtigung morphologischer Aspekte der Tumorausbreitung. Als solche sind vor allem die spezifischen Eigenschaften der Tumoren in Bezug auf biologische Wachstumsmechanismen, Lokalisation und ihr zum Teil infiltratives Wachstum zu nennen. Gliome haben keine sie umgebende Kapsel und zeigen häufig ein diffus infiltratives Wachstum, vor allem entlang von Nervenbahnen in der weißen Substanz. Ein solches Wachstumsverhalten zeigt deutliche Unterschiede zu der gut definierten Grenze von cerebralen Metastasen, die sich vor allem entlang von Gefäßen im Hirnparenchym ausbreiten [2], [3].

Schwierigkeiten ergeben sich zusätzlich in der adäquaten Diagnostik der unterschiedlichen Dignitäten von Gliomen. Die histologische Klassifikation der Gliome ist von großer Bedeutung, da die Therapieoptionen grundlegend von der histologischen Struktur des Tumors abhängig sind. Die Komplexität der Behandlungsmöglichkeiten, zu denen die operative Resektion des Tumors, Radiotherapie, Chemotherapie und Immuntherapie zählen, macht dieses Problem umso relevanter [4].

Die Verfügbarkeit von Informationen über die Mikrostruktur des Gewebes von Gliomen ist daher vor einer Operation besonders im Hinblick

auf die Diagnosestellung, die Entscheidung für eine Therapieoption und die Einschätzung der Prognose von großer Bedeutung.

Die Therapie von Gliomen verfolgt die Ziele, die Lebensqualität des Patienten zu maximieren und seine Lebenserwartung zu verlängern. Um diese Ziele zu erreichen, werden neurochirurgische Resektion oder Biopsie in Kombination mit adjuvanter Therapie angewandt, um so viel Tumorgewebe wie möglich zu entfernen und dabei gleichzeitig dem gesunden Hirngewebe so wenig Schaden wie möglich zuzufügen.

Die Entwicklung von Verfahren der neuroradiologischen Bildgebung haben es möglich gemacht, Tumorlokalisierung, Tumorgröße und bis zu einem gewissen Grad auch die histologische Klassifikation von Hirntumoren zu bestimmen.

Die konventionelle Bildgebung tendiert allerdings dazu, die Ausdehnung der Tumordinfiltration zu unterschätzen, was potentiell zu einem suboptimalen Behandlungsergebnis führen kann [5, 6]. Außerdem ist die Beurteilung der histologischen Struktur des Tumorgewebes mit Hilfe der konventionellen bildgebenden Verfahren in der Neuroradiologie immer noch unzuverlässig, vor allem bei der bildmorphologischen Differenzierung von Grad II zu Grad III Tumoren, für die aufgrund ihrer unterschiedlichen Prognose auch völlig unterschiedliche Therapiestrategien angewendet werden.

Die Möglichkeit, vor einer operativen Behandlung Kenntnis über den Erhalt oder auch die Destruktion neuronaler Bahnen im Tumorgewebe zu erlangen, wäre für die präoperative Beurteilung der Tumorgrenzen sowie der Tumorarchitektur ein großer Fortschritt. Vor allem aber bezüglich der Behandlung von Astrozytomen hätte diese Information einen relevanten Nutzen für die operative Therapieplanung und weitere mögliche Therapieoptionen. Daher wäre es von großem Vorteil eine Möglichkeit zu

finden, die Tumorarchitektur der Tumoren mit nicht invasiven Methoden praeoperativ zu untersuchen und genauer bestimmen zu können.

Maligne Gliome wie das Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV), die eine zentrale Nekrose aufweisen, verursachen in jedem Fall eine Zerstörung oder Verdrängung von myelinisierten Nervenbahnen im nekrotischen Tumorzentrum [7, 8]. Ein den Tumor umgebendes Ödem ist dabei ein Zeichen für eine bereits bestehende Tumordinfiltration der angrenzenden weißen Substanz. Tumoren ohne sichtbare Nekrose und / oder Umgebungsödem wie niedriggradige Gliome (WHO Grad II) und höhergradige, anaplastische Gliome (WHO Grad III) weisen dagegen häufig eine relativ scharfe Begrenzung und nur wenig raumfordernden Effekt in T2 gewichteten Sequenzen auf. Diese beiden genannten Tumoren zeigen oft ähnliche morphologische Charakteristika, weisen aber unterschiedliche klinische Verläufe auf, womit auch unterschiedliche Therapieoptionen dieser beiden Gruppen von Gliomen verbunden sind.

Anaplastische Gliome werden meistens wie Grad IV Tumoren behandelt, also mittels Tumorresektion und ergänzender Radio- und Chemotherapie. Bei Grad II Gliomen wird in den meisten Fällen ausschließlich eine operative Behandlung zur histologischen Sicherung oder eine Tumorresektion durchgeführt [9, 10].

Die meisten dieser Grad II und Grad III Tumoren, die keine zentrale Nekrose oder ein umgebendes Ödem aufweisen, geben auch morphologisch keinen Hinweis darauf, ob myelinisierte Nervenbahnen im Tumorzentrum oder in der Tumorumgebung erhalten, verdrängt oder schon zerstört sind. Auch die klinischen Symptome der Patienten mit einem Gliom vom WHO Grad II oder III sind meist uncharakteristisch und nur mit geringer Ausprägung vorhanden und geben daher keinen Hinweis auf den Grad des Erhaltes oder der Destruktion von Nervenfasern.

1 b) Diffusions-Tensor-Bildgebung

Allgemein folgt die Diffusion von Wassermolekülen gemäß dem Prinzip der Brownschen Molekularbewegung dem Zufall, was bedeutet, dass unter den genannten Bedingungen die Bewegungsmöglichkeit der Wassermoleküle in alle Richtungen gleich ist. Diese Eigenschaft nennt man 'Diffusions-Isotropie'. In vivo zeigt die Wasserdiffusion ein anderes Bewegungsmuster, welches durch komplexe mikrostrukturelle Hindernisse, die aus Bahnsystemen der weißen Substanz, Zellmembranen oder Blutkapillaren gebildet werden, beeinflusst wird. Als Konsequenz daraus ergibt sich eine Direktionalität der Wasserdiffusion im dreidimensionalen Raum [11]. Diese stark gerichtete Ablenkung der Wasserdiffusion wird 'Diffusions-Anisotropie' genannt. Die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) macht sich diese Eigenschaft zu Nutzen, um Bahnsysteme der weißen Substanz im Hirngewebe darzustellen. Dieses MR-Bildgebungsverfahren wurde schon in mehreren, bereits abgeschlossenen Studien verwendet [12-14]. DTI wurde unter anderem auch zur Darstellung struktureller Unterschiede zwischen verschiedenen Läsionen bei Multipler Sklerose (MS) eingesetzt [15, 16].

Diffusions-Tensor-Bildgebung ist ein MR - Bildgebungsverfahren, welches quantitative Informationen sowohl über die Stärke, als auch die Richtung der Wasserdiffusion in Geweben entlang eines Vektors im dreidimensionalen Raum liefern kann [7, 12, 17, 18].

Die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) basiert auf der Berechnung orthogonaler Vektoren mit Hilfe der Diffusions-Tensor Matrix, die „Eigenvektoren“ genannt werden. Es handelt sich um einen Satz zueinander orthogonaler Vektoren, die die Orientierung der Hauptachsen einer Diffusions-Ellipse im dreidimensionalen Raum definieren. Die Länge jedes Vektors wird durch die korrespondierenden „Eigenwerte“ repräsentiert. Aus diesen Eigenvektoren kann unter anderem zur

Quantifizierung der Anisotropie die Fraktionelle Anisotropie (FA) berechnet werden. Eine Studie hat gezeigt, dass mit Hilfe der FA sehr präzise der Grad der Anisotropie, also der Grad der Abweichung der vorhandenen Wasserdiffusion von isotroper Diffusion gemessen werden kann [19, 20]. Die FA ist der bevorzugt verwendete Parameter zur Einschätzung des Grades der Anisotropie unter der Verwendung der DTI und ermöglicht sowohl eine Beurteilung der Ausrichtung der zellulären Strukturen innerhalb der Nervenbahnen, als auch ihrer strukturellen Unversehrtheit. Der FA-Wert wird dabei mit Hilfe der Formel in Abbildung I berechnet, in die die Eigenwerte der Eigenvektoren der Diffusions-Tensor Matrix eingesetzt werden [11, 19]:

Abbildung I: Formel zur Berechnung der FA-Werte

$$FA = \frac{\sqrt{3}}{2} \cdot \sqrt{\frac{(\lambda_1 - D)^2 + (\lambda_2 - D)^2 + (\lambda_3 - D)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (1)$$

$$D = \frac{1}{3}(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) \quad (2)$$

λ_1, λ_2 und λ_3 repräsentieren dabei den höchsten, mittleren und niedrigsten Eigenwert der Diffusions-Tensor Matrix.

Die FA wird als numerischer Wert zwischen 0 und 1 ohne zugehörige Einheit angegeben. Da der Zähler der Gleichung (1) in Abbildung I den Grad der Diffusions-Anisotropie repräsentiert, bedeutet ein hoher FA-Wert auch einen hohen Grad an anisotroper Bewegung der Wassermoleküle.

Die Einschränkung der Diffusionsmöglichkeit des Wassers – genannt Fraktionelle Anisotropie (FA) – korreliert damit sehr gut mit der Integrität von myelinisierten Nervenbahnen [7].

1 c) Gliome in der Diffusions-Tensor-Bildgebung

Hirngliome zeigen je nach Dignität und mikroskopischem Aufbau oder Wachstumsmuster unterschiedliche Phänomene in der DTI-Bildgebung.

Je nachdem ob ein Tumor beispielsweise verdrängend oder invasiv wächst, führt dies entsprechend zu einer Destruktion oder Verdrängung von Nervenfasern. In der Diffusions-Tensor-Bildgebung führt daher invasives Wachstum einhergehend mit der Zerstörung von Nervenfasern zu einem Absinken der Fraktionellen Anisotropie in diesem Bereich gegenüber gesundem Hirnparenchym. Es existieren bereits mehrere Studien, die die Infiltration der Nervenbahnen der weißen Substanz untersuchten und mit Hilfe der DTI signifikante Veränderungen der FA in Hirntumoren und dem umgebenden Ödem nachweisen konnten [8, 21], [22].

1 d) Studienziele

Im Rahmen dieser Studie wurde die Fraktionelle Anisotropie (FA) in Gliomen vom WHO Grad II und III in verschiedenen Tumoranteilen gemessen.

Um Unterschiede in der Stärke der Fraktionellen Anisotropie in den verschiedenen Anteilen der Tumoren zu untersuchen, wurden die entsprechenden Werte miteinander verglichen. Zusätzlich wurden die Werte von Tumoren desselben Malignitätsgrades mit den Werten von Tumoren des jeweils höheren bzw. niedrigeren Malignitätsgrades verglichen, um zu überprüfen, ob hierbei signifikante Unterschiede bestehen.

Das Ziel dieser Arbeit war es in erster Linie zu untersuchen, ob es mit Hilfe der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) möglich ist, signifikante Unterschiede zwischen Hirngliomen des WHO Grades II und III in Abhängigkeit von der Tumorarchitektur oder der den Tumor umgebenden Bahninfiltration festzustellen. Des Weiteren wurde untersucht, ob und in

welchem Ausmaß die Stärke der Fraktionellen Anisotropie und damit die Integrität von Nervenbahnen innerhalb der verschiedenen Tumoranteile und in dem sie umgebenden Hirngewebe lokalisationsabhängig variiert.

2) Patienten und Methoden:

2 a) Patienten:

Das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission der Stadt Hamburg akzeptiert. Jeder der untersuchten Patienten stimmte durch das Unterzeichnen einer Einverständniserklärung einer Teilnahme an der Studie zu.

In der Zeit von Juli 2002 bis Oktober 2005 wurden bei insgesamt 84 Patienten, bei denen nach einer vorausgegangen MRT – oder CT-Untersuchung bildmorphologisch der Verdacht auf einen hirneigenen Tumor bestand, praeoperativ DTI – Untersuchungen im Rahmen einer multimodalen Kernspintomographie durchgeführt.

Bis August 2005 war bei 68 der untersuchten Patienten eine Biopsie mit nachfolgender histologischer Untersuchung zur Diagnosesicherung durchgeführt worden. 20 Patienten mussten nach der histologischen Untersuchung von der Studie ausgeschlossen werden, da sich die rein bildmorphologisch gestellte Diagnose eines Grad II oder Grad III Glioms nicht bestätigte. 6 weitere Patienten wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen, da es sich laut histologischem Befund um Gliome vom WHO Grad IV handelte.

15 der untersuchten Patienten blieben bis zu diesem Zeitpunkt ohne histologische Befundsicherung und wurden nur in einen Teil der statistischen Analyse mit eingeschlossen. Bei allen 15 Patienten ohne histologische Befundsicherung bestand rein bildmorphologisch der Verdacht auf ein niedriggradiges Gliom (WHO Grad II). Die bildmorphologisch basierten Einschlusskriterien für einen Patienten ohne histologische Sicherung der Diagnose waren (A) hyperintense Läsionen in T2 gewichteten Sequenzen (B) mit Raumforderungszeichen, (C) keiner Kontrastmittelaufnahme und (D) keinem Hinweis auf morphologische

Veränderungen der Tumoren in einer Zeitspanne von wenigstens 6 Monaten.

Die 43 histologisch gesicherten Gliome unterteilen sich in 21 niedriggradige (WHO Grad II; n=21) und 22 anaplastische Gliome (WHO Grad III; n=22). Bei den niedriggradigen Gliomen vom WHO Grad II handelte es sich dabei um n=11 Astrozytome, n=6 Oligodendrogliome und n=5 Mischgliome.

Die anaplastischen Gliome vom WHO Grad III ließen sich in n=17 Astrozytome, n=1 Oligodendrogliome und n=3 Mischgliome differenzieren (Tabelle 1).

Das Durchschnittsalter der Patienten mit histologisch gesicherten Gliomen der WHO Grade II und III betrug 46 Jahre (in der Spanne von 20 bis 76).

Von den insgesamt 58 in die statistische Analyse eingeschlossenen Patienten hatten sich zuvor 18 Personen einem operativen Eingriff unterzogen und litten unter einem Rezidiv. 4 der Patienten mit hochgradigem Gliom haben vor der Untersuchung eine Radiotherapie erhalten. Der Tumor war bei 39 Patienten in der linken und bei 19 Patienten in der rechten Hemisphäre lokalisiert. Bei 23 Patienten befand sich das Gliom im Frontallappen, in 25 Fällen in der Inselregion. Bei 5 Patienten war der Okzipitallappen und bei 5 Patienten der Parietallappen betroffen.

Tabelle 1: Daten der untersuchten Patienten

histologisch gesicherte Gliome	Gliome Grad II	Gliome Grad III	Grad II und Grad III
Anzahl insgesamt	21	22	43
Anzahl Astrozytome	11	17	28
Anzahl Oligodendrogliome	6	1	7
Anzahl Mischgliome	5	3	8

2 b) MRI Parameter:

Alle Untersuchungen wurden mit einem 1,5 T MR-Gerät (Symphony Sonata, Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Das MR-Protokoll beinhaltet eine axiale T2 gewichtete (Turbo Spin Echo) Triple Echo Sequenz, Magnetization Transfer Sequenzen, diffusions-gewichtete Bildgebung (DWI), Diffusions-Tensor-Imaging (DTI) und eine axiale T1 gewichtete Spin-Echo Sequenz.

Technische Parameter der DTI:

Für die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) wurde eine Single Shot - Spin Echo Sequenz vom Typ Echo-Planar-Imaging (EPI) mit Diffusionsgradienten in 6 Richtungen verwendet:

Single Shot, Spin-Echo, Echo-Planar-Imaging (EPI) Diffusions-Tensor Sequenz, EPI-Faktor : 96, Repetitionszeit (TR): 4900 ms, Echo-Zeit (TE): 90 ms, sechs Richtungen, b-Werte 0/1500 s/mm² , Schichtdicke: 3mm/0 gap, FOV: 230 mm, Matrix: 256 x 256, Akquisitionszeit: 5min, 14 sec.

2 c) Bildanalyse:

FA-Karten wurden mit Hilfe eines DTI - Softwaremoduls, welches in die MR-Konsole (Gregory Soerensen, Ruopeng Wang; NMR-Center, Massachusetts General Hospital, USA) eingegliedert ist, erstellt.

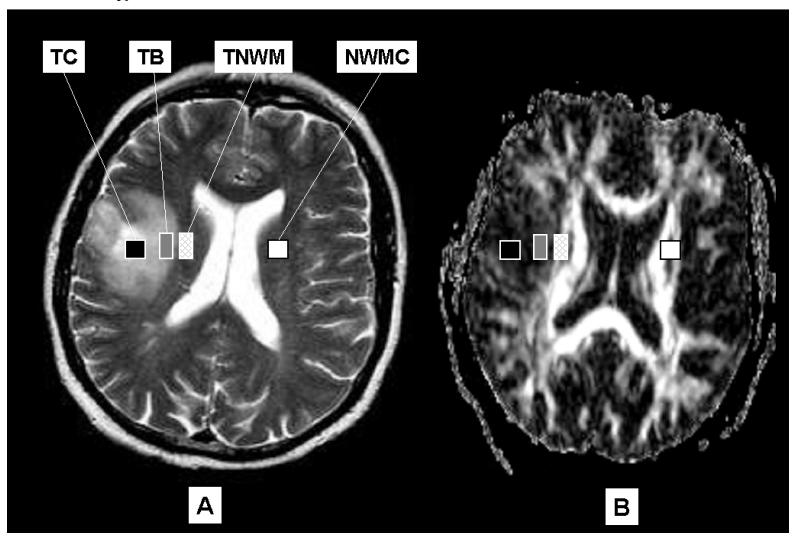
Dabei wurde diese Standard-Gleichung verwendet:

$$FA = \frac{\sqrt{3}}{2} \cdot \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

λ_n repräsentieren hierbei die Eigenvektoren der Diffusions-Tensor Matrix, die sich durch Diagonalisieren dieser Matrix ergeben.

Verzerrungsartefakte (distortion artefacts) der EPI-Sequenz wurden mittels Koregistrierung (neue Schichten angepasst auf die T2 Sequenz mit SPM (Wellcome Departement of Imaging) generiert) mit dem Dritt-Echo (126 ms) der T2 gewichteten Sequenz ausgeglichen und unter Verwendung von SPM in MATLAB (The MathWorks Inc., Natic, MA; USA) durch Reslicing in kontinuierliche 3D Datensätze mit 6,5 mm Schichtdicke umgewandelt. Dieselbe T2 gewichtete Echo-Sequenz wurde dazu verwendet, „Regions Of Interest“ (ROIs) ähnlicher Größe (120-180 Voxel) in den koregistrierten, aus der DTI konstruierten FA-Karten zu definieren. Je eine ROI wurde in das Tumorzentrum (TZ), in die Tumorperipherie (TP), in die normal erscheinende, an den Tumor angrenzende weiße Substanz (TNWS) und in die normal erscheinende weiße Substanz der kontralateralen Hemisphäre (KWS) gelegt. Jede so definierte ROI wurde pro Patient in jeweils drei aufeinander folgenden Schichten platziert. Die Platzierung der ROIs erfolgte unter Verwendung der Software MRICro (Chris Roden; University of Nottingham, UK) wie dargestellt in Abbildung II.

Abbildung II: ROI-Lokalisationen



A = T2-gewichtetes Bild, in dem die ROI-Lokalisationen bestimmt wurden

B = auf die FA-Karte übertragene ROIs

Alle untersuchten Tumoren waren groß genug um die ROI im Tumorzentrum in allen drei aufeinander folgenden Schichten komplett zu bedecken. Die ROIs in der Tumorperipherie wurden so lokalisiert, dass sie ein Maximum an Tumorgewebe bedecken und dabei ein Minimum an Kontakt zum normal erscheinenden Hirngewebe aufwiesen. Im Gegensatz dazu wurden die ROIs in dem normal erscheinenden peritumoralen Hirngewebe so gewählt, dass sie ein Maximum der weißen Substanz mit möglichst minimalem Tumoreinfluss bedecken. In der kontralateralen Hemisphäre wurden die ROIs so gesetzt, dass ein Maximum an weißer Substanz und ein Minimum an grauer Substanz bedeckt war. Nachdrücklich vermieden wurde ein Kontakt der ROIs zum cerebrospinalen Liquor. Für jede ROI wurde ein mittlerer FA-Wert berechnet.

Der erhobene FA-Wert für jede ROI entspricht dem Mittelwert der Werte aller zu dieser bestimmten ROI gehörenden Pixel. Für die weitere statistische Analyse wurde dann jeweils der Median der drei FA-Werte der in aufeinander folgenden Schichten liegenden ROIs verwendet.

2 d) Statistische Analyse:

Die Mediane der FA-Werte wurden für jedes ROI-Tripel bestimmt. Es wurden dann paarweise Vergleiche zwischen Grad II und Grad III Tumoren für die Mediane der FA – Werte unter Anwendung des Mann-Whitney-U Testes gezogen . Respektive der interindividuellen Variabilität der FA-Werte in der weißen Substanz der Patienten wurden auch paarweise Vergleiche zwischen Grad II und III Gliomen für die Quotienten aus Tumor- FA-Wert und dem entsprechenden FA-Wert der KWS bzw. TNWS herangezogen.

Zusätzlich wurden die Tumor- FA-Werte denen der „normalen“ weißen Substanz der ipsilateralen (TNWS) sowie denen der kontralateralen Hemisphäre (KWS) gegenübergestellt.

Des Weiteren wurde das Verhältnis zwischen FA Werten im Tumorzentrum (TZ) und den jeweils entsprechenden FA-Werten im Tumorrand (TP) untersucht.

Für die statistische Analyse wurde die Software SPSS 10.0.7 (SPSS inc. Chicago, USA; June 2000) verwendet. Statistische Signifikanz wurde für $p < 0,05$ festgesetzt.

3) Ergebnisse:

3 a) Mediane FA-Werte der Gruppe der Patienten mit histologisch gesicherten und histologisch nicht gesicherten Gliomen:

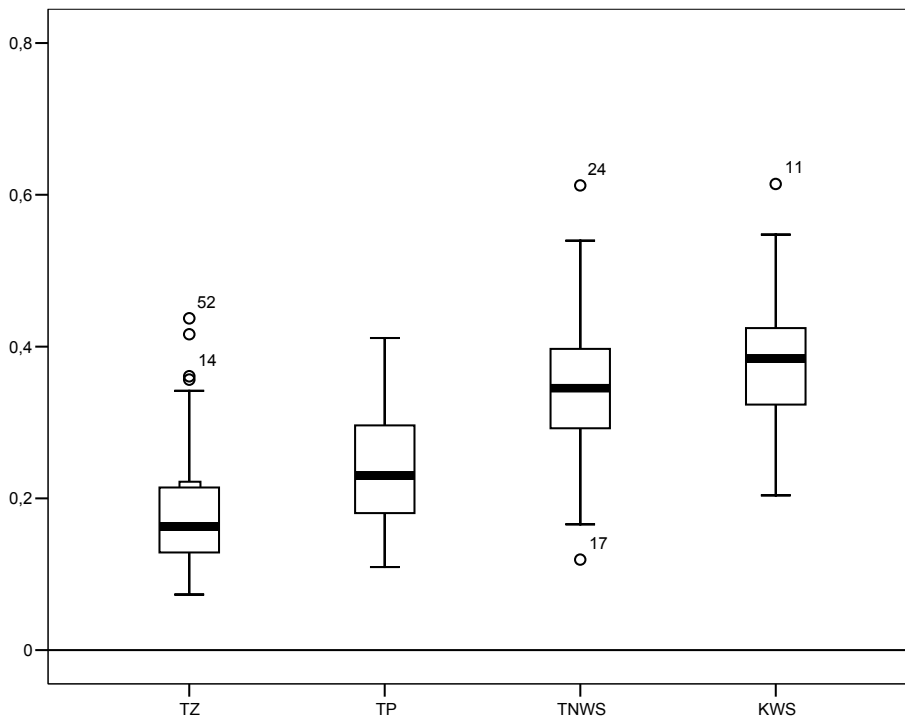
In der Gruppe der Patienten mit histologisch gesicherten und nicht gesicherten Gliomen wurden die medianen FA-Werte für jede der vier ROI-Lokalisationen ermittelt. In die Berechnung der Werte und die statistische Analyse wurden sowohl die histologisch gesicherten Gliome WHO Grad II und III (n = 43; 21 Grad II und 22 Grad III Gliome) als auch die histologisch nicht gesicherten Gliome vom WHO-Grad II (n=15) einbezogen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Mediane FA-Werte der histologisch gesicherten (n=43) und histologisch nicht gesicherten (n=15) Gliome

	<u>TZ</u>	<u>TP</u>	<u>TNWS</u>	<u>KWS</u>
<u>Grad II und Grad III Gliome (n=58)</u>	0,163	0,230	0,345	0,384

Die medianen FA-Werte der jeweiligen ROI-Lokalisationen der Grad II und Grad III Gliome betragen im Tumorzentrum (TZ): 0,163, in der Tumorperipherie (TP): 0,230, in der den Tumor umgebenden weißen Substanz (TNWS): 0,345 und in der weißen Substanz der kontralateralen Hemisphäre (KWS): 0,384.

Abbildung III: Boxplot mediane FA-Werte der Grad II und Grad III Gliome



ROI-Lokalisationen:

TZ = Tumorzentrum

TP = Tumorperipherie

TNWS = den Tumor umgebende normale weiße Substanz

KWS = weiße Substanz auf der kontralateralen Seite

Die Werte der unterschiedlichen ROI-Lokalisationen wurden untereinander mit Hilfe des Mann-Whitney U-Testes verglichen und auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft. Dabei wies das Tumorzentrum (TZ: FA-Wert 0,163) sowohl im Vergleich zu der normalen weißen Substanz der ipsilateralen Hemisphäre (TNWS: FA-Wert 0,345) als auch zur kontralateralen Hemisphäre (KWS: FA-Wert 0,384) signifikant niedrigere FA-Werte ($p < 0,01$) auf. Auch für die Tumorperipherie (TP: FA-Wert 0,230) ergaben sich signifikant niedrigere Werte ($p < 0,01$) als in den ROI-Lokalisationen der normalen weißen Substanz der ipsilateralen (TNWS: FA-Wert 0,345) und der kontralateralen Hemisphäre (KWS: FA-Wert 0,384).

Zusätzlich fanden sich im Tumorzentrum (TZ) signifikant niedrigere FA-Werte ($p < 0,01$) als in der Tumorperipherie (TP).

Es ergaben sich also statistisch signifikante Unterschiede zwischen allen überprüften ROI-Lokalisationen (Abbildung III; Tabelle 3).

Tabelle 3: Vergleiche zwischen FA-Werten einzelner ROI-Lokalisationen der Grad II und III Gliome

	TZ vs. TP	TZ vs. TNWS	TZ vs. KWS	TP vs. TNWS	TP vs. KWS	TNWS vs. KWS
Mann-Whitney U	927,000	371,500	197,000	750,000	434,000	1281,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,027

Die FA-Werte der gesunden weißen Substanz wurden in der an den Tumor angrenzenden weißen Substanz (TNWS = 0,345) und in der normal erscheinenden weißen Substanz der kontralateralen Hemisphäre (KWS = 0,384) gemessen. Es wurden dabei in der weißen Substanz der kontralateralen Hemisphäre (KWS) signifikant höhere FA-Werte ($p < 0,03$) als in der an den Tumor grenzenden normalen weißen Substanz (TNWS) gefunden (Tabelle 3).

3 b) Korrelation zwischen dem Grad der FA im Tumorzentrum (TZ) und der Tumorperipherie (TP)

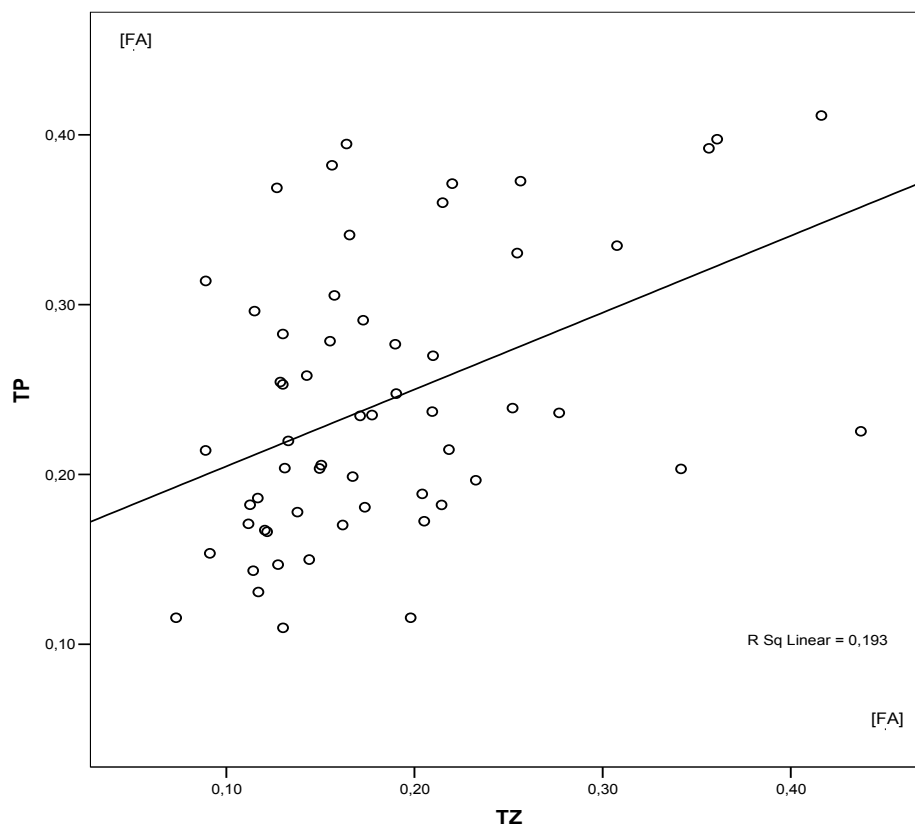
Zusätzlich wurde die Größe der FA-Werte in der Tumorperipherie in Abhängigkeit von den im Tumorzentrum ermittelten FA-Werten untersucht. Es fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen den FA-Werten der beiden Tumoranteile ($p < 0,01$). Der Korrelationskoeffizient (Spearman's Rho) betrug 0,436 (Tabelle 4). Das Bestimmtheitsmaß lag bei $r^2 = 0,193$ (Abbildung IV).

Tabelle 4: Korrelation FA-Werte Tumorzentrum (TZ) und Tumorperipherie (TP)

			TZ	TP
Spearman's rho	TZ	Correlation Coefficient	1,000	,436(**)
		Sig. (2-tailed)	.	,001
	TP	Correlation Coefficient	,436(**)	1,000
		Sig. (2-tailed)	,001	.
		N	58	58

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Abbildung IV: Korrelation FA-Werte Tumorperipherie (TP) und Tumorzentrum (TZ)



Unabhängige Variable: FA-Wert Tumorzentrum (TZ)

Abhängige Variable: FA-Wert Tumorperipherie (TP)

3 c) Patienten mit histologisch gesicherten Gliomen: Vergleich zwischen den WHO – Graden II und III:

Tabelle 5: Mediane FA-Werte (nur histologisch gesicherte Gliome)

	<u>TZ</u>	<u>TP</u>	<u>TNWS</u>	<u>KWS</u>
<u>Grad II und III</u>	0,150	0,214	0,346	0,389
<u>Grad II</u>	0,147	0,253	0,340	0,388
<u>Grad III</u>	0,150	0,204	0,362	0,397

Die medianen FA-Werte für alle Patienten mit histologisch gesicherten Gliomen vom WHO Grad II oder III betragen:

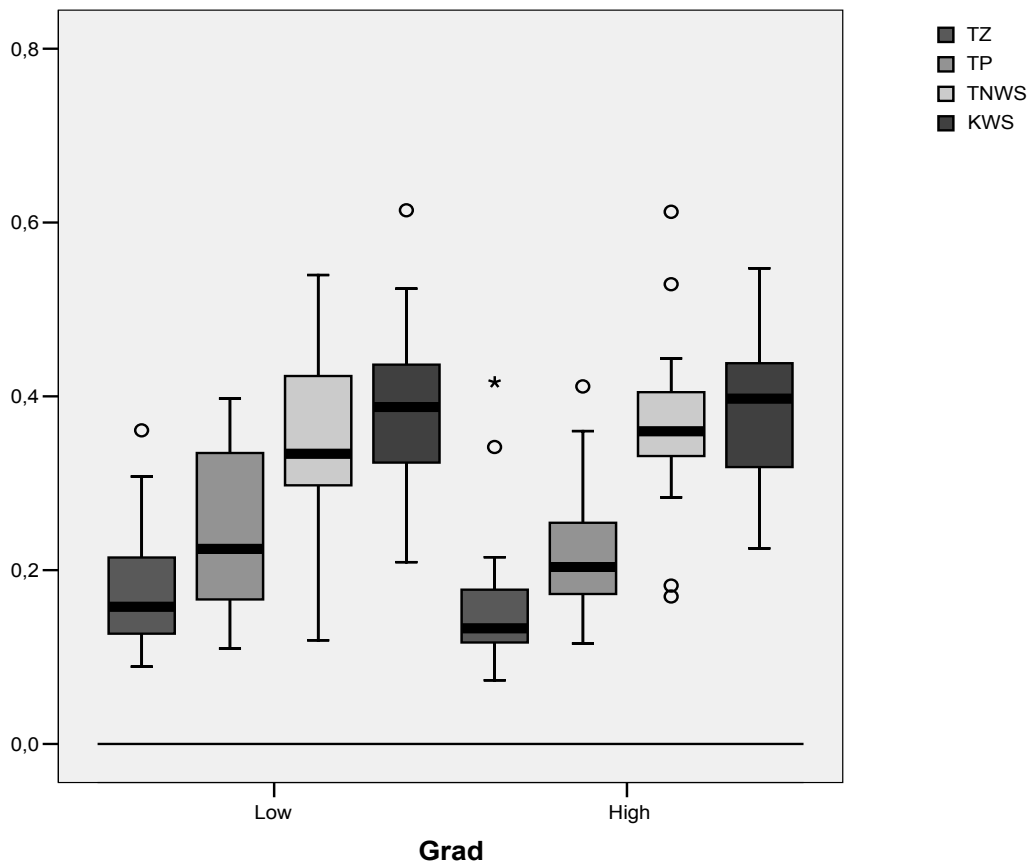
TZ: 0,150; TP:0,214; TNWS: 0,346; KWS: 0,389.

Bei der Gruppe der Patienten mit WHO Grad II Gliomen wurden diese Werte ermittelt: TZ: 0,147; TP: 0,253; TNWS: 0,340; KWS: 0,388.

Die Patienten, die an WHO Grad III Gliomen erkrankt waren, boten folgende Werte: TZ: 0,150; TP: 0,204; TNWS: 0,362; KWS: 0,397.

(Tabelle 5, Abbildung V)

Abbildung V: Boxplot der FA-Werte der Gliome Grad II und III



Mit Hilfe des Mann-Whitney U Tests wurden paarweise Vergleiche zwischen Gliomen der WHO-Grade II und III für jede einzelne der vier ROI- Lokalisationen durchgeführt.

Tabelle 6: Vergleiche der FA-Werte zwischen Grad II und III Gliomen für einzelne ROI-Lokalisationen

	TZ	TP	TNWS	KWS
Mann-Whitney U	190,000	212,000	185,000	218,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	,319	,644	,264	,752

Guppenvariable: Grad II vs. Grad III

Dabei ergab sich weder innerhalb des Tumors im Zentrum (TZ) oder der Peripherie (TP), noch in der normalen weißen Substanz der ipsilateralen (TNWS) und kontralateralen (KWS) Hemisphäre ein signifikanter

Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Gliomen des WHO-Grades II und Gliomen des WHO-Grades III (Tabelle 6).

3 d) FA-Verhältniswerte:

FA-Quotienten wurden berechnet, um die FA Werte der betroffenen Hemisphäre in Relation zu den in der kontralateralen, nicht betroffenen Hemisphäre gemessenen FA-Werten zu untersuchen. In die statistische Analyse wurden wiederum ausschließlich die Patienten mit erfolgter histologischer Diagnosesicherung eingeschlossen. Auch im Rahmen dieser Werteanalyse fand sich für keine der ROI-Lokalisationen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen histologisch gesicherten Grad II und Grad III Gliomen: TZ/KWS: 0,37 vs. 0,40, TP/KWS= 0,59 vs. 0,49, TNWS/KWS = 0,91 vs. 0,93 (Tabelle 7; Tabelle 8).

Tabelle 7: FA-Quotienten histologisch gesicherter Gliome Grad II und Grad III

	TZ/KWS	TP/KWS	TNWS/KWS
Grad II	0,37	0,59	0,91
Grad III	0,40	0,49	0,93

Tabelle 8: Vergleich der FA-Quotienten zwischen Grad II und Grad III Gliomen

	TZ / KWS	TP / KWS	TNWS / KWS
Mann-Whitney U	197,000	203,000	216,000
Wilcoxon W	428,000	434,000	469,000
Z	-,826	-,680	-,364
Asymp. Sig. (2-tailed)	,409	,496	,716

Gruppenvariable: Grad II vs. Grad III

4) Diskussion:

Zelluläre Strukturen wie Membranen, das Vorhandensein von myelinisierten Nervenfaserbündeln oder Zellorganellen, Einflüsse eines aus mehreren Kompartimenten bestehenden Systems (intra- und extrazellulärer Raum, Kapillarnetz) und auch die Mikrozirkulation des Blutes im Hirnparenchym (Gewebeperfusion) leisten einen maßgeblichen Beitrag zu den komplexen Vorgängen bei Wasserdiffusionsprozessen im Gehirn [23]. Das Prinzip der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) und damit die Messung der Fraktionellen Anisotropie (FA) nutzt dabei effektiv die physiologischen bzw. pathophysiologischen Wasserdiffusionsprozesse des Gehirns, was vor allem bei der Diagnostik von ischämisch bedingten Schlaganfällen von großer Bedeutung ist [24]. Auch Untersuchungen der Fraktionellen Anisotropie in der weißen Substanz von Patienten mit Multipler Sklerose, Amyotropher Lateralsklerose oder Leukoaraioseherden haben gezeigt, dass der FA-Wert einen guten Indikator für das Ausmaß von Gewebeschäden in der weißen Substanz darstellt [15, 25, 26] .

Trotzdem sind die genauen biophysischen Mechanismen, die zur Restriktion der Diffusion führen, noch nicht vollständig verstanden und untersucht und zur Zeit Gegenstand kontroverser Diskussionen und der Forschung [27], [28].

Bisher bestand die Vermutung bzw. Hoffnung, dass die in Gehirntumoren gemessene Mittlere Diffusibilität einen verlässlichen Parameter zur Tumorklassifikation darstellen könnte. Dies hat sich in mehreren in den letzten Jahren durchgeführten und publizierten Studien nicht bestätigt [29, 30], [31].

Die Mittlere Diffusibilität ist, ebenso wie die Fraktionelle Anisotropie, ein mit Hilfe der DTI ermittelter Parameter, der die Diffusion von Wasser im Hirngewebe quantifiziert. Die MD ist dabei ein quantitatives Maß für die

Stärke der Wasserdiffusion bzw. für den Betrag des aus der Tensor-Matrix ermittelten Eigenvektors. Die Fraktionelle Anisotropie dagegen stellt eine Möglichkeit dar, die Direktionalität der Wasserdiffusion zu quantifizieren [32].

Die mittlere Diffusibilität in Hirntumoren wird allerdings vor allem von der Zelldichte und Zellart des Tumors, intra- und extrazellulärem Ödem, sowie einer gegebenenfalls vorhandenen Tumornekrose beeinflusst [33]. Diese multifaktoriellen Einflüsse machen die Mittlere Diffusibilität zu einem ungenauen Parameter für den Grad der Tumordinfiltration, der es vor allem nicht zulässt, eine verlässliche, spezifische Aussage bezüglich der Tumorklassifikation zu treffen. Die MD ist damit nicht ausschließlich von der Integrität von myelinisierten Nervenfasersystemen abhängig. Im Gegensatz zur mittleren Diffusibilität hängt die Fraktionelle Anisotropie von der Restriktion der Bewegung von Wasserprotonen entlang myelinisierter Nervenfasersysteme ab [27].

Tumorzellen, die sich entlang von Nervenbahnen ausbreiten, verursachen in der Regel eine Dislokation, Kompression oder Unterbrechung dieser Strukturen und eine daraus resultierende Alteration der Integrität und des Verlaufes von Nervenbahnen. Kommt es zu einer Störung der für die Anisotropie verantwortlichen Faktoren durch einen in der weißen Substanz lokalisierten, pathologischen Prozess, resultiert dies in einer Alteration der Nervenfaserintegrität, Absenkung der Anisotropie und führt damit zu einer Abnahme der messbaren FA-Werte [34]. Das Verhalten der Fraktionellen Anisotropie in Hirntumoren wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Eine derartige signifikante Absenkung der FA in Hirntumoren wurde durch mehrere aktuelle Studien bestätigt [21], [22], [35], [36].

Chun Shui Yu et al. klassifizierten dabei die Auswirkung von Tumoren auf die Lokalisation und Integrität von betroffenen Nervenbahnen durch drei Typen: Typ I beinhaltet diesbezüglich einfaches Abweichen des

Nervenfaserverlaufes, Typ II eine Abweichung und Unterbrechung und Typ III eine reine Unterbrechung der Nervenbahnen [37].

Im Gegensatz zu anderen Studien, die die Fraktionelle Anisotropie in Hirngliomen untersuchten, indem ein FA-Mittelwert für den gesamten Tumor ermittelt wurde, wurden im Rahmen dieser Arbeit regionale Unterschiede innerhalb der Gliome berücksichtigt [34, 35, 38]. Dabei wurde sichergestellt, dass keiner der untersuchten Tumoren eine Nekrose beinhaltet, die wiederum zu einer Alteration der gemessenen FA-Werte führen kann.

Das bereits beschriebene Verhalten der Fraktionellen Anisotropie bestätigte sich auch im Rahmen dieser Arbeit. Die medianen FA-Werte innerhalb der Gliome wiesen signifikant niedrigere Beträge auf, als die in der gesunden weißen Substanz gemessenen Werte. Diese Beobachtung ließ sich bei allen untersuchten histologischen Gliom-Typen (Astrozytome, Oligodendrogliome und Mischgliome) und Gliom-Graden (Grad II und III) bestätigen (Tabelle 2, Tabelle 3).

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) sowohl zwischen den FA-Werten im Tumorzentrum (TZ) und der gesunden, weißen Substanz der kontralateralen Hemisphäre (KWS), als auch zwischen FA-Werten im Tumorzentrum (TZ) und der ipsilateralen, nicht betroffenen weißen Substanz (TNWS). Auch die FA-Werte der in der Tumorperipherie (TP) lokalisierten ROIs (TP: 0,230) boten signifikant niedrigere Beträge ($p < 0,01$) als die FA-Werte der gesunden weißen Substanz sowohl der ipsilateralen (TNWS) als auch der kontralateralen Hemisphäre (KWS).

Des Weiteren fanden sich auch für das Tumorzentrum (TZ) signifikant niedrigere ($p < 0,01$) FA-Werte als in der Tumorperipherie (TP).

Zusätzlich zeigte sich eine signifikante ($p < 0,01$) positive Korrelation der FA-Werte im Tumorzentrum (TZ) mit den FA-Werten in der Tumorperipherie (TP). In diesem Sinne wiesen Tumoren, die im Vergleich

zu anderen untersuchten Gliomen relativ höhere FA-Werte im Tumorzentrum zeigten, auch höhere Werte in der Tumorperipherie auf (Abbildung IV, Tabelle 4).

Die Ursache für niedrigere FA-Werte in Astrozytomen im Vergleich zur gesunden weißen Substanz ist nicht vollständig geklärt. Einige Studien haben Zusammenhänge zwischen FA-Werten und MS-Läsionen untersucht [15], [16], [39, 40]. Fast alle dieser Autoren schlussfolgerten, dass FA-Werte in MS-Läsionen aufgrund der Gewebedestruktion durch axonale Degeneration niedriger sind, da diese eine Minderung der Direktionalität der Wasserdiffusion zur Folge hat.

Wenn Astrozytome in weißer Substanz wachsen, beinhaltet das initiale Wachstumsmuster Cluster von Tumorzellen, die sich in die weiße Substanz ausdehnen. Die Tumormasse separiert im Rahmen ihrer fortschreitenden Ausdehnung die lokalen Axone, Neurone sowie Neuroglia und separiert damit die Nervenfasern. In der fortgeschrittenen Phase, wenn die Astrozytome symptomatisch werden, sind normale Nervenfasern und Zellstrukturen durch den Tumornidus zerstört oder so verlagert, dass sie den Tumornidus umgeben [41]. Eine mögliche Erklärung für niedrigere FA-Werte im Tumornidus im Vergleich zur gesunden weißen Substanz ist damit, dass Destruktion oder Verdrängung von Nervenfasern die Direktionalität der Wasserdiffusion verändert und zu einer relativen Reduktion der FA führt. Dies deutet auch auf einen Verlust der strukturellen Organisation innerhalb des Tumors im Vergleich zur normalen weißen Hirnsubstanz hin. Beppu et al. [38] stellten dabei die Hypothese auf, dass der in Astrozytomen gemessene FA-Wert durch das Zusammenspiel verschiedener Faktoren bedingt ist, von denen die einen die Direktionalität der Wasserdiffusion vermindern, die anderen dagegen eine Zunahme der Direktionalität bewirken. Eine Verminderung der gerichteten Diffusion verursacht dabei die Destruktion von Nervenfasern,

wohingegen eine starke Vaskularisierung und hohe Zelldichte des Tumors eine Erhöhung bewirkt.

Beppu et al. [38] spekulierten, dass Zellularität und Vaskularisierung von Tumoren einen sehr großen Effekt auf die Fraktionelle Anisotropie hätten. Dabei zeigte sich eine stark positive Korrelation zwischen der Fraktionellen Anisotropie und der Zellularität und eine schwächere positive Korrelation zwischen der FA und dem Grad der Vaskularisierung der untersuchten Tumoren. Auch Sugahara et al. [42] untersuchten im Rahmen einer Studie den Zusammenhang zwischen diffusionsgewichteter MRT und Zelldichte bzw. Zellmasse in Hirngliomen. Aufgrund der Resultate wurde die Vermutung geäußert, dass die Wasserdiffusion im Gewebe von Gliomen maßgeblich durch die Zelldichte und Zellmasse des Tumors beeinflusst wird.

Ein zentrifugal gleichmäßig fortschreitendes Tumorwachstum könnte dabei einen vom Tumorzentrum in die Tumorperipherie fortschreitenden Verlust an Organisation und Struktur und vor allem den von zentral nach peripher sinkenden Anteil an intakten Nervenbahnen innerhalb des Tumors bedingen.

Die genannten Ergebnisse deuten also auf einen vom Tumorzentrum nach peripher fortschreitenden Verlust unversehrter Nervenfasern hin. Die Korrelation zwischen den FA-Werten im Tumorzentrum und in der Tumorperipherie deutet dabei auf eine gleichmäßige, lineare Zunahme sowohl der Anzahl intakter Nervenfasern, als auch deren Organisation vom Tumorrinneren zum Tumoräußeren hin. Ursächlich hierfür könnte auch die bereits untersuchte Auswirkung der Vaskularisierung und Perfusion von Tumoren sein, im Sinne einer von außen nach innen abnehmenden Versorgung des Tumors und damit auch der davon abhängigen, in der Tumormasse noch erhaltenen Nervenfasern. Die sich im Zentrum des Tumors befindenden Zellen und Nervenfasern erhalten dabei mit

fortschreitendem Tumorwachstum eine ungenügende Nährstoffversorgung und gehen früher zugrunde.

Des Weiteren fanden sich bei der Untersuchung der FA-Werte der in T2-gewichteten Sequenzen gesund erscheinenden, weißen Substanz Unterschiede in der von dem Tumor betroffenen Hemisphäre (TNWS) im Vergleich zur Gegenseite (KWS). Die FA-Werte in der peritumoralen gesund erscheinenden weißen Substanz (TNWS) zeigten signifikant ($p < 0,03$) niedrige Beträge, als die FA-Werte der weißen Substanz der kontralateralen Hemisphäre (KWS). Die Alteration der FA Werte kann dabei auf eine Tumordinfiltration in die peritumorale weiße Substanz hindeuten, die in der normalen T2 gewichteten Sequenz nicht sichtbar ist.

Das Wachstum von Tumorzellen verursacht in der Regel keine gerichtete Protonenbewegung, was eine Verminderung der Fraktionellen Anisotropie zur Folge hat. Gleichwohl muss eine Dislokation von Nervenbahnen oder deren Abweichung vom ursprünglichen Verlauf nicht in jedem Fall eine Änderung der FA bedeuten, da Faserbahnen trotzdem intakt bleiben und nur ihren Verlauf ändern können.

Wiesmann et al. [43] demonstrierten eine abnorme Orientierung des Haupt-Eigenvektors in gesund erscheinender, weißer Substanz in der Umgebung von Hirntumoren. Sowohl die Werte für Fraktionelle Anisotropie als auch die Mittlere Diffusibilität bewegten sich dagegen im Normbereich, was dafür sprechen könnte, dass das Gewebe zwar dichter gepackt als normales Hirngewebe erschien, dafür aber einen hohen Grad an gerichteter Organisation enthielt. Diese Beobachtung kann für eine erhaltene, aber in ihrer Richtung veränderte Direktionalität der Wasserdiffusion sprechen. Ursächlich hierfür könnte, unter Berücksichtigung der Kenntnis, dass Wasser parallel zu Nervenfasern diffundiert [44], eher eine Verlagerung als eine Destruktion von

Nervenfaseren sein. Dies deutet auf einen distanten, raumfordernden Effekt des Tumors auf die umgebende weiße Substanz hin.

Daher ist die FA in Hirngewebe nicht nur von der Integrität der Nervenbahnen, sondern auch von dem prozentualen Tumoranteil in Relation zum Anteil unversehrter Nervenfaserbahnen abhängig. Diese Beobachtung wurde schon bezüglich des perifokalen Tumorödems beschrieben, in welchem eine Steigerung der Mittleren Diffusibilität und gleichzeitig eine Absenkung der Fraktionellen Anisotropie beobachtet wurde, was als invasives Tumorwachstum in diesem Bereich interpretiert werden könnte [8], [36], [45], [46].

Price et al. [47] untersuchten mittels DTI die in T2- gewichteten Sequenzen gesund erscheinende, weiße Substanz bei Patienten, die an Gliomen unterschiedlicher Malignitätsgrade erkrankt waren. Dabei wurden 20 Patienten untersucht, darunter 10 Gliome WHO Grad IV, 3 Gliome WHO Grad III und 3 Gliome vom WHO-Grad II und zusätzlich 4 cerebrale Metastasen. Auch in dieser Studie wurden verminderte FA-Werte in der normal erscheinenden weißen Substanz im Vergleich zur kontralateralen Hemisphäre ermittelt, allerdings nur im Falle der hochgradigen Gliome (III und IV). Dass Prince et al. dieses Phänomen bei niedriggradigen Gliomen nicht beobachteten, könnte unter anderem an der sehr geringen Fallzahl (n=20) liegen. Es können aber auch unterschiedliche Wachstumsmuster in Abhängigkeit vom WHO-Grad der untersuchten Gliome hierfür verantwortlich sein.

Niedriggradige Gliome vom WHO Grad II zeichnen sich vor allem durch verdrängendes Wachstum aus, während höhergradige Gliome besonders infiltratives Wachstum zeigen. Hierbei gibt es auch Übergangsformen, die auch bei niedriggradigen Gliomen zur Infiltration und der Nachweismöglichkeit von Tumorzellen und zerstörten Nervenfaseren in räumlicher Entfernung vom Tumor führen können [48].

Eine Veränderung der FA-Werte könnte einerseits auch aufgrund von Partialvolumeneffekten, andererseits aufgrund anatomischer Variationen in Abhängigkeit von der Lokalisation der ROIs zustande kommen.

Studien, die die Gewebecharakteristika von nicht nekrotischen Gliomen mit der DTI untersuchen, sind in ihrer Anzahl begrenzt und ihre Ergebnisse inkonsistent. Signifikante Unterschiede zwischen Grad II und Grad III Gliomen wurden bisher nur in einer Publikation von Inoue et al. [35] beschrieben. In der genannten Studie wurden 41 histologisch gesicherte Gliome, bei denen es sich um 8 Grad I, 9 Grad II, 6 Grad III und 18 Grad IV Tumoren handelte, in die Studie eingeschlossen [35]. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten signifikant höhere FA-Werte der hochmalignen Tumoren gegenüber den niedrigmalignen Tumoren. Das beobachtete Phänomen wurde mit einem höheren Organisationsgrad der hochmalignen Tumoren gegenüber den niedrigmalignen Tumoren erklärt. Diese Resultate stehen damit allerdings im Widerspruch zu der im Allgemeinen bekannten histologischen Struktur von hochgradigen Gliomen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass auch eine zentrale Nekrose aufweisende Gliome in die Studie eingeschlossen wurden, wobei die ROIs in dem Tumorrand platziert wurden. Dieses Verfahren schließt aber keine Alteration der FA-Werte durch eine zentrale Nekrose aus. In den meisten Fällen lässt sich im Zentrum von hochgradigen Gliomen eine Heterogenität der Signalintensität nachweisen. Diese kann vor allem durch das Vorhandensein einer zentralen Nekrose und durch Suszeptibilitätsartefakte begründet sein. Aufgrund dieser Heterogenitäten können DTI-Messungen im Tumorzentrum ungenau sein. Ohne eine Differenzierung zwischen Grad III und Grad IV Tumoren ist allerdings der Ausschluss des Einflusses einer Nekrose auf die gemessenen FA-Werte nicht gegeben und das Ergebnis muss damit in Frage gestellt werden. Die histologische Diagnose des Malignitätsgrades von Gliomen basiert auf dem Vorhandensein und der

Anzahl von Kernpolymorphismen, Mitosen, endothelialer Proliferation und Nekrosen [49]. Die Struktur von hochgradigen Gliomen zeigt Heterogenität und eine stärkere Reduktion des Organisationsgrades im Vergleich zu niedriggradigen Gliomen. Ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Tumorgruppen wurde bisher von keiner anderen Forschungsgruppe gefunden [34, 38].

Im Unterschied zu den genannten Publikationen wurde im Rahmen dieser Studie nicht ein FA-Mittelwert aus allen über den gesamten Tumor verteilten Werten errechnet, sondern es wurden FA-Werte in unterschiedlichen Regionen des Tumors und des gesunden Hirnparenchyms gemessen. Zudem ist dies die bisher einzige Studie zur Erhebung von regionalen Unterschieden der mittleren FA-Werte in Gliomen, die den Faktor Tumornekrose als Ausschlusskriterium behandelt. Zystische Anteile oder Nekrosen innerhalb des Tumors konnten mittels MRT bei hoher Auflösung der anatomischen Strukturen von soliden Tumoranteilen differenziert werden. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen FA-Werte weisen auf einen hohen Grad an Desorganisation der Nervenbahnen im Tumorzentrum sowohl von Grad II als auch von Grad III Gliomen hin. Aber weder FA-Werte im Tumorzentrum (TZ: 0,163), noch im Tumorrand (TP: 0,230) weisen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Tumorgraden auf.

Die Aberration des Verlaufes von Nervenbahnen oder deren Infiltration sowohl in das den Tumor umgebende Hirngewebe, als auch innerhalb des Tumors wurde mittels DTI bereits von mehreren vorangegangenen Studien untersucht und publiziert [21, 22, 36, 46, 47]. Die Mehrzahl dieser Studien konzentrierte sich auf die peritumorale Nervenfaserinfiltration oder Verdrängung von Nervenfasern vor allem bei solchen Patienten, bei denen sich in T2 gewichteten Sequenzen peritumorale Signalveränderungen im Sinne eines vasogenen perifokalen Ödems zeigten. Es wurde nur von sehr

wenigen Patienten mit Grad II oder Grad III Tumoren berichtet, die nicht ein derartiges peripheres Ödem aufwiesen. Price et al. [47, 50] entdeckten nur in hochgradigen Gliomen (darunter 3 Grad III und 10 Grad IV Gliome) Abweichungen der FA-Werte in der in T2 gewichteten Schichten normal erscheinenden weißen Substanz. Diese Beobachtung machte er nicht bei Patienten mit Grad II Gliomen (n=3). Hierbei muss berücksichtigt werden, dass es sich um eine sehr geringe Anzahl von Patienten handelt. Dagegen fanden Tropine et al. [21] keinen signifikanten Unterschied zwischen FA-Werten von Grad II und Grad III Gliomen in der an den Tumor grenzenden weißen Substanz.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Werte und die oben genannten Resultate zeigen zum einen, dass die Destruktion von Nervenbahnen in der Umgebung von Tumoren ohne perifokales Ödem, die auf T2-gewichteten Sequenzen nicht sichtbar ist, mit Hilfe von DTI-Messungen dargestellt werden kann. Eine vorhandene Verdrängung oder Kompression von Nervenbahnen in der Umgebung eines Glioms muss in konventionellen MR-Sequenzen damit nicht sichtbar sein.

Die Messungen der FA-Werte mittels DTI in den verschiedenen ROI Lokalisationen und deren statistische Analyse im Rahmen dieser Arbeit haben ergeben, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Menge der unversehrten (hohe FA) bzw. in Verlauf oder Struktur beschädigten (niedrige FA) Nervenfaserbahnen in niedriggradigen Gliomen im Vergleich zu hochgradigen Gliomen gibt. Damit ist es nach diesen Ergebnissen nicht möglich, rein bildmorphologisch und mit Hilfe der DTI zwischen hirneigenen Gliomen der WHO-Grade II und III zu differenzieren. Zwischen verschiedenen Tumorarealen konnten dagegen signifikante Unterschiede ermittelt werden. Auch die in T2-gewichteten Sequenzen gesund erscheinende, den Tumor umgebende, weiße Substanz

(TNWS) wies signifikant niedrigere FA-Werte auf, als die gesunde weiße Substanz der kontralateralen Hemisphäre (KWS).

Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen DTI und histologischem Malignitätsgrad von Gliomen zeigt damit, dass die ausschließliche Betrachtung der Fraktionellen Anisotropie (FA) keine suffizienten Daten zur Unterscheidung zwischen Grad II und Grad III Gliomen liefern kann. Eine reine Untersuchung per DTI kann also keinen Ersatz der Biopsie darstellen und höchstens einen Beitrag zur Therapieplanung leisten. Die gemeinsame Betrachtung von FA-Werten, farbcodierten DTI-Karten und Spektroskopie-Daten durch weitere Studien könnte mehr Informationen über die Funktionalität und Integrität von Nervenbahnen in Hirngliomen zur Verfügung stellen und damit eine sensitivere Methode zur Behandlungsplanung darstellen. Einen Beitrag kann die DTI auch in Zukunft vor allem in Bezug auf die Erforschung des Effektes von zerebralen Neoplasien auf Nervenverläufe in der weißen Substanz leisten. Die Darstellung des Verlaufes und der Integrität von Nervenfasern mittels DTI ist dabei vor allem auch bei der Planung einer operativen Therapie von Bedeutung.

5) Literaturverzeichnis:

1. Hunt, D.T., P., *Years of life lost due to cancer in East Anglia 1990-1994*. Cambridge: East Anglian Cancer Intelligence Unit, Institute of Public Health, 1998.
2. Scherer, H., *Structural development in gliomas*. Am J Cancer, 1938. **34**: p. 333-351.
3. Johnson, P., *Human cerebral gliomas: correlation of postmortem MR imaging and neuropathologic findings*. Radiology, 1989. **170**: p. 211-217.
4. Kachkov, I.A., et al., [*Glial tumors of the brain: classification, present-day aspects of immunopathogenesis and immunogenetic diagnostics*]. Vestn Ross Akad Med Nauk, 2005(6): p. 36-41.
5. Tovi, M., *MR imaging in cerebral gliomas analysis of tumour tissue components*. Acta Radiol Suppl, 1993. **384**: p. 1-24.
6. Tovi, M., et al., *MR imaging in cerebral gliomas. Tissue component analysis in correlation with histopathology of whole-brain specimens*. Acta Radiol, 1994. **35**(5): p. 495-505.
7. Brunberg, J.A., et al., *In vivo MR determination of water diffusion coefficients and diffusion anisotropy: correlation with structural alteration in gliomas of the cerebral hemispheres*. AJNR Am J Neuroradiol, 1995. **16**(2): p. 361-71.
8. Sinha, S., et al., *Diffusion tensor MR imaging of high-grade cerebral gliomas*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(4): p. 520-7.
9. Krauseneck, P. and B. Muller, *Chemotherapy of malignant gliomas*. Recent Results Cancer Res, 1994. **135**: p. 135-47.
10. Chang, S.M. and M.D. Prados, *Chemotherapy for gliomas*. Curr Opin Oncol, 1995. **7**(3): p. 207-13.
11. Basser, P.J. and C. Pierpaoli, *Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI*. J Magn Reson B, 1996. **111**(3): p. 209-19.
12. Pierpaoli, C., et al., *Diffusion tensor MR imaging of the human brain*. Radiology, 1996. **201**(3): p. 637-48.
13. Pajevic, S. and C. Pierpaoli, *Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain*. Magn Reson Med, 1999. **42**(3): p. 526-40.
14. Doran, M., et al., *Normal and abnormal white matter tracts shown by MR imaging using directional diffusion weighted sequences*. J Comput Assist Tomogr, 1990. **14**(6): p. 865-73.
15. Ciccarelli, O., et al., *Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations*. Neurology, 2001. **56**(7): p. 926-33.
16. Filippi, M., et al., *Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis*. Neurology, 2001. **56**(3): p. 304-11.
17. Chien, D., et al., *MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans*. AJNR Am J Neuroradiol, 1992. **13**(4): p. 1097-102; discussion 1103-5.
18. Witwer, B.P., et al., *Diffusion-tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm*. J Neurosurg, 2002. **97**(3): p. 568-75.
19. Pierpaoli, C. and P.J. Basser, *Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy*. Magn Reson Med, 1996. **36**(6): p. 893-906.
20. Yoshiura, T., et al., *Highly diffusion-sensitized MRI of brain: dissociation of gray and white matter*. Magn Reson Med, 2001. **45**(5): p. 734-40.

21. Tropine, A., et al., *Contribution of diffusion tensor imaging to delineation of gliomas and glioblastomas*. J Magn Reson Imaging, 2004. **20**(6): p. 905-12.
22. Witwer, B.P., et al., *Diffusion-tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm*. J Neurosurg, 2002. **97**(3): p. 568-75.
23. Le Bihan D, e.a., *MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders*. Radiology, (161): p. 401-7.
24. Fiehler, J., *Editorial comment--ADC and metabolites in stroke: even more confusion about diffusion?* Stroke, 2003. **34**(7): p. e87-8.
25. Ellis, C.M., et al., *Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS*. Neurology, 1999. **53**(5): p. 1051-8.
26. Jones, D.K., et al., *Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI*. Stroke, 1999. **30**(2): p. 393-7.
27. Le Bihan, D., et al., *Diffusion tensor imaging: concepts and applications*. J Magn Reson Imaging, 2001. **13**(4): p. 534-46.
28. Gass, A., T. Niendorf, and J.G. Hirsch, *Acute and chronic changes of the apparent diffusion coefficient in neurological disorders--biophysical mechanisms and possible underlying histopathology*. J Neurol Sci, 2001. **186 Suppl 1**: p. S15-23.
29. Guo, A.C., et al., *Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics*. Radiology, 2002. **224**(1): p. 177-83.
30. Kono, K., et al., *The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(6): p. 1081-8.
31. Zimmerman, R.D., *Is there a role for diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors or is the "bloom off the rose"?* AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(6): p. 1013-4.
32. Alexander, A.L., et al., *A geometric analysis of diffusion tensor measurements of the human brain*. Magn Reson Med, 2000. **44**(2): p. 283-91.
33. Maier, S.E., et al., *Normal brain and brain tumor: multicomponent apparent diffusion coefficient line scan imaging*. Radiology, 2001. **219**(3): p. 842-9.
34. Wieshmann, U.C., et al., *Reduced anisotropy of water diffusion in structural cerebral abnormalities demonstrated with diffusion tensor imaging*. Magn Reson Imaging, 1999. **17**(9): p. 1269-74.
35. Inoue, T., et al., *Diffusion tensor imaging for preoperative evaluation of tumor grade in gliomas*. Clin Neurol Neurosurg, 2005. **107**(3): p. 174-80.
36. Lu, S., et al., *Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index*. Radiology, 2004. **232**(1): p. 221-8.
37. Yu, C.S., et al., *Diffusion tensor tractography in patients with cerebral tumors: a helpful technique for neurosurgical planning and postoperative assessment*. Eur J Radiol, 2005. **56**(2): p. 197-204.
38. Beppu, T., et al., *Measurement of fractional anisotropy using diffusion tensor MRI in supratentorial astrocytic tumors*. J Neurooncol, 2003. **63**(2): p. 109-16.
39. Bammer, R., et al., *Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis*. Magn Reson Med, 2000. **44**(4): p. 583-91.
40. Tievsky, A.L., T. Ptak, and J. Farkas, *Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(8): p. 1491-9.

41. Yasargil, M.G., *Microneurosurgery IV A (in 4 volumes)*. Georg Thieme, Stuttgart/New York Verlag (for distribution in Japan: Nankodo Company Ltd., Tokyo, 1993: p. 127.
42. Sugahara, T.K., Y.; Kochi, M.; Ikushima, I.; Shigematsu, Y.; Hirai, T.; Okuda, T.; Liang, B. L.; Ge, Y.; Komohara, Y.; Ushio, Y.; Takahashi, M., *Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in evaluation of cellularity in gliomas*. J Magn Reson Imaging, 1999. **9**: p. 53-60.
43. Wieshmann, U.C., et al., *Diffusion tensor imaging demonstrates deviation of fibres in normal appearing white matter adjacent to a brain tumour*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000. **68**(4): p. 501-3.
44. Beaulieu, C. and P.S. Allen, *Determinants of anisotropic water diffusion in nerves*. Magn Reson Med, 1994. **31**(4): p. 394-400.
45. Provenzale, J.M., et al., *Peritumoral brain regions in gliomas and meningiomas: investigation with isotropic diffusion-weighted MR imaging and diffusion-tensor MR imaging*. Radiology, 2004. **232**(2): p. 451-60.
46. Lu, S., et al., *Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(5): p. 937-41.
47. Price, S.J., et al., *Diffusion Tensor Imaging at 3T: A Potential Tool for Assessing White Matter Tract Invasion?* Clin Rad, 2002. **58**: p. 455-462.
48. Kleihues, P., *Pathology and Genetics of tumors of the Nervous System*. Lyon: IARC Press, 2000.
49. Daumas-Duport, C., et al., *Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method*. Cancer, 1988. **62**(10): p. 2152-65.
50. Price, S.J., et al., *Tissue signature characterisation of diffusion tensor abnormalities in cerebral gliomas*. Eur Radiol, 2004. **14**(10): p. 1909-17.

6) Danksagung

Herrn Prof. Zeumer und Herrn Dr. Goebell möchte ich für die Vergabe dieser Doktorarbeit danken. Ganz besonders danke ich Herrn Dr. Goebell für die sehr gute und vor allem immer geduldige Betreuung. Außerdem bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. Fiehler für seine Unterstützung.

7) Lebenslauf

Name: Susanne Siemonsen (geb. Paustenbach)

geboren: am 21.07.1979 in Henstedt-Ulzburg

wohnhhaft: Hagenbeckstraße 171, 22527 HH

Familienstand: verheiratet seit 2004 mit Kai Siemonsen

Schulbildung:

1986 bis 1990 Grundschule Weg am Denkmal in Norderstedt

1990 bis 1999 Abitur am Gymnasium Harksheide in Norderstedt
(Schleswig-Holstein): großes Latinum;

Auslandsaufenthalt während der Schulzeit:

01/1997 bis 09/1997 Besuch der High School in Peru, NY (USA)

Studium:

10/1999 bis 04/2006 Humanmedizin an der Universität Hamburg

Physikum 2002

1. Staatsexamen 2003

2. Staatsexamen 2005

3. Staatsexamen 2006

Praktisches Jahr:

- 1. Tertial Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie; Asklepios Westklinikum Rissen
- 2. Tertial Neuroradiologie am UKE
- 3. Tertial Chirurgie; Asklepios Westklinikum Rissen

Berufliche Laufbahn: Seit 01.05.2006 Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Diagnostikzentrum Universitätsklinikum Eppendorf

8) Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich diese Arbeit ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:

Susanne Siemonsen