

Aus der Radiologischen Universitätsklinik  
Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie

**ADC-basierte Einteilung vom Gliom-Subtypen in  
der prä-interventionellen diffusionsgewichteten  
MRT-Bildgebung**

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

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

**vorgelegt von  
Nils Christoph Nüßle**

**2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Klose

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. F. Schick

Tag der Disputation: 11.11.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>ADC-basierte Einteilung vom Gliom-Subtypen in der prä-interventionellen diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung .....</b>	<b>1</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Einführung.....</b>	<b>6</b>
1.1 Intrakranielle Tumore.....	7
1.2 Klassifikation der Gliome.....	8
1.3 MRT-Bildgebung / Diffusionsbildgebung.....	10
1.4 Fragestellung der vorgelegten Dissertation.....	12
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>14</b>
2.1 Patientenauswahl .....	14
2.2 Histologische Klassifikation .....	16
2.3 Einführung in ADC, DKI und MD.....	19
2.3.1 Apparent Diffusion Coefficient (ADC) .....	19
2.3.2 Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) .....	21
2.3.3 Mean Diffusivity (MD).....	22
2.3 MRT-Bildgebung.....	23
2.4 Bildnachbearbeitung der diffusionsgewichteten Bildgebung .....	23
2.4 Delineation der Tumorumfänge.....	26
2.5 Statistische Auswertung .....	29
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
3.1 Qualität der DWI- und DKI-Messungen .....	30
3.1 ADC-maps .....	32
3.1.1 B <sub>0</sub> ADC-maps .....	33
3.1.2 B <sub>500</sub> ADC-maps .....	38
3.1.3 Vergleich B <sub>0</sub> ADC-maps mit B <sub>500</sub> ADC-maps .....	43
3.2 AKC-maps.....	44
3.3 MD-maps .....	48
3.4 Überlappungsbereiche .....	51
3.4.1 Überlappungsbereiche IDHwt und IDHmut Gliome.....	51
3.5 Zuordnung der Tumore.....	52

3.6 Referenzregionen .....	53
4. Diskussion .....	55
4.1 Vergleich von ADC-, AKC- und MD-maps.....	55
4.2 Akquisitionszeiten .....	55
4.3 Vergleich mit weiteren Untersuchungen.....	56
5. Schlussfolgerung und Ausblick.....	61
6. Zusammenfassung.....	62
7. Literaturverzeichnis .....	63
8. Abbildungsverzeichnis .....	70
9. Tabellenverzeichnis .....	73
10. Erklärung zum Eigenanteil .....	74
11. Veröffentlichungen.....	75
12. Danksagungen .....	76

## Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AKC	Apparent Kurtosis Coefficient
Astro	Astrozytome
ATRX	ATP-dependent helicase
DKI	Diffusion Kurtosis Imaging
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
GBM	Glioblastoma multiforme
HGG	High-Grade Glioma
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
KI	Konfidenzintervall
LGG	LLow-GradeGlioma
MD	Mean Diffusivity
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
Oligo	Oligodendrogliome
PET	Positronen-Emissionen-Tomographie
TERT	Telomerase reverse Transkriptase
VOI	Voxel of Interest
WHO	World Health Organization

# 1. Einführung

Die erfolgreiche Diagnostik und Behandlung von intrakraniellen Tumoren stellen in der modernen Medizin nach wie vor große Herausforderungen dar. Vielen Patienten kann therapeutisch, sowohl medikamentös als auch chirurgisch-interventionell, nur unzureichend geholfen werden.

Hochmaligne Gehirntumore, wie das Glioblastom, haben trotz kombinierter Ansätze aus Operationen, Bestrahlungen und Chemotherapie mit mittleren Überlebensraten von 15 Monaten eine sehr schlechte Prognose für die Patienten (1, 2). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt lediglich 5 % (3).

Die diagnostischen Herausforderungen bestehen darin, möglichst früh eine korrekte Diagnose zu stellen, welche eine akkurate Prognoseabschätzung liefert und eine weitere Therapieplanung ermöglicht (4). Durch eine konventionelle MRT-Bildgebung kann lediglich in 55-83% der Fälle eine korrekte Diagnose getroffen werden (5-7). Da bei intrakraniellen Raumforderungen nicht immer die Möglichkeit einer einfachen Biopsie und anschließenden histopathologischen Aufarbeitung gegeben ist, stellt die Bildgebung einen wichtigen Pfeiler der Diagnostik dar. Dies betrifft vor allem Patienten, welche bei Verdacht auf ein niedrig-gradiges Gliom häufig non-invasiv kontrolliert werden sollen oder ein erhöhtes Risiko für Komplikationen bei der Durchführung einer stereotaktischen Biopsie aufweisen (8).

Unter den Bildgebungsmodalitäten fällt in erster Linie der Magnetresonanztomographie (MRT) große Bedeutung zu (9).

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, inwieweit die diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung zur Diagnosefindung und Einteilung der Hirntumore in prognostisch und therapeutisch relevante Gruppen genutzt werden kann.

## 1.1 Intrakranielle Tumore

Bei intrakraniellen Malignomen unterscheidet man zwischen primären und sekundären Hirntumoren. Während die sekundären Hirntumoren als Metastasen peripherer Tumoren zu werten sind, wie zum Beispiel von malignen Melanomen und Lungen-Karzinomen, so gehen die primären Hirntumoren von Zellen des Zentralnervensystems aus, welche intrakraniell lokalisiert sind (10, 11).

Sekundäre Hirntumore sind ungefähr 10 Mal häufiger als primäre (12). Unter den primären Tumoren des Zentralnervensystems stellen Gliome mit fast 80% die größte Gruppe dar und sind mit einem höheren Verlust an Lebensjahren verbunden als jeder andere Tumor (10, 13). Diese Tumoren stammen von den glialen Zellen des Zentralnervensystems ab. Grundsätzlich können die glialen Zellen in drei verschiedene Untergruppen unterschieden werden: Astrozyten, Oligodendrozyten und ependymale Zellen (14).

Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation betrachteten Tumoren sind auf Entartung der ersten beiden Zelltypen zurückzuführen.

Häufig gehen intrakraniell-raumfordernde Tumore mit einer schlechten Prognose und einer hohen Wachstumsgeschwindigkeit einher (15).

Gerade die Tumorentitäten des höheren Grades (Glioblastoma multiforme) sind sehr aggressiv und die Überlebenszeit der Patienten dementsprechend kurz (1, 15).

Deshalb ist eine frühe und genaue Diagnosestellung für die Patienten von großer Bedeutung, um eine Behandlung möglichst frühzeitig beginnen zu können (16).

Ein weiteres Problem stellt die Tatsache dar, dass die oben genannten Tumoren die Fähigkeit besitzen das umliegende Hirngewebe nicht nur zu verdrängen und damit zu komprimieren, sondern auch zu infiltrieren (17, 18). Diese Infiltration findet häufig diffus statt. Eine klare Abgrenzung der Tumorränder ist somit auch im hochaufgelösten MRT-Bild nicht in jedem Fall möglich (19, 20). Damit lassen sich auch die sehr hohen Rezidivraten selbst nach vermeintlich „vollständiger“ Resektion erklären (21).

Bei höhergradigen Gliomen gilt ein kombiniertes Vorgehen aus neurochirurgischer Resektion, Radio- und Chemotherapie als Therapiestrategie der Wahl (22). Die Initiation einer adäquaten Therapie wird dadurch erschwert, dass eine sichere Diagnose der Tumorentität häufig erst post-interventionell durch histologische und immunhistochemische Untersuchungen gestellt werden kann (23).

Demensprechend wichtig ist die prä-interventionelle Einteilung der verschiedenen Gliom-Subtypen, um eine Therapieoption (Radioonkologie, Chemotherapie, Operation) gezielt auszuwählen beziehungsweise die Prognose abschätzen und gegebenenfalls verbessern zu können (8, 24).

## **1.2 Klassifikation der Gliome**

Im Jahr 2007 wurden die Gliome von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in vier verschiedene Grade eingeteilt (Grad I-IV). Dabei wurden Grad I+II als low-grade Glioma und Grad III+IV als high-grade Glioma bezeichnet (25). Dies sollte einer Einteilung nach Aggressivität der vorliegenden Tumore entsprechen. Diese Einteilung beruhte hauptsächlich auf den histopathologischen Merkmalen der Tumorentitäten (25).

Im Verlauf zeigte sich, dass ein Grading, welches lediglich die histologischen Merkmale der Tumoren umfasste, schlechter mit dem Überleben der Patienten korrelierte, als einige neu identifizierte molekulare Merkmale der Gliome (26-28). Im Jahr 2014 führte dies zu einem Vorschlag zur Aktualisierung der WHO-Klassifikation durch die International Society of Neuropathology (sogenannter Haarlem Consensus) (29). Dies bedingte schließlich im Jahr 2016 die Einführung einer neuen Klassifikation durch die WHO (30).

Diese beinhaltet eine Integration von molekularen Markern (IDH1/2, ATRX und 1p/19q, aber auch TERT) in das Grading von Gliomen (29, 31). In erster Linie werden zur Klassifizierung der Gliom-Subtypen Mutationen der Isocitratdehydrogenase 1 oder 2 (IDHmut), ein Verlust der ATP-dependent helicase ATRX (ATRXloss) und eine Codeletion auf den Chromosomen 1 und 19



herangezogen (1p/19q-codeletion). Zudem kann auch eine Unterscheidung nach Mutationen der Telomerase reverse Transkriptase (TERT) durchgeführt werden (30).

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass eine Einteilung der Gliome unter Berücksichtigung des molekularen Status mit dem Langzeitüberleben der Patienten besser korreliert als die WHO 2007-Klassifikation (25-28).

Deshalb sollte ein Vergleich des klinischen Gradings mit den Ergebnissen der MRT-Untersuchungen auf Basis, der im Haarlem Consensus vorgeschlagenen Klassifikation und nicht ausschließlich auf der histopathologischen Einteilung in die vier Grade basierend erfolgen.

Um eine genaue Einschätzung der vorliegenden Neoplasie zu haben, ist es unabdingbar, ein standardisiertes diagnostisches Verfahren zu etablieren, welches eine ausreichende Validität besitzt, um für Prognoseeinschätzungen und Therapieentscheidungen herangezogen zu werden (16).

Somit könnten die Geschwindigkeit und somit auch die Chancen einer erfolgreichen Behandlung unterschiedlichster Hirntumore verbessert werden.

Die Aufgabenstellung der hier vorliegenden Dissertation ist, die diagnostische Möglichkeit der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung auf seine Anwendbarkeit im Rahmen eines prä-interventionellen Gradings zu untersuchen.

### **1.3 MRT-Bildgebung / Diffusionsbildgebung**

Bei Patienten, welche sich mit dem Verdacht auf eine intrakranielle Raumforderung vorstellen, gehört neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung mit Fokussierung auf neurologische Defizite und Hirndruckzeichen eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zur etablierten Standarddiagnostik (32). Die MRT-Bildgebung des Schädels ermöglicht als Schichtbildgebung mit guter räumlicher Auflösung und hohem Weichteilkontrast eine dreidimensionale Darstellung des Hirn-Parenchyms (33). Im Gegensatz zur Computertomographie kommt sie ohne ionisierende Strahlen aus.

Standardsequenzen zur Diagnostik, stereotaktischen OP-Planung und Verlaufskontrolle sind dabei in den meisten Versorgungszentren etabliert. Im Rahmen dieser Untersuchungen kann somit eine vorläufige Verdachtsdiagnose gestellt werden. Zudem dienen Sie dem Operateur als wichtige Orientierung zur Planung und Durchführung des neurochirurgischen Eingriffes und kann als Datensatz zur computer-gestützten stereotaktischen Biopsie verwendet werden (32).

Einige Zentren führen zusätzlich intra-operative MRT-Untersuchungen durch, welche durch die intraoperative Darstellung von Resttumor-Anteilen zu einem besseren Behandlungsergebnis führen können (32).

In den letzten Jahren wurde nicht nur die Idee diskutiert, schon aus den prä-operativen MRT-Bildern Rückschlüsse auf die molekulare Subtypisierung zu ziehen, welche bereits einen Einfluss auf die Behandlung besitzt (34-36). Neuere Publikationen beschäftigen sich auch mit der Fragestellung, wie nach einem neurochirurgischen Eingriff mit eventueller Tumorentfernung Rezidive und deren Malignitätsgrad in der MRT-Bildgebung zuverlässig abgeschätzt werden und von einer Pseudoprogession unterschieden werden können (37).

Da die meisten Patienten mit Verdacht auf einen malignen Hirntumor, wie zum Beispiel ein Gliom, in der aktuellen klinischen Praxis entweder eine Biopsie oder

vollständige Resektion des Tumors mit anschließender histo-pathologischer Aufarbeitung des Präparats erhalten, sind Bildgebungsmodalitäten vor allem in der Tumornachsorge oder -kontrolle nicht mehr wegzudenken (38).

Dabei kamen in vorausgegangenen Studien sowohl konventionelle, anatomische MRT-Sequenzen, teilweise kontrastmittelverstärkt, als auch Kombinationen mit PET-MRT zur Anwendung (39).

Außerdem konnte auch die Perfusions- und Diffusionsbildgebung in der Tumornachsorge bereits erfolgreich eingesetzt werden (40).

Zudem wird die diffusionsgewichtete Bildgebung auch zur Prognoseabschätzung verwendet und hat in der Vorhersage von Überlebensraten vielversprechende Ergebnisse gezeigt (41-43).

Ein ebenfalls vielversprechender Ansatz, sowohl für das prä-operative Grading als auch für die post-operative Nachsorge, stellen dabei verschiedene Parameter der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung dar:

Der scheinbare Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient, ADC), sowie die Diffusions-Kurtosis-Bildgebung (diffusion kurtosis imaging, DKI) (44-49).

Zugleich ist jedoch eine mangelnde Standardisierung der Sequenzen zwischen den Krankenhäusern, sowie der Auswertungsmethoden (verschiedene b-Werte, Tumordelineationsmethoden, Magnetfeldstärken und Geräte-Hersteller) ein großes Problem und erschwert eine Vergleichbarkeit der Daten aus unterschiedlichen Zentren (50).

Die Verteilung der Werte des scheinbaren Diffusionskoeffizienten in ausgewählten Hirnregionen kann für die Charakterisierung von pathologischen Veränderungen des Hirngewebes herangezogen werden (47-49).

Bis jetzt sind diese Methoden jedoch noch nicht routinemäßig im klinischen Alltag implementiert, da die Datenlage teilweise widersprüchlich ist. Jedoch gibt es bereits Vorarbeiten, welche eine mögliche Differenzierung von Low-Grade

Gliomen (Grad I + II) und High-Grade Gliomen (Grad III + Grad IV) mit Hilfe der Diffusionsbildgebung belegen (47-49).

Wie bereits oben stehend erwähnt, wurde jedoch im Jahr 2016 durch den Haarlem Consensus und zahlreiche Studien deutlich, dass eine Einteilung der Gliome nach rein histopathologischen Merkmalen nur unzureichend mit dem klinischen Bild und dem Überleben der Patienten korreliert (25-30).

Aus diesem Grund ist eine Einteilung in die WHO 2007-Klassifizierung, wie in der Vergangenheit in vielen Studien eingesetzt, aus heutiger Sicht nur begrenzt aussagekräftig.

#### **1.4 Fragestellung der vorgelegten Dissertation**

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden retrospektiv und prospektiv Patientendaten ausgewertet. Dabei sollte untersucht werden, ob die diffusionsgewichtete prä-interventionelle MRT-Bildgebung, genauer die Messung des apparent diffusion coefficient (ADC), zur Einteilung von Gliomen auf Grundlage der WHO-2016 Klassifikation möglich ist bzw. ob sich zwischen den unterschiedlichen Gliom-Subgruppen signifikante Unterschiede zeigen lassen.

Dabei wurden in einem ersten Schritt MRT-Bilder aus der Routinemessung verwendet. In einem zweiten Schritt, entweder im Rahmen der Routinediagnostik oder als zusätzliche Bildgebung, wurden diffusionsgewichtete Bilder mit deutlich höheren b-Werten realisiert.

Einige Studien der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen konnten bereits an 50 Tumorpatienten zeigen, dass durch das sog. diffusion kurtosis imaging eine Aussage im MRT-Bild, sowohl über das Tumorgrading, als auch über das Langzeitüberleben der Patienten im Krankheitsverlauf getroffen werden kann (45, 46, 51). Leider sind die für das diffusion kurtosis imaging verwendeten Sequenzen und auch das post-processing relativ zeitintensiv.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, an diese Vorarbeiten anzuknüpfen, das vorbeschriebene Verfahren zu validieren und zu untersuchen, ob eine Verbesserung der Technik bei gleichzeitiger Vereinfachung der Auswertung durch höhere b-Werte zu erreichen ist.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit ein prä-interventionelles Grading der Gliome im diffusionsgewichteten MRT-Bild bei unterschiedlichen b-Werten mit bestimmten Analysetechniken (mean kurtosis, mean diffusivity, apparent diffusion coefficient) nach der neuen Einteilung der WHO auf Basis der molekularen Marker IDH1/2, ATRX und 1p/19q möglich ist (29, 30).

## **2. Material und Methoden**

Alle verwendeten Daten wurden in einer nicht-randomisierten, single-center Studie erhoben, welche in der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt wurde. Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Universität Tübingen lag vor. Alle Patienten wurden vor den Messungen mündlich und schriftlich über die Möglichkeit des Verwendens ihrer Daten im Rahmen der medizinischen Forschung aufgeklärt und gaben sowohl mündlich als auch schriftlich Ihre Zustimmung. Über zusätzlich zu Routinemessung durchgeführten Sequenzen im Rahmen einer MRT-Untersuchung wurden die Patienten aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis. Sie wurden ebenfalls darüber informiert, dass ein Widerruf Ihres Einverständnisses jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich ist.

### **2.1 Patientenauswahl**

In die retrospektive Auswertung wurden 130 Patienten eingeschlossen, bei welchen der klinische und durch eine Bildgebung des Schädels erhärtete Verdacht auf einen hirneigenen Tumor glialer Herkunft bestand.

Alle ausgewählten Patienten erhielten eine prä-operative bzw. prä-biopsische MRT-Bildgebung des Schädels zwischen Oktober 2012 und September 2017.

Alle Patienten wurden innerhalb von 2 Wochen nach dem MRT-Scan operativ versorgt bzw. biopsiert. Keiner der Patienten erhielt eine Steroid-Therapie zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung.

Die Gesamtstudie umfasste nur Patienten, für welche bei Verdacht auf einen glialen Tumor eine prä-interventionelle MRT-Bildgebung inklusive diffusionsgewichteter Sequenzen durchgeführt wurde.

Von den untersuchten Patientinnen und Patienten konnten insgesamt 97 in die Auswertung miteingeschlossen werden. Die verbleibenden 33 Patienten wurden entweder auf Grund der schlechten Bildqualität (Bewegungsartefakte und/oder vorzeitiger Abbruch der MRT-Untersuchung) oder wegen fehlender

histopathologischer Befunde, Infektionen, Gliose oder sehr kleinem Tumorvolumen aus der Studie ausgeschlossen.

## **2.2 Histologische Klassifikation**

Die Gewebeproben der 97 in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Patienten wurden alle post-interventionell durch das Institut für Neuropathologie der Universitätsklinik Tübingen untersucht. Dabei erfolgte sowohl eine konventionelle lichtmikroskopische Beurteilung der klassischen in Paraffin eingebetteten histologischen Präparate als auch eine immunhistochemische Aufarbeitung zur Bestimmung der genetischen Tumormerkmale im Rahmen der WHO 2016 Klassifizierung.

Es erfolgte eine klassische lichtmikroskopische Untersuchung der resezierten Tumoranteile oder der bioptisch gesicherten Gewebeproben durch einen Facharzt für Neuropathologie.

Zusätzlich wurden die molekularen Marker IDH1/2-Mutation, ATRX-loss und 1p/19q-codeletion erfasst.

Die Ergebnisse der neuropathologischen Untersuchung wurden dem abschließenden neuropathologischen Befund entnommen, welcher über des Patientenverwaltungssystem der Klinik zur Verfügung gestellt wurde.

Alle Tumorarten wurden anschließend, wie von der International Society of Neuropathology vorgeschlagen, in drei Untergruppen eingeteilt (astrozytische Tumore mit IDH1/2-Wildtyp, astrozytische Tumore mit IDH1/2-Mutation, sowie Oligodendrogliome) (30).

Dabei wurden Tumore, die einen IDH1/2-Wildtyp aufweisen, als aggressivste Art, also als Glioblastome, klassifiziert.

Tumore mit einer vorliegenden IDH-Mutation und einem ATRX-Verlust wurden als Astrozytome eingeordnet. Die Tumoren, bei welchem eine 1p/19q-Co-Deletion nachgewiesen werden konnte, wurden in die Kategorie der Oligodendrogliome eingruppiert.



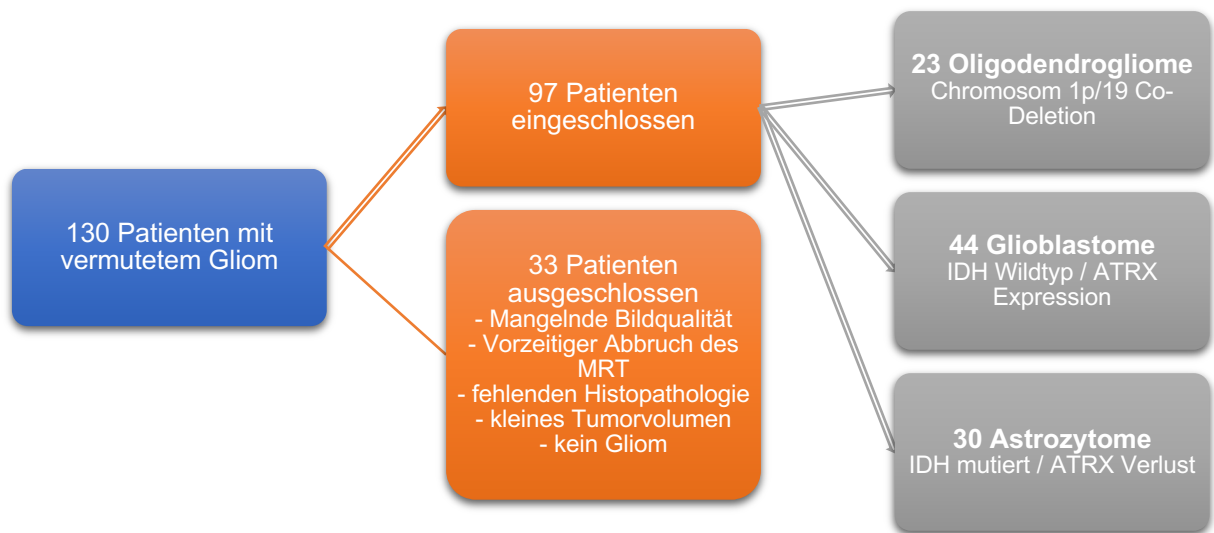


Abb. 1: Zuteilung der Patientinnen und Patienten in die Subgruppen.

Insgesamt konnten die 97 eingeschlossenen Patienten wie folgt in die Subgruppen klassifiziert werden:

30 Astrozytome, 44 Glioblastome und 23 Oligodendrogliome erfasst. (siehe auch Tabelle 1)

<b>Tumorentität</b>	<b>Anzahl Patienten</b>
Oligodendrogliome (1p/19q Co-Deletion)	23
Glioblastome (IDH Wildtyp / ATRX Expression)	44
Astrozytome (IDH mutiert / ATRX Verlust)	30

Tab. 1: Verteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten in die drei Tumorentitäten nach histologischer/immunhistochemischer Diagnose.

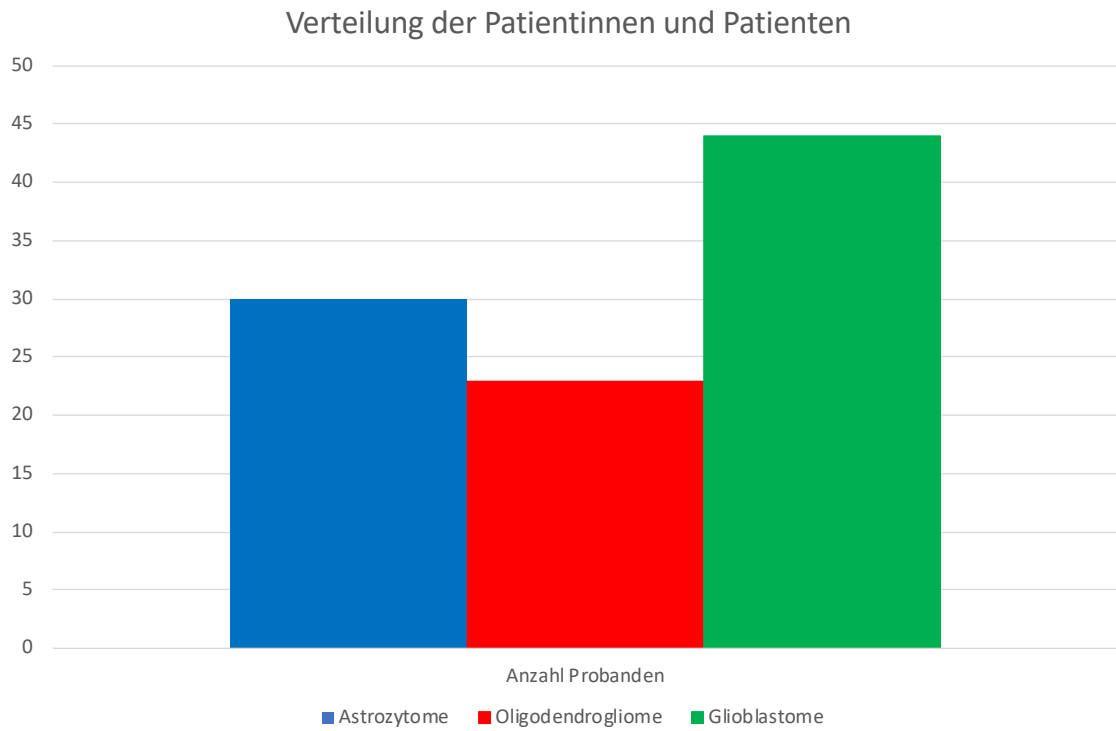


Abb. 2: Graphische Darstellung der Verteilung der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf die drei Tumorsubgruppen nach integriertem Diagnoseschema (siehe auch Tabelle 1).

## **2.3 Einführung in ADC, DKI und MD**

Die diffusionsgewichtete Bildgebung ist ein Verfahren in der MRT-Bildgebung, welches den Grad der Einschränkung der freien Beweglichkeit von Wassermolekülen in unterschiedlichen Gewebearten abbildet.

Die Diffusion, also die Veränderung der Position von Molekülen im Raum, auch Brownsche Molekularbewegung genannt, ist für Wassermoleküle bei gleichbleibender Temperatur konstant. Jedoch wird die freie Diffusion im menschlichen Körper durch mikro-anatomische Strukturen, wie Zellmembranen oder veränderte Zusammensetzung des Zellplasmas behindert (52).

Dies führt dazu, dass in verschiedenen zellulären Strukturen, wie zum Beispiel innerhalb des menschlichen Gehirns, die Brownsche Molekularbewegung in unterschiedlichen Gewebearten unterschiedlich stark eingeschränkt ist.

Dabei ist die Beweglichkeit der Wassermoleküle häufig nicht in jeder Raumrichtung gleich stark eingeschränkt. So ist diese zum Beispiel im Verlauf von nervalen Strukturen aufgrund der gleichförmigen Orientierung einer Vielzahl von Zellmembranen deutlich weniger eingeschränkt, als quer zur Verlaufsrichtung eines Nervenstrangs (52).

Die diffusionsgewichtete Bildgebung hat in den vergangenen Jahren als ergänzende Sequenz Einzug in die Diagnostik vieler Erkrankungen, wie zum Beispiel des ischämischen Schlaganfalls, der Multiplen Sklerose und in die Evaluation von intrakraniellen Raumforderungen gefunden (53).

Heute gehört sie zu den Standardsequenzen fast jeder MRT-Bildgebung des Schädels und ist aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken.

### **2.3.1 Apparent Diffusion Coefficient (ADC)**

Die bereits oben beschriebene richtungsabhängige und von der freien Diffusion abweichende Beweglichkeit der Wassermoleküle wird auch als scheinbare Diffusion bezeichnet (52).

Der im MRT gemessene scheinbare Diffusionskoeffizient (Apparent Diffusion Coefficient) beschreibt dabei die durchschnittliche Beweglichkeit von Wassermolekülen innerhalb eines Voxels (54, 55).

Für das gemessene MRT-Signal gilt folgendes (56):

$$S(b) = S_0 e^{-bD}$$

Somit wird das gemessene Signal (S) sowohl vom Diffusionskoeffizient des untersuchten Gewebes (D), als auch vom verwendeten b-Wert beeinflusst.

Der b-Wert ist dabei von mehreren Parametern (Gradientendauer, Gradientenstärke, Diffusionszeit, gyromagnetisches Verhältnis) abhängig und kann bei Festlegung der Untersuchungssequenzen am MR-Tomographen eingestellt werden (56).

Zur Bestimmung des Diffusionskoeffizienten D des betrachteten Gewebes sind zwei Messungen mit unterschiedlichen b-Werten nötig (56).

Im Anschluss lässt sich, nachdem die Berechnung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten nach obiger Formel für jedes Voxel separat durchgeführt wurden, eine ADC-map, welche alle gemessenen Voxel umfasst, erstellen (57, 58).

Für unterschiedliche Gewebearten wurden dabei unterschiedliche Normwerte des scheinbaren Diffusionskoeffizienten ADC beschrieben.

Einige Beispiel-Werte für verschiedene anatomische Strukturen aus der neuroradiologischen Bildgebung ( $10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) (59):

- Weiße Substanz: 670-800
- Graue Substanz: 700-850
- Liquor: 3000-3400

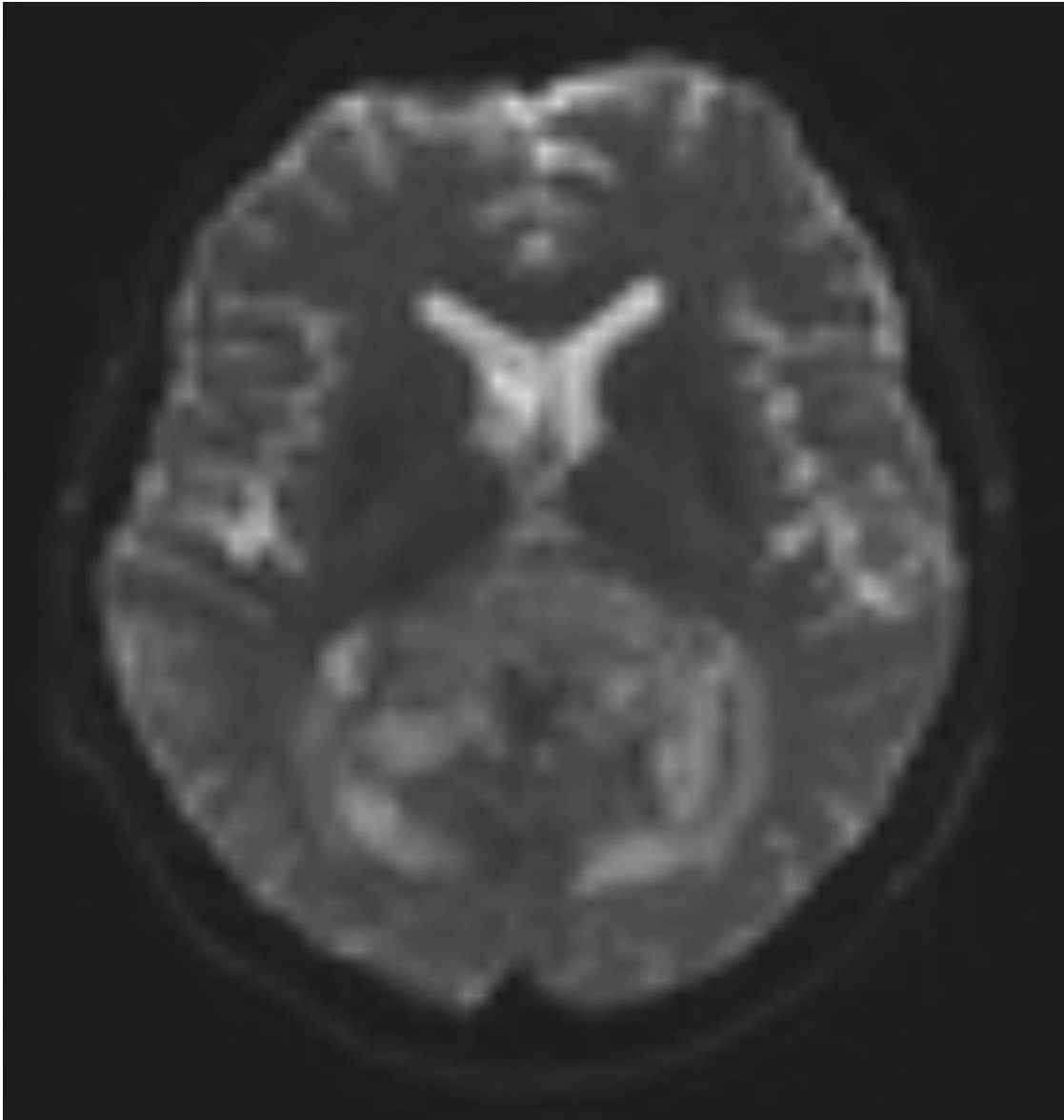


Abb. 3: Beispiel einer ADC-map eines Glioblastoms berechnet aus den diffusionsgewichteten Messungen mit den b-Werten  $500 \text{ s/mm}^2$  und  $2500 \text{ s/mm}^2$ .

### **2.3.2 Diffusion Kurtosis Imaging (DKI)**

Die Diffusions-Kurtosis-Bildgebung stellt die Diffusion unter Annahme einer nicht-monoexponentiellen Signalabschwächung des MR-Signals dar (60, 61).

Für die freie Diffusion wird die Wahrscheinlichkeit der Verteilung von Wassermolekülen im Raum nach einer gewissen Zeit als Gauß-Verteilung angenommen (62).

Dies ist jedoch im gemessenen menschlichen Gewebe, wie zum Beispiel dem Gehirn, nicht der Fall, da die Beweglichkeit der Wassermoleküle durch Zelldichte,

sowie die Intaktheit der Zellmembranen, z.B. der Axone von Nervenfasern, auch innerhalb eines gemessenen Voxels eingeschränkt wird (63).

Während die Brownsche Molekularbewegung in homogenen Medien, wie z.B. Wasser, als Gauß-Verteilung angenommen werden kann, so trifft das für heterogene Medien nicht zu, da die Beweglichkeit in verschiedenen Raumrichtungen unterschiedlich stark eingeschränkt ist (61).

Somit entspricht auch der gemessene Signalabfall in der diffusionsgewichteten Bildgebung keinem monoexponentiellen Verlauf (60).

Die Kurtosis ist nun ein dimensionsloses Maß dafür, welches durch ein mathematisches Fitting die Abweichung des Signalabfalls von einem monoexponentiellen Verlauf beschreibt (64).

Das Ausmaß der Abweichung von einer Normalverteilung ist dabei durch die Komplexität bzw. Heterogenität des untersuchten Gewebes bestimmt (61).

Für die Berechnung der Kurtosis werden mehrere Messungen bei relativ hohen  $b$ -Werten (z.B.  $b=2000 \text{ s/mm}^2$  oder höher) benötigt (62).

### **2.3.3 Mean Diffusivity (MD)**

Die Mean Diffusivity beschreibt die richtungsunabhängige Diffusion innerhalb eines Voxels, diese ist ebenfalls von den oben genannten Einflussfaktoren abhängig und daher ebenfalls nicht als freie Diffusion zu betrachten.

Bei der Berechnung der MD wird die Tatsache berücksichtigt, dass die Diffusion selbst innerhalb eines Voxels in die drei Raumrichtungen unterschiedlich stark eingeschränkt sein kann, also auch die Diffusion in einem Voxel nicht in jede Richtung gleich ist.

Dies ist, wie oben beschrieben, zum Beispiel der Fall, wenn ein Nervenstrang durch das betrachtete Voxel zieht.

Der Mittelwert der Eigenwerte der drei Diffusionsvektoren beschreibt dabei die sog. mittlere Diffusivität oder MD.

## **2.3 MRT-Bildgebung**

Alle MRT-Untersuchungen wurden an einem 3.0 Tesla MRT-Scanner (Biograph mMR oder Prisma Fit, Siemens Healthineers, Erlangen) durchgeführt.

Eine transversale 2D-codierte T2-FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) Sequenz (TR/TE, 9000/87 ms; Inversionszeit, 2500 ms; Schichtdicke, 3mm), eine T2-gewichtete 2D-codierte FSE (fast spin-echo) Sequenz in sagittaler und coronarer Orientierung (TR/TE 5000/90 ms; Schichtanzahl, 32; Schichtdicke, 3 mm) und eine sagittale 3D-codierte MPRAGE (isotropic magnetization prepared rapid acquisition gradient echo) Sequenz (TR/TE, 1900/2.4 ms; TI, 900 ms; Schichtanzahl, 124; Schichtdicke, 1 mm). Die 3D-codierte MPRAGE Sequenz wurde jeweils vor und nach Kontrastmittelgabe (0,1 ml/Kilogramm Körpergewicht Gadobutrol) als Teil des standardmäßig verwendeten MRT-Protokolls gemessen.

Die spin-echo echo-planare diffusionsgewichtete Bildgebung wurde mit b-Werten von 0, 500, 1000, 1500, 2000 und 2500 s/mm<sup>2</sup> durchgeführt. Für jeden dieser b-Werte wurden Messungen in 6 Raum-Richtungen durchgeführt. Weitere Bildparameter waren wie folgt:

TR 5900 ms; TE 95 ms; field of view 250x250 mm<sup>2</sup>; Matrix 128 x 128; Schichtanzahl 25; Schichtdicke 5mm; Bandbreite 965 Hz/pixel; parallele Bildgebung mit einem sensitivity encoding factor von 2 in der anteroposterioren Richtung; 2 Aufnahmen.

## **2.4 Bildnachbearbeitung der diffusionsgewichteten Bildgebung**

Alle gemessenen Raum-Richtungen der DWI-Sequenz wurden im Nachgang an die Messung gemittelt.

Es erfolgte im Anschluss das Berechnen von MRT-maps des scheinbaren Diffusionskoeffizienten ADC (apparent diffusion coefficient), welcher eine quantitative Analyse der Beweglichkeit von Wassermolekülen in unterschiedlichen Gewebearten ermöglicht (53, 55).

Meist werden zur Berechnung der ADC-maps zwei b-Werte herangezogen.

Vor allem bei niedrigeren b-Werten bis  $350 \text{ s/mm}^2$  wurden Verfälschungen der Ergebnisse durch Perfusions-Einfluss beschrieben (65, 66). Um diesen Perfusions-Einfluss zu vermeiden und die Ergebnisse untereinander vergleichen zu können, wurden zwei Berechnungen der ADC-maps vorgenommen.

Die Grundlage für die Berechnung der ADC-maps wurde somit sowohl mit ein b-Wert von  $500 \text{ s/mm}^2$  als auch mit einem b-Wert von  $0 \text{ s/mm}^2$  als Basiswert durchgeführt.

Fünf ADC-maps wurden unter Verwendung des b-Wertes von  $0 \text{ s/mm}^2$  als Basiswert und jeweils einem weiteren b-Wert ( $B_{0/500\text{ADC}}$ ,  $B_{0/1000\text{ADC}}$ ,  $B_{0/1500\text{ADC}}$ ,  $B_{0/2000\text{ADC}}$ ,  $B_{0/2500\text{ADC}}$ ) berechnet ( $B_0\text{ADC-maps}$ ).

Vier weitere ADC-maps wurden mit einem b-Wert von  $500 \text{ s/mm}^2$  ( $B_{500/1000\text{ADC}}$ ,  $B_{500/1500\text{ADC}}$ ,  $B_{500/2000\text{ADC}}$ ,  $B_{500/2500\text{ADC}}$ ) als Basiswert berechnet ( $B_{500}\text{ADC-maps}$ ).

Zusätzlich wurden AKC (apparent kurtosis coefficient)- und MD (mean diffusivity)-maps erstellt, bei welchen alle 6 Raum-Richtungen gemittelt wurden ( $\text{AKC}_0$  und  $\text{MD}_0$ ).

Für die Berechnung der AKC- und MD-maps wurden jeweils alle gemessenen b-Werte verwendet (4, 45, 46, 51).

Für jeweils eine weitere Berechnung einer zweiten AKC- und MD-map wurde der b-Wert von  $0 \text{ s/mm}^2$  nicht berücksichtigt, sondern lediglich die b-Werte ab  $500 \text{ s/mm}^2$ , um auch hier mögliche Perfusionsartefakte auszuschließen, wie dies zuvor schon bei der Berechnung der ADC-maps geschehen war ( $\text{AKC}_{500}$  und  $\text{MD}_{500}$ ) (44).

Alle Berechnungen der verschiedenen Diffusions-maps wurden mit hausinterner Matlab-Software (Natick, Massachusetts, USA) auf einer Linux-Workstation durchgeführt (44).



Insgesamt standen folglich neun verschiedene ADC-maps, zwei AKC- und zwei MD-maps zur Verfügung und wurden ausgewertet.

## **2.4 Delineation der Tumervolumina**

Die Tumervolumen (Volumes of interest (VOI)) wurden von einem erfahrenen Facharzt der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie der Universitätsklinik Tübingen mit über sieben Jahren Erfahrung in der Beurteilung von neuroradiologischer Bildgebung, auf Grundlage von Signalvariation im T2-FLAIR Bild und von Kontrastmittelaufnahme in den durch Kontrastmittelgabe angehobenen MRT-Sequenzen, eingezeichnet. Dabei wurden die Tumoren als möglichst komplette Entität auf allen Schichten, auf denen sie sichtbar waren, erfasst, um ein möglichst realistisches Bild des gesamten Tumors zu erhalten. Somit wurden alle auf dem gesamten MRT des Kopfes sichtbaren Tumorvoxels in die Auswertung miteingeschlossen.

Tumornekrose und das umgebende Ödem wurden nicht markiert und somit auch für die Auswertung nicht berücksichtigt. (siehe Abbildung 4)

Anschließend wurden die in der T2-FLAIR-Sequenz eingezeichneten Tumorregionen auf die diffusionsgewichteten Bilder übertragen, welche zuvor auf die Matrix der FLAIR-Bildgebung angepasst worden waren. (siehe Abbildung 5)

Die Intensität der Voxel of Interest (VOIs) jeder einzelnen Schnittebene und somit zusammenfassend der gesamten Region of Interest (ROI), welche sich über mehrere Schnittebenen verteilte, wurde für jeden Patienten extrahiert und für die statistische Auswertung verwendet.

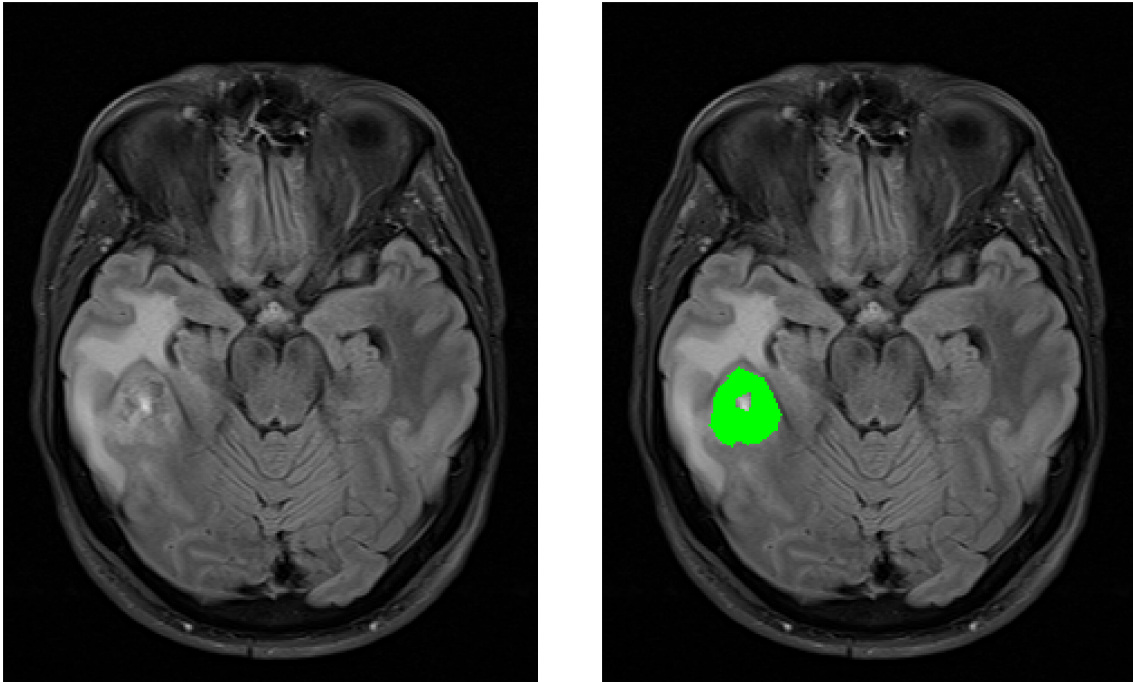


Abb. 4: FLAIR Bild eines Patienten mit histopathologisch bestätigtem Glioblastom und eingezeichneter Tumorregion auf einer exemplarischen Schicht der FLAIR.

Sowohl Mittelwerte als auch Standard-Abweichungen wurden für jede Tumorregion in den ADC-, AKC- und MD-maps berechnet.

Das Einzeichnen, Übertragung der Tumorregionen auf die Diffusions-maps und die Berechnung der unterschiedlichen maps erfolgte ebenfalls mit hauseigener Matlab-Software (44, 46).

Zusätzlich wurde eine Referenzregion in der gesunden weißen Substanz des Patienten markiert und auf gleiche Art und Weise ausgewertet, um artifiziellen Einfluss auf die Bildqualität auszuschließen.

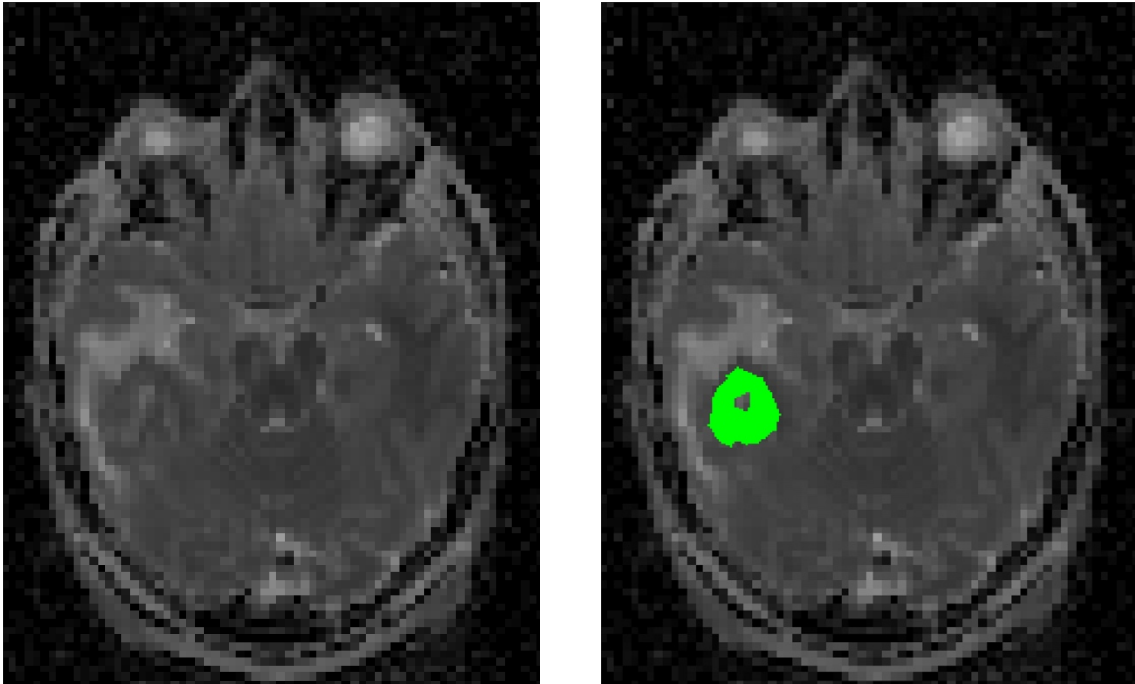


Abb. 5: Diffusionsgewichtetes MRT-Bild, welches auf die Matrix der FLAIR-Bildgebung angepasst wurde, sowie diffusionsgewichtetes Bild mit übertragener Tumorregion.

## **2.5 Statistische Auswertung**

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Unterstützung des Institutes für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universitätsklinik Tübingen.

Die statistische Auswertung wurde mit Software SPSS Statistics (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Alle Variablen der Tumorregionen der 97 Gliom-Patienten und der drei diagnostischen Subgruppen wurden mit einer one-way ANOVA mit post-hoc Games-Howell Korrektur verglichen.

Die vorliegenden Box-plots wurden mit der Software JMP 12 (SAS Institute, Cary, NC, USA) erstellt.

Weitere Graphiken, welche die statistischen Auswertungen veranschaulichen wurden mit Microsoft Office (Microsoft, Seattle, WA, USA) erstellt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Qualität der DWI- und DKI-Messungen

Als erster Schritt der Auswertung wurde die Bildqualität der gemessenen MRT-Bilder und dabei insbesondere der diffusionsgewichteten Sequenzen, betrachtet. Bei mangelnder Bildqualität, vor allem durch Bewegungsartefakte, abgebrochene MRT-Untersuchungen, zu kleines Tumervolumen oder vorhandener Gliose erfolgte ein Ausschluss der Patientinnen und Patienten aus der Studie.

Bei ausreichend guter Bildqualität (siehe Abbildung 6) wurden die Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingeschlossen.

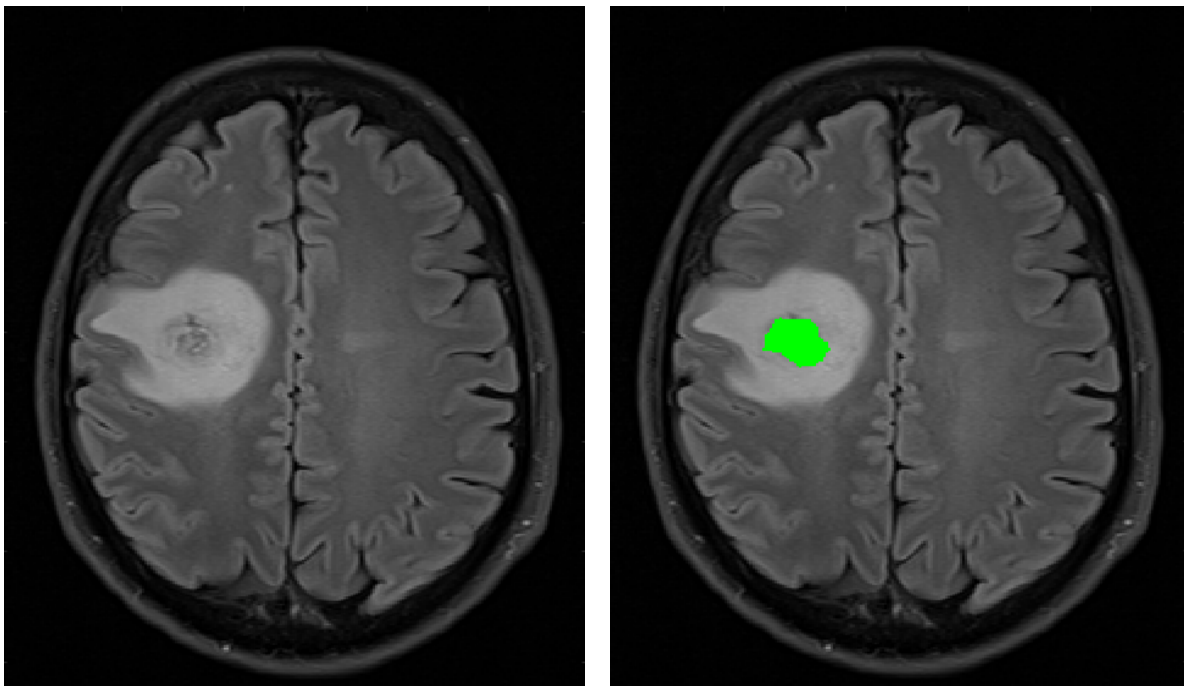


Abb. 6: Links: FLAIR-Aufnahme eines Glioblastoms in guter Qualität, ohne Bewegungsartefakte. Rechts: mit eingezeichneter Tumorregion. Diese Einzeichnung erfolgte auf jeder Schicht, auf welcher der Tumor sichtbar war.

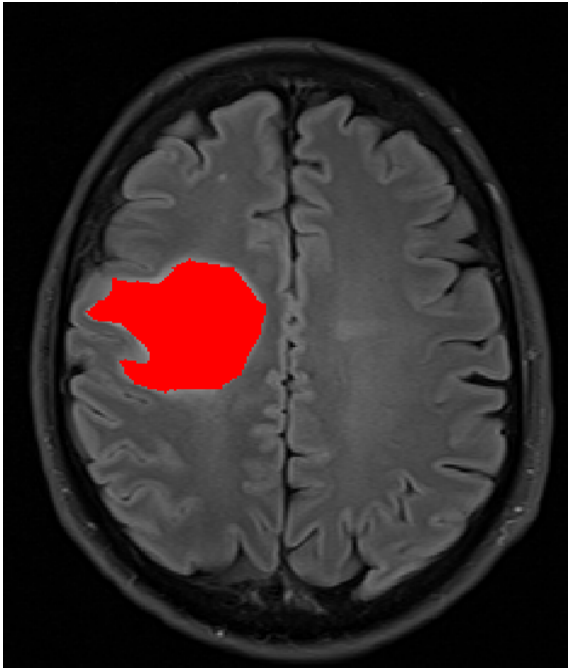


Abb. 7: FLAIR-Aufnahme desselben Patienten wie in Abbildung 6. Nun mit zusätzlich markiertem Umgebungsoedem, welches nicht in die Auswertung eingeschlossen wurde.

Bei sehr kleinem Tumolvolumen oder Infektionszeichen in der MRT-Bildgebung wurden die Patientinnen und Patienten vom einzeichnenden Neuroradiologen ebenfalls aus der Auswertung ausgeschlossen.

Insgesamt konnten somit von den 130 gemessenen Patientinnen und Patienten schlussendlich 97 in die Studie eingeschlossen und ausgewertet werden.

Für die Auswertung wurde im Rahmen der vorgelegten Dissertation zunächst die fünf  $B_0$ ADC-maps, sowie die vier  $B_{500}$ ADC-maps betrachtet.

Im Anschluss wurden die AKC-maps und die MD-maps ausgewertet. Schlussendlich wurden die verschiedenen Maps miteinander verglichen. Dabei wurde ein besonderer Fokus auf die Entwicklung der Signifikanzniveaus bei höheren b-Werten, sowie die Überlappungsbereiche zwischen den drei Tumorsubgruppen gelegt.

### 3.1 ADC-maps

In der Auswertung der durchschnittlichen ADC-Werte (meanADC oder mADC) der verschiedenen Tumorentitäten ergaben sich deutliche und statistisch signifikante Unterschiede zwischen den drei diagnostischen Gruppen (Oligodendrogliome, Astrozytome – IDH1/2 mutiert und Glioblastomen – IDH wildtyp). (Siehe Tabellen 2 und 3).

Der mittlere ADC-Wert der Astrozytome, welche eine IDH1/2-Mutation aufwiesen, präsentierte sich signifikant höher, als der von Oligodendrogliomen ( $p < 0,001$ ). Die durchschnittlichen ADC-Werte der Oligodendrogliome waren ebenfalls signifikant höher als die der Glioblastome ( $p < 0,0001$ ). Diese Effekte konnten bei allen gemessenen b-Werten, also auf Grundlage aller berechneten ADC-maps, festgestellt werden.

Trotzdem unterschied sich die Deutlichkeit der Ergebnisse je nachdem, welche b-Werte zur Berechnung der ADC-maps herangezogen worden waren.

Generell zeigte sich, dass höhere b-Werte ein höheres Level an Signifikanz in der Unterscheidung der drei Subgruppen ermöglichten, obwohl das Signal-zu-Rauschen Verhältnis erwartungsgemäß bei höheren b-Werten kleiner ausfiel, als bei niedrigeren b-Werten.

Dies war meist darauf zurückzuführen, dass die Mittelwerte der einzelnen gemessenen Patientinnen und Patienten bei höheren b-Werten kleinere Standardabweichungen und Konfidenzintervalle aufwiesen und somit die Überlappungsbereiche kleiner wurden und die signifikanten Unterschiede größer.

Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass diejenigen ADC-maps, welche den b-Wert von  $500 \text{ s/mm}^2$  und einen höheren b-Wert zur Berechnung heranzogen, ebenfalls zu besseren Ergebnissen führten.



### 3.1.1 B<sub>0</sub>ADC-maps

In den B<sub>0</sub>ADC-maps zeigten sich für die unterschiedlichen hohen b-Werte unterschiedliche meanADC-Werte. So waren in der Gruppe der Astrozytome bei 500 s/mm<sup>2</sup> mittlere ADC-Werte über die gesamten Tumervolumina, also als Mittelwert aller markierten Voxel auf allen Schnittebenen, auf denen sich der Tumor darstellen ließ, von  $1,59 \pm 0,26 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s gemessen worden.

Bei 2500 s/mm<sup>2</sup> konnte noch ein durchschnittlicher ADC von  $1,18 \pm 0,22 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s gemessen werden.

Ähnliche Trends konnten für die Gruppe der Oligodendrogliome, sowie der Glioblastome beobachtet werden. Hier war eine Abnahme von  $1,42 \pm 0,27 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s auf  $1,01 \pm 0,12 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s bei den Oligodendrogliomen und von  $1,19 \pm 0,2 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s auf  $0,84 \pm 0,14 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s zu beobachten. (siehe Tabelle 2)

	<b>B<sub>0</sub>/500ADC</b>	<b>B<sub>0</sub>/1000ADC</b>	<b>B<sub>0</sub>/1500ADC</b>	<b>B<sub>0</sub>/2000ADC</b>	<b>B<sub>0</sub>/2500ADC</b>
<b>Astro</b>	1,59 ± 0,26	1,5 ± 0,27	1,4 ± 0,26	1,29 ± 0,24	1,18 ± 0,22
<b>Oligo</b>	1,42 ± 0,27	1,32 ± 0,23	1,21 ± 0,19	1,11 ± 0,15	1,01 ± 0,12
<b>GBM</b>	1,19 ± 0,2	1,09 ± 0,19	1,00 ± 0,18	0,92 ± 0,16	0,84 ± 0,14
<b>Astro-GBM</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<b>GBM-Oligos</b>	0,002	<0,001	0,0001	<0,0001	<0,0001
<b>Astro-Oligo</b>	0,08	0,03	0,01	0,005	0,003

Tab. 2: Durchschnittliche ADC-Werte und Standardabweichungen in den B<sub>0</sub>ADC-maps für die jeweiligen Tumorregionen und statistische Unterscheidungen (p-Werte) in den jeweiligen 3 Subgruppen (ADC in 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s).

Die Verteilung der Werte ist zur besseren Veranschaulichung in Abbildung 8 graphisch dargestellt. Der Unterschied zwischen den drei Tumorsubgruppen bei

der Verwendung höherer b-Werte wird hierbei kleiner. Der Abfall der ADC-Werte erfolgt gleichförmig für alle drei Tumorsubgruppen.

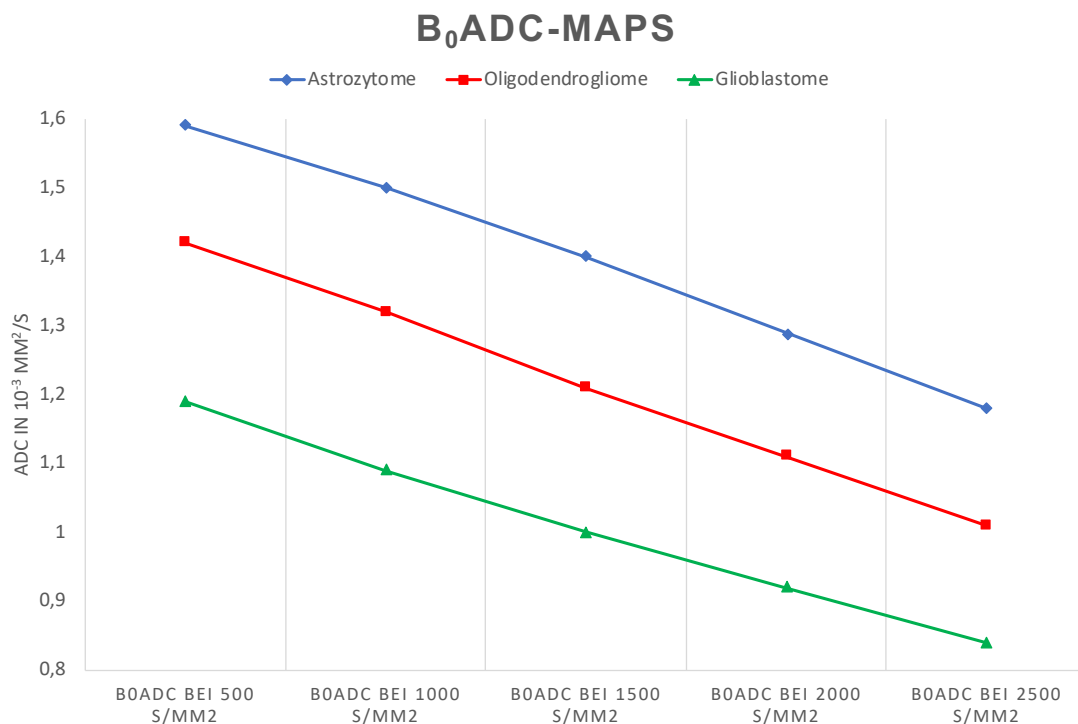


Abb. 8: Graphische Darstellung der Veränderungen der Mittelwerte der drei Tumorsubgruppen bei der Verwendung verschiedener b-Werte zur Berechnung der B<sub>0</sub>ADC-map. (siehe auch Tabelle 2)

In den Mittelwerten zeigte sich folglich bereits ein Unterschied zwischen den drei Tumorgruppen, sowie eine vergleichbare Entwicklung der Mittelwerte bei ansteigenden b-Werten.

Von besonderer klinischer Relevanz war die Frage nach Überlappungen der Bereiche der Standardabweichungen.

Betrachtet man neben dem Verlauf der Mittelwerte zusätzlich den Verlauf der Konfidenzintervalle und Standardabweichungen, um eine validere Aussage über die Möglichkeiten einer Auftrennung in die drei Tumorsubgruppen zu erhalten, ergab sich, dass die Überlappungsbereiche der Standardabweichungen bei steigenden b-Werten kleiner wurden und daraus ein höheres Signifikanzniveau

der Unterschiede zwischen Astrozytomen, Oligodendrogliomen und Glioblastomen resultiert. (siehe Tabelle 2)

Die Grenzen der Standardabweichungen wurden dabei zusätzlich in der jeweiligen Farbe der Tumorgruppe in Abbildung 9 eingetragen.

Diese Darstellung verdeutlicht, dass mit höheren b-Werten vor allem die Standardabweichungen kleiner werden und somit ein höheres Signifikanzniveau der Unterschiede erreicht werden kann.

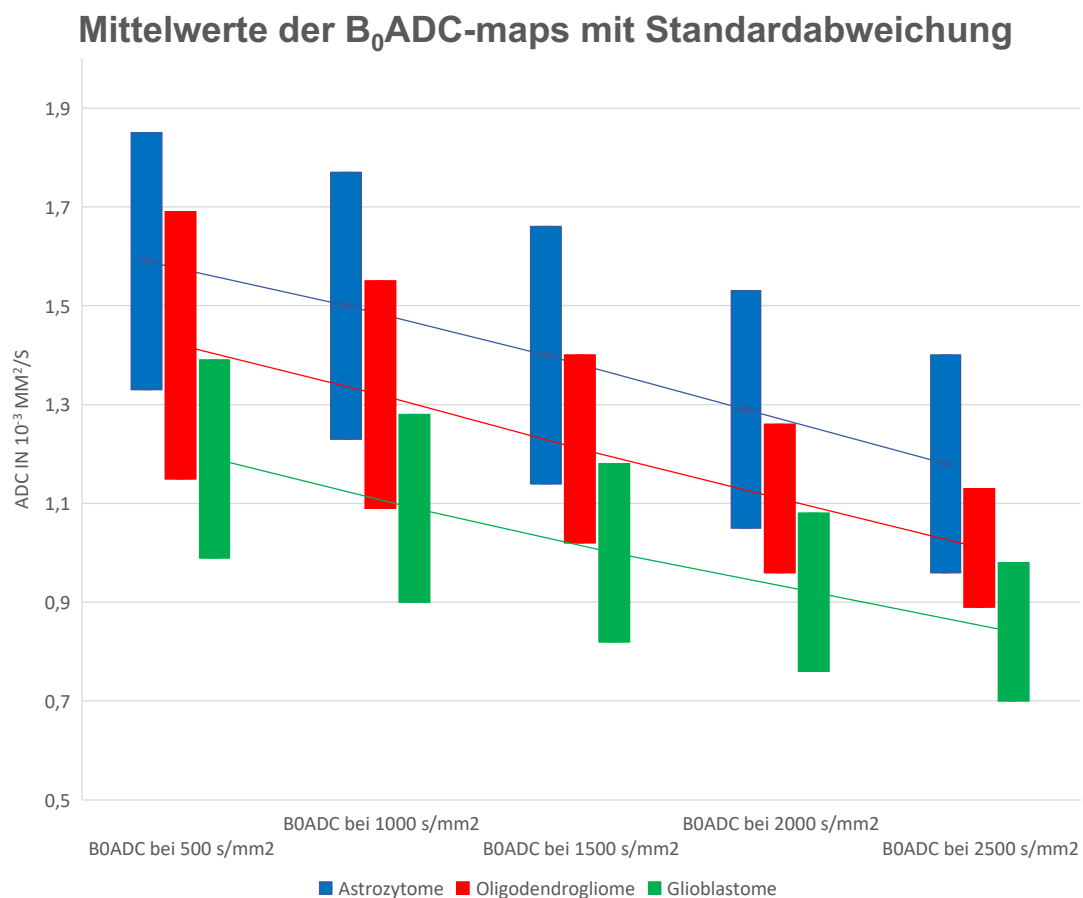


Abb. 9: Mittelwerte der  $B_0$ ADC-maps im Verlauf der ansteigenden b-Werte inklusive der Standardabweichungen und deren Verlauf bei ansteigenden b-Werten.

Während zum Beispiel die Obergrenze der Standardabweichung der Gruppe der Oligodendrogliome bei niedrigen b-Werten noch einen höheren mittleren ADC-Wert aufwies, als der Mittelwert der Gruppe der Astrozytome, so ist er bei hohen b-Werten niedriger.

Das gleiche Phänomen trat auch beim Vergleich der Oligodendrogliome mit den Glioblastomen auf (siehe Abbildung 9)

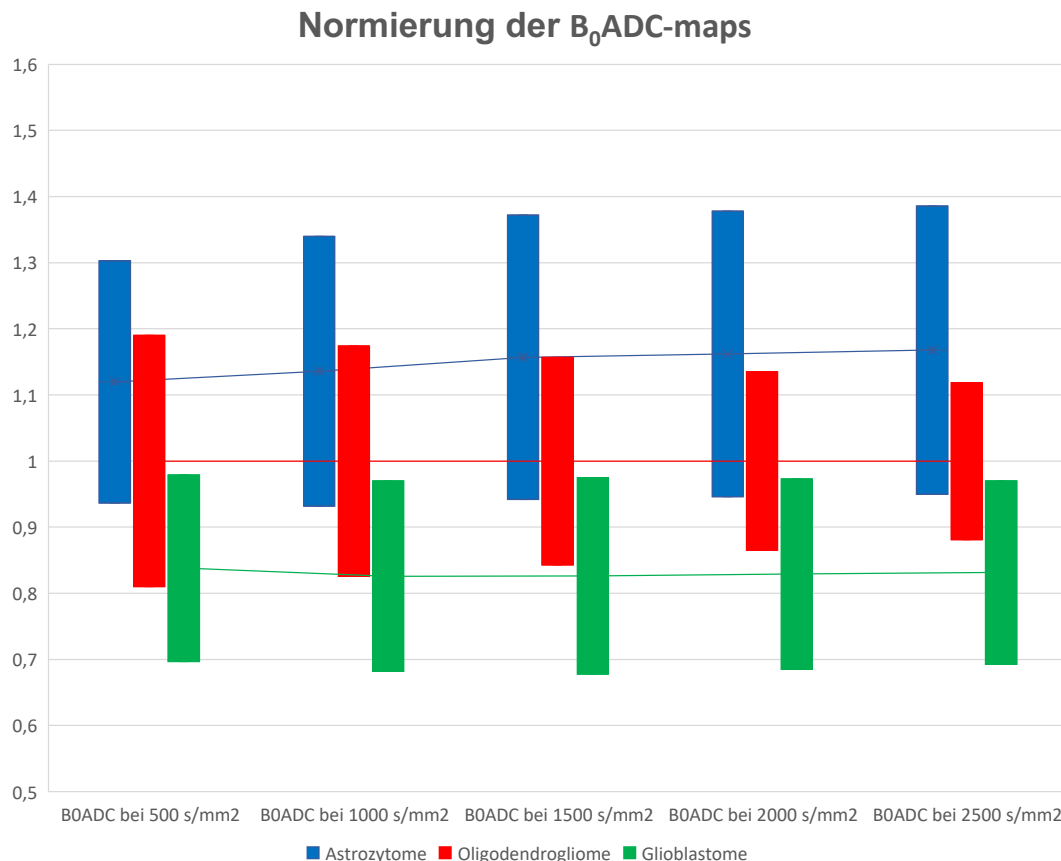


Abb. 10: Normierte Darstellung der Mittelwerte der  $B_0$ ADC-maps. Jeweils der Mittelwert der Oligodendrogliome wurde auf 1 normiert.

Betrachtet man darüber hinaus die normierte Darstellung des Verlaufs der ADC-Mittelwerte, so zeigt sich das Phänomen des Rückgangs der Überlappungsbereiche ebenfalls. Einen großen Anteil daran hat vor allem das Schrumpfen der Standardabweichung in der Gruppe der Oligodendrogliome bei höheren  $b$ -Werten. (siehe Abbildung 10).

Für die fünf  $B_0$ ADC-maps war eine Unterscheidung in die die drei Tumorarten am besten möglich, wenn der höchste  $b$ -Wert (2500 s/mm<sup>2</sup>) zur Berechnung der ADC-map herangezogen wurde. (Astrozytom-Glioblastom  $p < 0,0001$ ;

Astrozytom-Oligodendrogliom  $p < 0,001$ ; Oligodendrogliom-Glioblastom  $p < 0,0001$ ). (siehe Tabelle 2)

Jedoch führte auch die Verwendung von niedrigeren b-Werten (1000, 1500 und 2000 s/mm<sup>2</sup>) zu einem signifikanten Unterschied der drei Tumorentitäten. Lediglich die ADC-map, welche auf Basis der beiden niedrigsten b-Werte berechnet worden war, konnte zwischen den Gruppen der Astrozytome (IDH1/2 mutiert) und Oligodendrogliome keinen signifikanten Unterschied zeigen. (siehe Tabelle 2)

Das niedrigste Signifikanzniveau wurde dabei beim Vergleich von Astrozytomen und Oligodendrozytomen erreicht, das höchste bei der Unterscheidung von IDH-mutierten und IDH-wildtyp Gliomen, also von Astrozytomen und Glioblastomen. (siehe Tabelle 2)

### 3.1.2 B<sub>500</sub>ADC-maps

Für den Verlauf der mADC-Werte innerhalb der einzelnen Tumorentitäten ergaben die berechneten B<sub>500</sub>ADC-maps einen ähnlichen Verlauf wie bei den B<sub>0</sub>ADC-maps beschrieben. (siehe Tabelle 3)

So nahmen die gemessenen ADC-Werte bei ansteigenden b-Werten auch hier ab und die Konfidenzintervalle und Standardabweichungen wurden kleiner.

Bei einem b-Wert von 1000 s/mm<sup>2</sup> besaß die Gruppe der Astrozytome einen Mittelwert von  $1,41 \pm 0,28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , welcher bei Steigerung der b-Werte auf 2500 s/mm<sup>2</sup> auf  $1,07 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  sank.

Die beiden anderen Tumorgruppen zeigten ein vergleichbares Verhalten. Bei den Oligodendrogliomen sank der Mittelwert von  $1,21 \pm 0,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  auf  $0,91 \pm 0,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , bei den Glioblastomen von  $0,99 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  auf  $0,76 \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . (siehe Tabelle 3)

	<b>B<sub>0/500</sub>ADC</b>	<b>B<sub>0/1000</sub>ADC</b>	<b>B<sub>0/1500</sub>ADC</b>	<b>B<sub>0/2000</sub>ADC</b>
<b>Astro</b>	1,41 ± 0,28	1,31 ± 0,27	1,19 ± 0,24	1,07 ± 0,21
<b>Oligo</b>	1,21 ± 0,19	1,10 ± 0,15	1,00 ± 0,12	0,91 ± 0,10
<b>GBM</b>	0,99 ± 0,18	0,90 ± 0,17	0,83 ± 0,15	0,76 ± 0,13
<b>Astro-GBM</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<b>GBM-Oligo</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<b>Astro-Oligo</b>	0,01	0,003	0,002	0,001

Tab. 3: Durchschnittliche ADC-Werte und Standardabweichungen in den B<sub>0</sub>ADC-maps für die jeweiligen Tumorregionen und statistische Unterscheidungen (p-Werte) in den jeweiligen 3 Subgruppen (ADC in 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s).

Dieser Verlauf der Mittelwerte der drei Tumorentitäten bei Erhöhung der b-Werte ist in Abbildung 11 gesondert dargestellt. Es konnte die gleiche Tendenz gezeigt werden, wie bei den B<sub>0</sub>ADC-maps.

Ebenso fand sich zunächst eine gleichförmige Abnahme der ADC-Mittelwerte der drei Tumorgruppen bei steigenden b-Werten. Bei höheren b-Werten wurde auch hier der absolut kleinere Unterschied zwischen den drei Gruppen sichtbar.

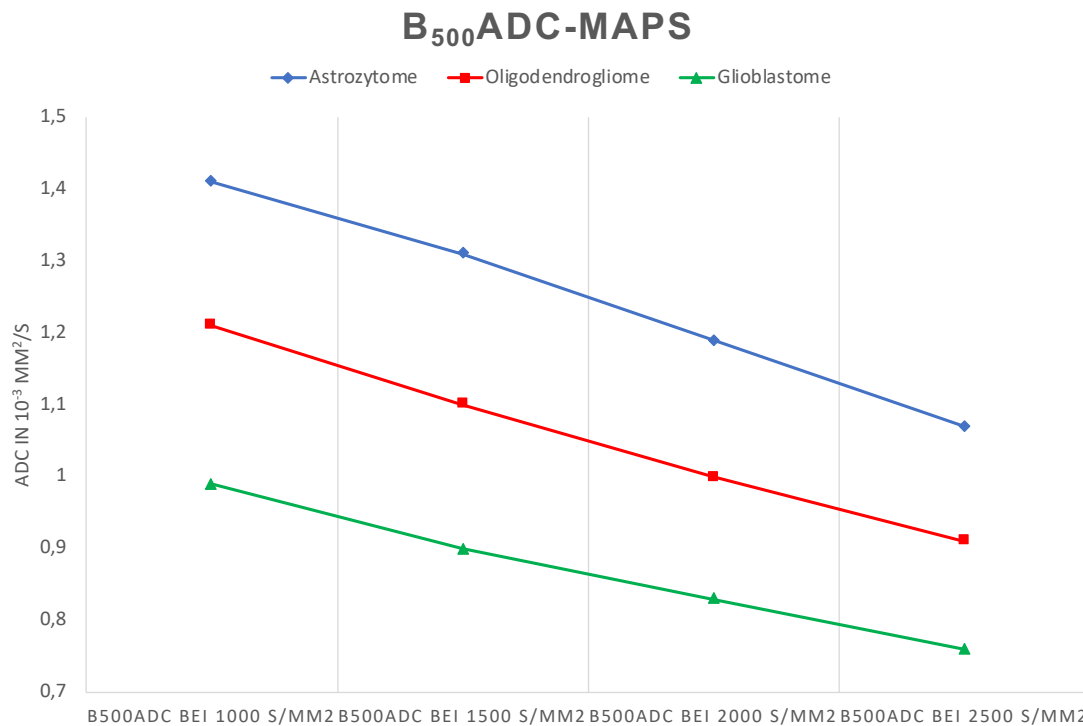


Abb. 11: Graphische Darstellung der Veränderungen der Mittelwerte der drei Tumorsubgruppen bei der Verwendung verschiedener b-Werte zur Berechnung der B<sub>500</sub>ADC-map. (siehe auch Tabelle 3)

Auch bei der Auswertung der B<sub>500</sub>ADC-map zeigte sich analog zu den B<sub>0</sub>ADC-maps, dass die Standardabweichungen selbst und auch deren Überlappungsbereiche bei höheren b-Werten kleiner wurden. (siehe Abbildung 12)

Dies führte auch bei Betrachtung der B<sub>500</sub>ADC-maps dazu, dass bei höheren b-Werten ein höheres Signifikanzniveaus beobachtet werden kann.

## Mittelwerte der $B_{500}$ ADC-maps mit Standardabweichung

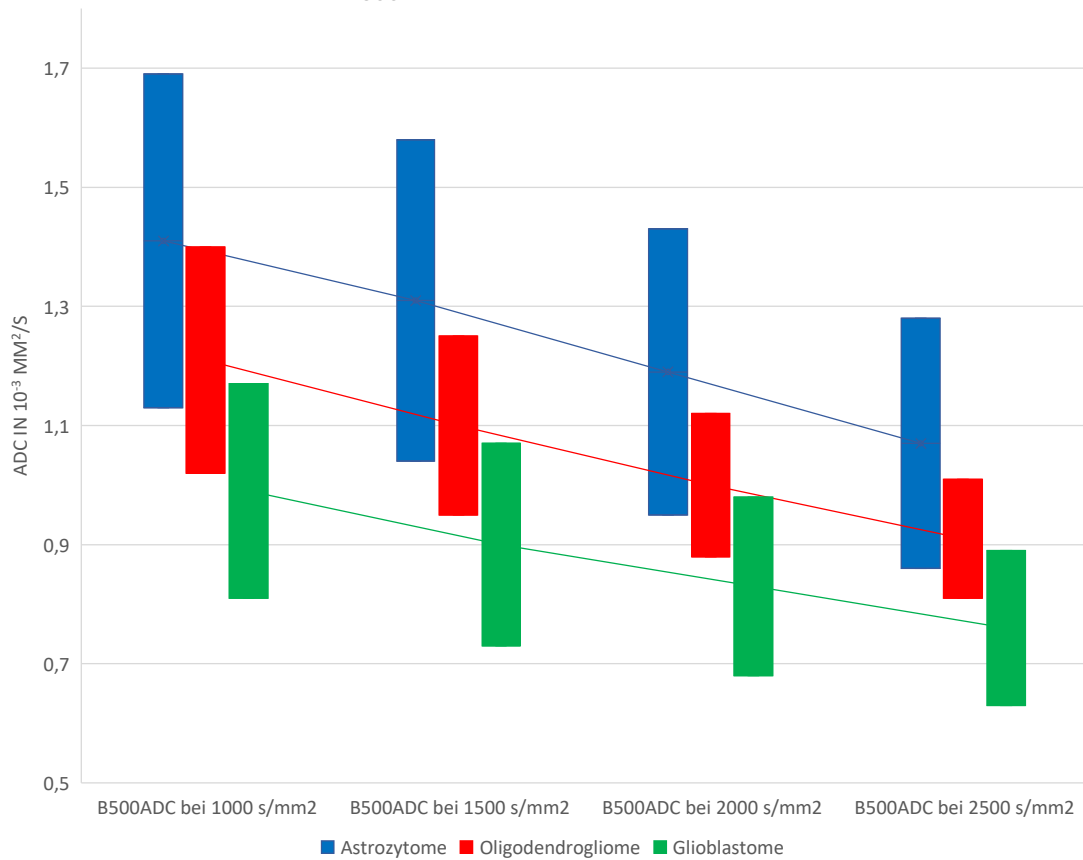


Abb. 12: Mittelwerte der  $B_{500}$ ADC-maps im Verlauf der ansteigenden b-Werte inklusive der Standardabweichungen und deren Verlauf bei ansteigenden b-Werten.

Die Verteilung der einzelnen Messwerte lässt sich in der Boxplot-Darstellung in Abbildung 13 anschaulich darstellen.

Dieses Boxplot zeigt für jeden gemessenen Patienten einen Datenpunkt an und enthält somit die Gesamtheit der erfassten Daten und nicht nur die in Tabelle 3 dargestellten Mittelwerte der Gesamtheit der jeweiligen Tumorsubgruppe. Dadurch wird sichtbar, dass sich zwar die Standardabweichungen der Astrozytom-Gruppe und der Glioblastom-Gruppe klar voneinander trennen lassen, die Ausreißer in beiden Gruppen jedoch überlappen.



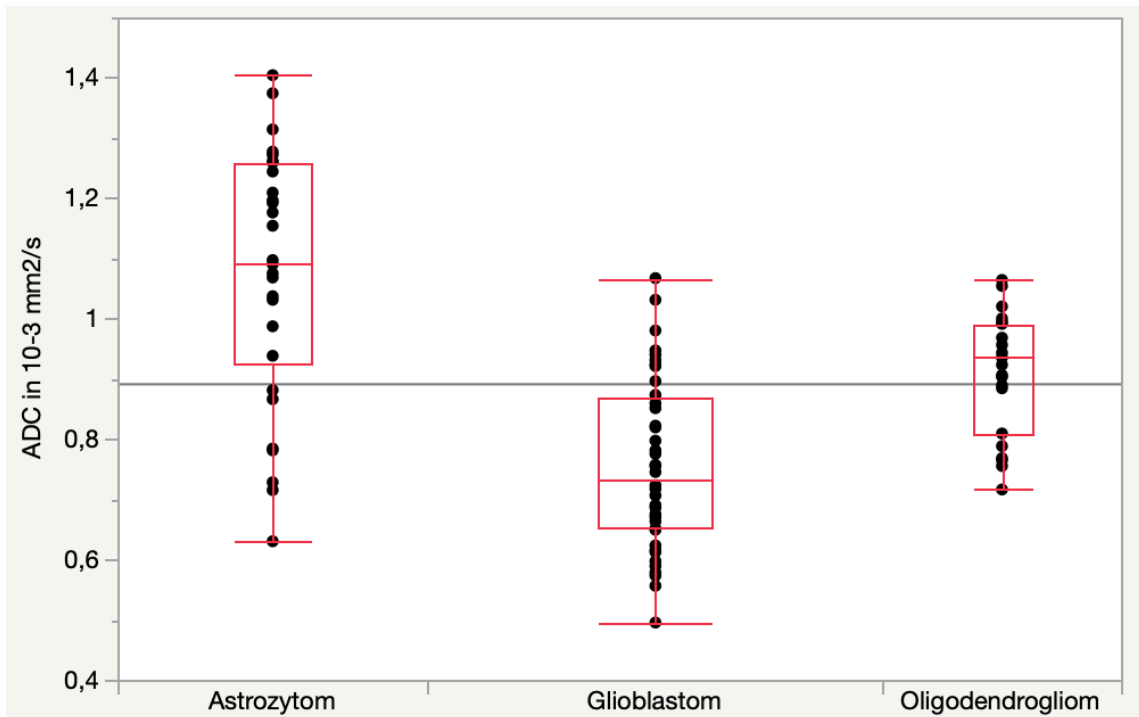


Abbildung 13: Verteilung der durchschnittlichen ADC-Werte, aufgeschlüsselt nach Subgruppen, wenn zur Berechnung der ADC-map die b-Werte  $500 \text{ s/mm}^2$  und  $2500 \text{ s/mm}^2$  verwendet wurden. Die roten Kästchen stellen das 75%-KI dar.

In der Box-plot Darstellung der Ergebnisse zeigt sich die Auftrennung in die drei Tumorarten sehr deutlich, wobei gewisse Überlappungsbereiche bestehen bleiben.

## Normierung der $B_{500}$ ADC-maps

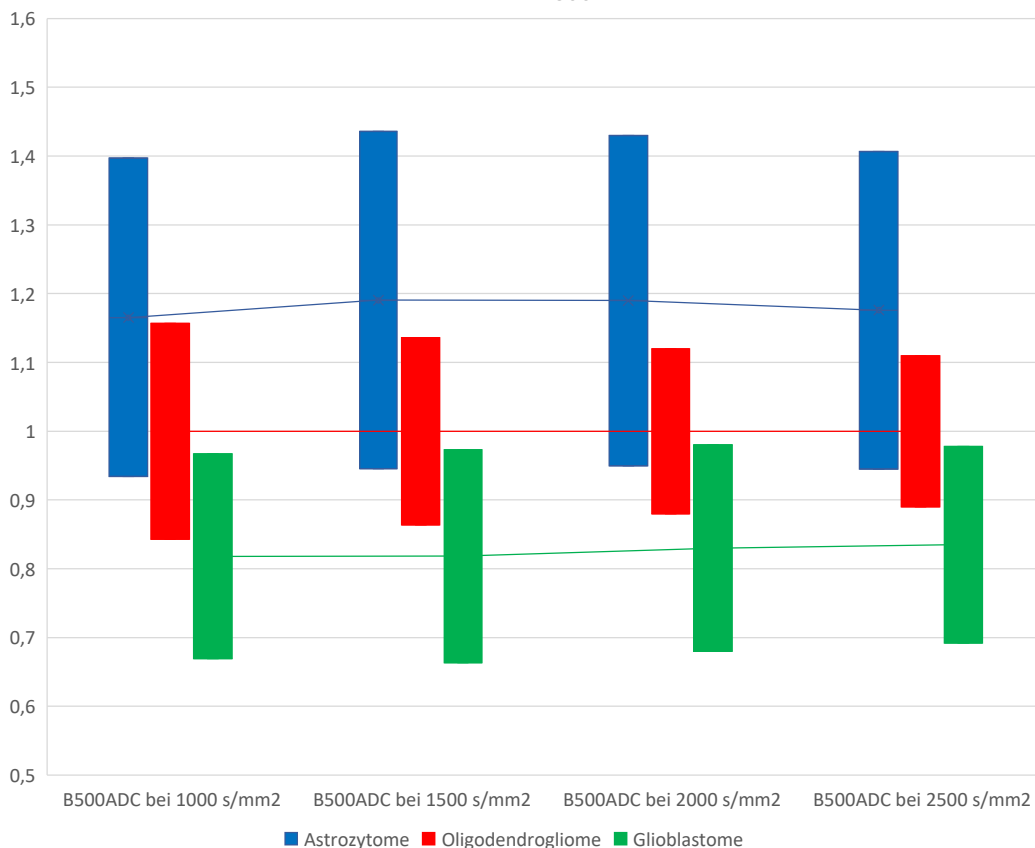


Abb. 14: Normierte Darstellung der Mittelwerte der  $B_{500}$ ADC-maps. Jeweils der Mittelwert der Oligodendrogliome wurde auf 1 normiert.

Analog zu Betrachtung der  $B_0$ ADC-maps zeigt sich auch hier in der normierten Darstellung ein Rückgang der Überlappungsbereiche und eine deutliche Verkleinerung der Standardabweichung in der Gruppe der Oligodendrogliome bei steigenden b-Werten. (siehe Abbildung 14)

Hinsichtlich der Unterscheidung der Subgruppen in den vier  $B_{500}$ ADC-maps fand sich eine mit den fünf  $B_0$ ADC-maps vergleichbare Tendenz. Auch in den vier  $B_{500}$ ADC-maps war eine Unterscheidung in die drei Tumorarten ebenfalls am besten möglich, wenn der höchste b-Wert ( $2500 \text{ s/mm}^2$ ) zur Berechnung der ADC-map herangezogen wurde (Astrozytom-Glioblastom  $p < 0,0001$ ; Astrozytom-Oligodendrogliom  $p < 0,001$ ; Oligodendrogliom-Glioblastom  $p < 0,0001$ ). (siehe Tabelle 3)

Im Vergleich mit den  $B_0$ ADC-maps konnte hierbei ein höheres Signifikanzniveau zwischen allen Tumortypen für alle berechneten ADC-maps dargestellt werden. (siehe Tabelle 3).

### **3.1.3 Vergleich $B_0$ ADC-maps mit $B_{500}$ ADC-maps**

Im Vergleich führte die Auswertung der  $B_{500}$ ADC-maps zu höheren Signifikanzniveaus als die Auswertung der  $B_0$ ADC-maps in der Unterscheidung der drei Tumorarten. Bei niedrigeren b-Werten (bis  $b=1500 \text{ s/mm}^2$ ) trat diese beobachtete Tendenz deutlich stärker in Erscheinung als bei hohen b-Werten. Bei hohen b-Werten waren die Ergebnisse der beiden Gruppen ( $B_0$ ADC-maps und  $B_{500}$ ADC-maps) vergleichbar.

### 3.2 AKC-maps

Bei der Auswertung der AKC-maps zeigte sich, dass sie die mittleren AKC-Werte der drei Tumorgruppen ebenfalls unterscheiden. Diese betragen bei der Berechnung mit allen b-Werten bei Astrozytomen  $446,1 \pm 109 \times 10^{-3}$ , bei Glioblastomen  $705,1 \pm 145 \times 10^{-3}$  und bei Oligodendrogliomen  $552,8 \pm 88 \times 10^{-3}$ . Im Vergleich der drei Tumorsubgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen allen drei Gruppen.

(Astrozytom-Glioblastom  $p < 0,0001$ ; Astrozytom-Oligodendrogliom  $p < 0,01$ ; Oligodendrogliom-Glioblastom  $p < 0,0001$ ). (siehe Tabelle 4)

Erfolgte eine Berechnung der AKC-maps ohne den b0-Wert, stiegen die Mittelwerte in vergleichbarem Maß an. (siehe Abbildung 15)

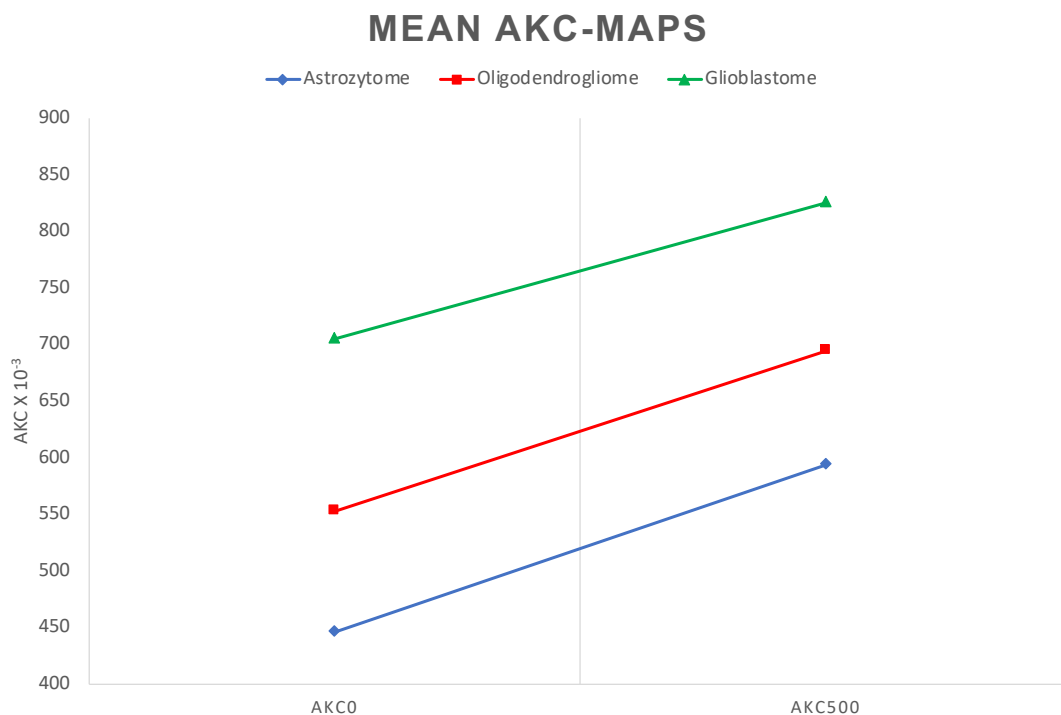


Abb. 15: Graphische Darstellung der Veränderungen der Mittelwerte der drei Tumorsubgruppen bei der Berechnung der AKC-maps jeweils mit und ohne den b0-Wert. (siehe auch Tabelle 4)

Es konnte jedoch eine leichte Verschlechterung der Signifikanzniveaus in der Unterscheidung von Astrozytomen, Glioblastomen und Oligodendrogliomen festgestellt werden. Dies betraf insbesondere den Vergleich von Astrozytomen und Oligodendrogliomen.

(Astrozytom-Glioblastom  $p < 0,0001$ ; Astrozytom-Oligodendrogliom  $p < 0,09$ ; Oligodendrogliom-Glioblastom  $p < 0,001$ ). (siehe Tabelle 4)

Alle Vergleiche zwischen den Tumorgruppen zeigten auf beiden AKC-maps einen signifikanten Unterschied.

Eine Überlappung der unterschiedlichen mAKC-Bereiche der drei Tumore war dabei jedoch, wie auch bei der ADC-map basierten Auswertung, gegeben.

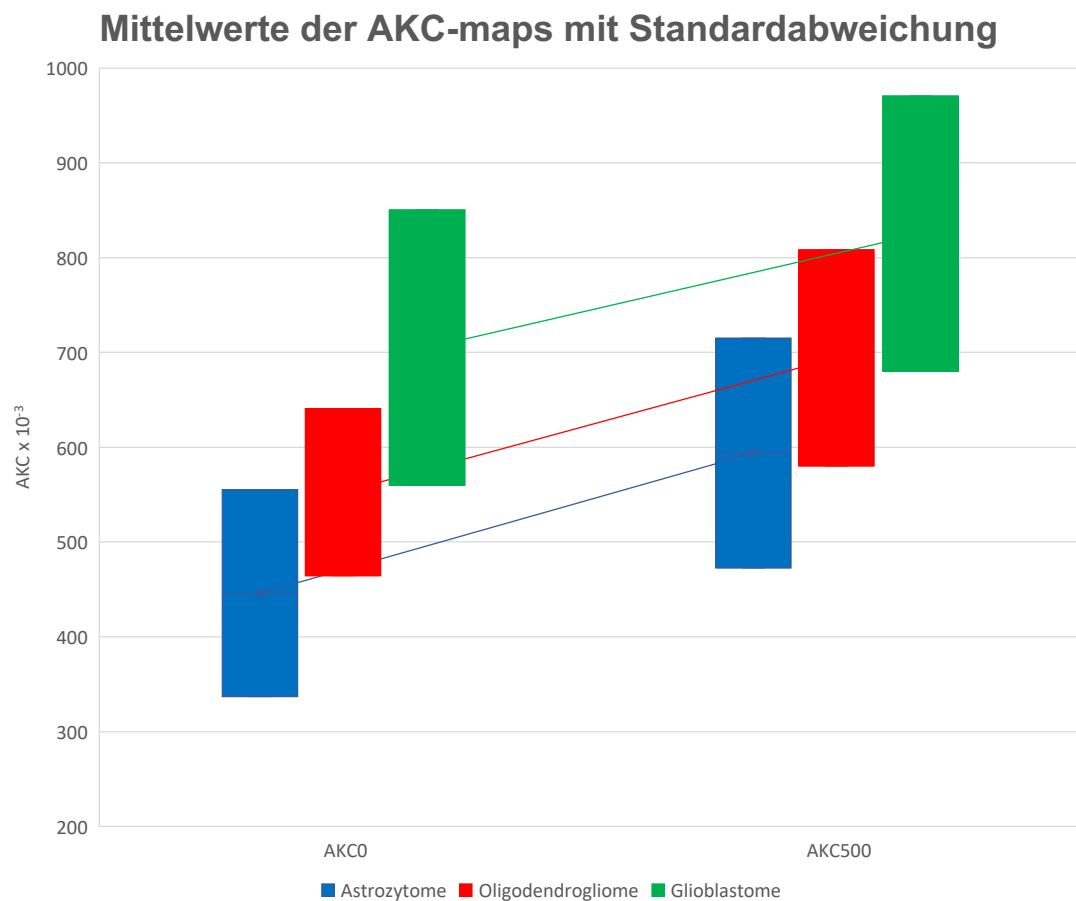


Abb. 16: Mittelwerte der AKC-maps mit Standardabweichungen: Jeweils mit und ohne Einbeziehung des gemessenen b-Wertes von 0 s/mm<sup>2</sup>.

Diese Ergebnisse sind auch in Tabelle 4, sowie auf Abbildung 17 zusammengefasst.

	<b>AKC<sub>0</sub></b>	<b>AKC<sub>500</sub></b>
<b>Astrozytome</b>	446,1 ± 109	593,8 ± 121
<b>Oligodendrogliome</b>	552,8 ± 88	694,4 ± 114
<b>Glioblastome</b>	705,1 ± 145	825,3 ± 145
<b>Astro-GBM</b>	<0,0001	<0,0001
<b>GBM-Oligo</b>	<0,0001	<0,001
<b>Astro-Oligo</b>	<0,001	0,009

Tab. 4: Durchschnittliche AKC-Werte und Standardabweichungen in den AKC-maps für die jeweiligen Tumorregionen und statistische Unterscheidungen (p-Werte) in den jeweiligen 3 Subgruppen. (AKC x 10<sup>-3</sup>)

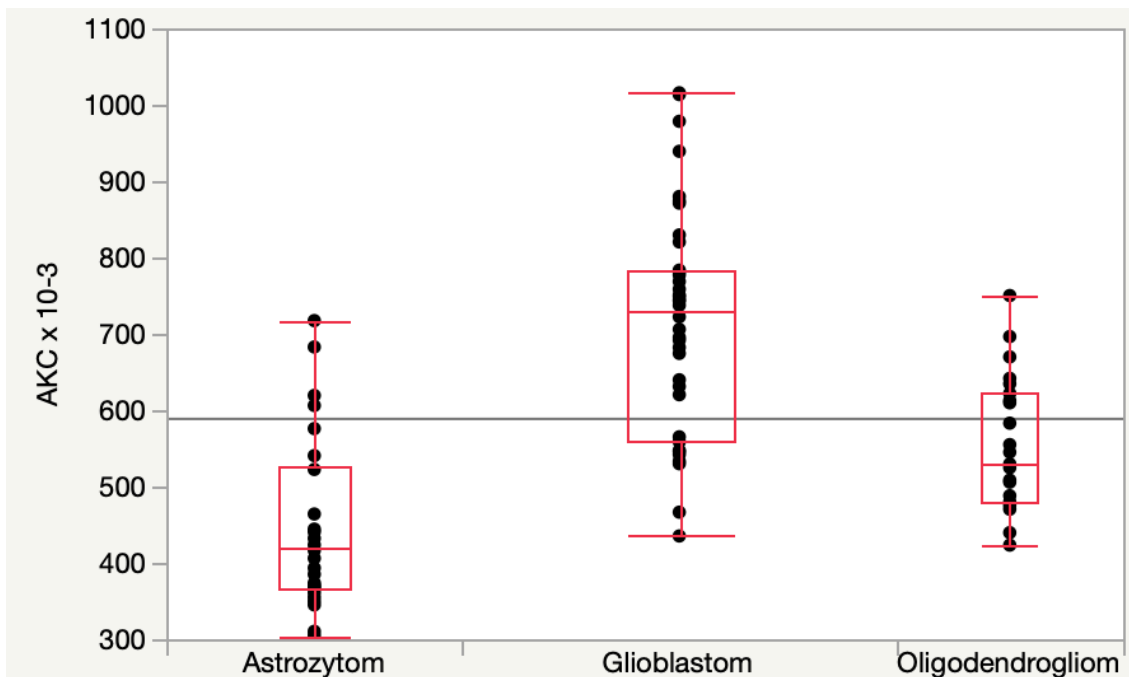


Abbildung 17: Verteilung der durchschnittlichen AKC-Werte, aufgeschlüsselt nach Subgruppen, wenn zur Berechnung alle gemessenen b-Werte von 0 s/mm<sup>2</sup> bis 2500 s/mm<sup>2</sup> verwendet wurden. Die roten Kästchen stellen das 75%-KI dar.

Zusammenfassend führten die AKC-maps zu den besten Ergebnissen und höchsten Signifikanzniveaus der in der vorliegenden Arbeit untersuchten

Auswertungsmethoden. Dabei konnten die beste Unterscheidung der Tumoren in Astrozytome, Glioblastome und Oligodendrogliome erzielt werden, wenn alle gemessenen b-Werte auch für die Berechnung der AKC-maps genutzt wurden.

### 3.3 MD-maps

Schlussendlich führte auch die Auswertung der MD-maps zu einer Unterscheidung der Mittelwerte der drei Gruppen.

Bei der Berechnung mit allen b-Werten betragen die MD-Werte und Standardabweichungen der Astrozytome  $1681 \pm 293 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , die der Oligodendrogliome  $1504 \pm 313 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  und die der Glioblastome  $1224 \pm 257 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ . (siehe Tabelle 5)

Wird hier der b0-Wert aus der Auswertung ausgeschlossen, so ergab sich, dass die Mittelwerte der drei Gruppen weiter auseinander lagen. (siehe Abbildung 18)

	<b>MD<sub>0</sub></b>	<b>MD<sub>500</sub></b>
<b>Astrozytome</b>	1681 ± 293	1518 ± 314
<b>Oligodendrogliome</b>	1504 ± 313	1288 ± 227
<b>Glioblastome</b>	1224 ± 257	1029 ± 224
<b>Astro-GBM</b>	<0,0001	<0,0001
<b>GBM-Oligo</b>	0,002	<0,001
<b>Astro-Oligo</b>	0,1	<0,01

Tab. 5: Durchschnittliche MD-Werte und Standardabweichungen in den MD-maps für die jeweiligen Tumorregionen und statistische Unterscheidungen (p-Werte) in den jeweiligen 3 Subgruppen (MD in  $10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ).



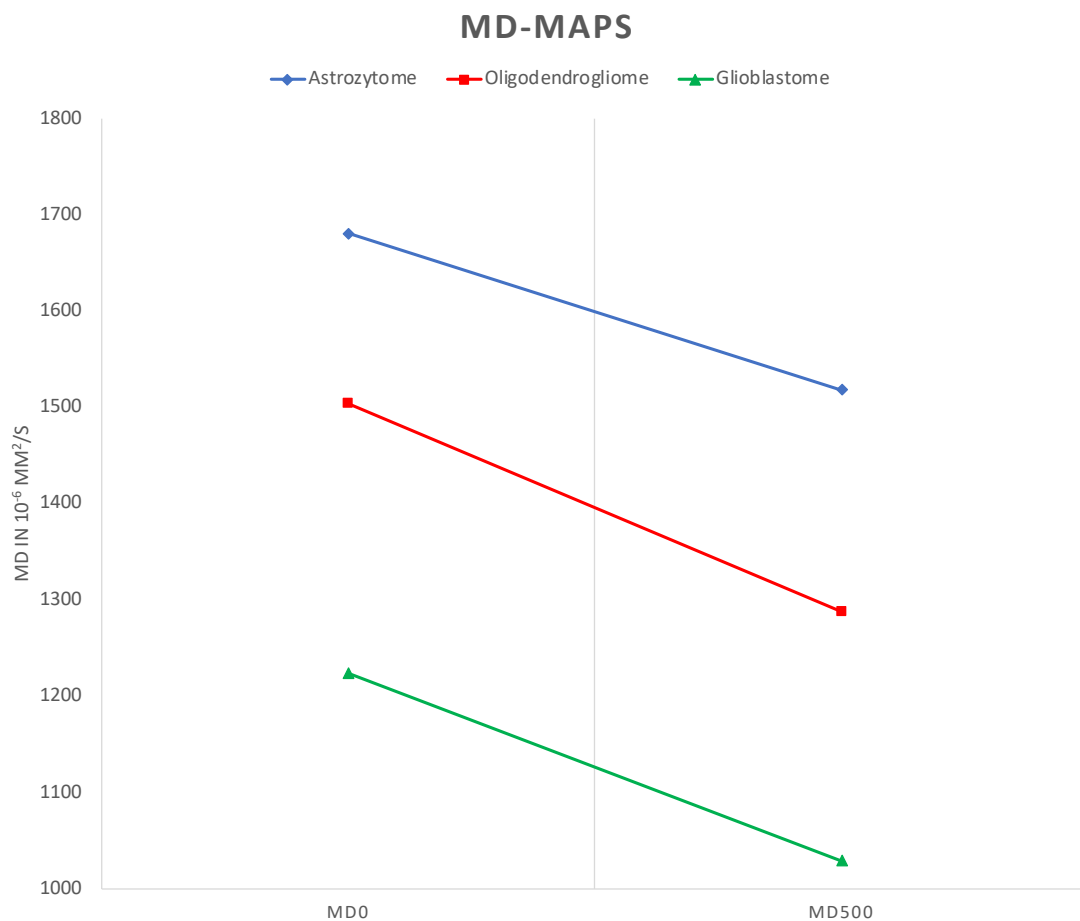


Abb. 18: Graphische Darstellung der Veränderungen der Mittelwerte der drei Tumorsubgruppen bei der Berechnung der AKC-maps jeweils mit und ohne den  $b_0$ -Wert. (siehe auch Tabelle 5)

Die graphische Darstellung der Werte aus Tabelle 5 veranschaulicht, dass die Abnahme der durchschnittlichen MD-Werte der drei betrachteten Gruppen zwar gleichförmig verlief, sich vor allem die beiden Kurven der Astrozytome und der Oligodendroglione auseinander bewegen. Diese führte unter Hinzunahme des  $b_0$ -Wertes zu keinem signifikanten Unterschied, zeigen diesen jedoch, wenn der  $b_0$ -Wert nicht in die Berechnung der MD-maps mit einbezogen wird. (Siehe Tabelle 5 und Abbildung 19)

Auch die Standardabweichungen und somit die Überlappungsbereiche wurden kleiner und somit das Signifikanzniveau der Unterschiede größer.

## Mittelwerte der MD-maps mit Standardabweichung

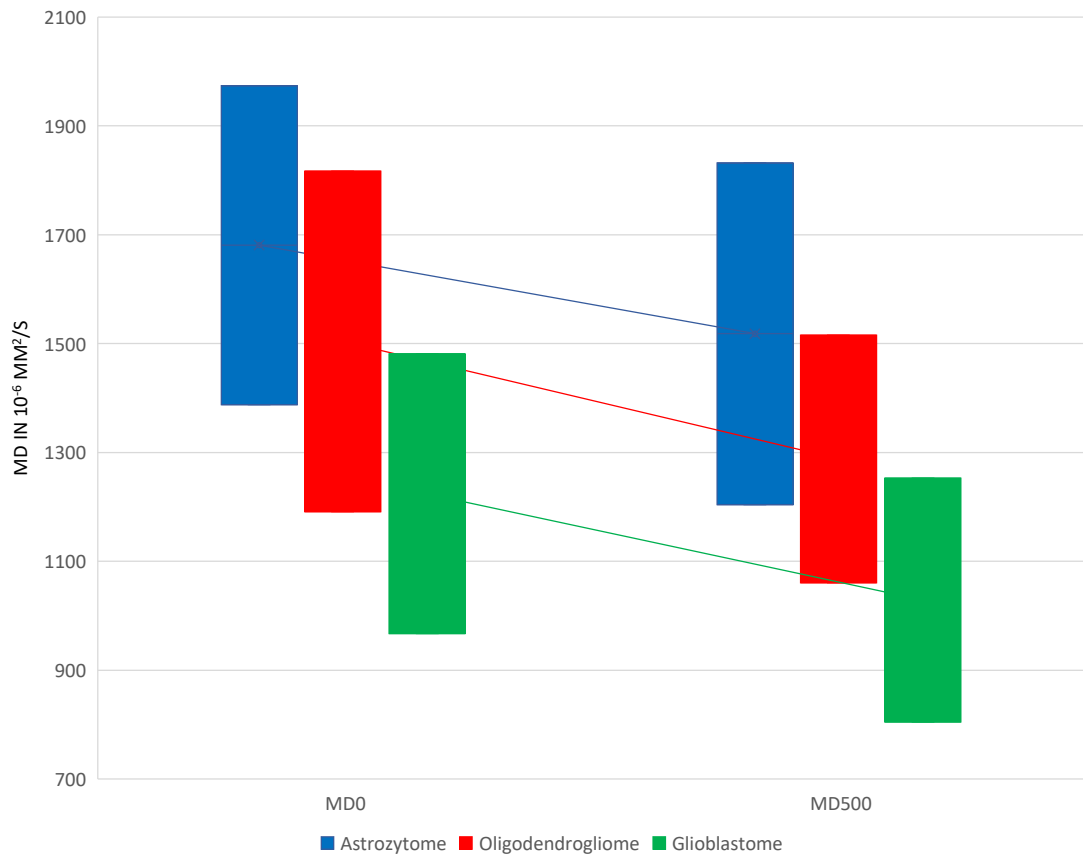


Abb. 19: Mittelwerte der MD-maps mit Standardabweichungen: Jeweils mit und ohne Einbeziehung des gemessenen b-Wertes von  $0 \text{ s/mm}^2$ .

Zusammenfassend ergab sich bei der Auswertung der MD-maps ohne Hinzunahme des  $b_0$ -Wertes eine etwas schlechtere Unterscheidbarkeit zwischen den Gruppen, verglichen mit der ADC-basierten Evaluation.

In den MD-maps, welche inklusive des  $b_0$ -Wertes gerechnet wurden, ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen darstellen.

### **3.4 Überlappungsbereiche**

Obwohl in den unterschiedlichen Auswertungsmechanismen zum Teil hoch-signifikante Unterschiede der drei Tumorentitäten berechnet werden konnten, wurde ebenfalls deutlich, dass sich die Bereiche der Standardabweichungen nach wie vor überlappen. Dies ist auch in den Boxplot-Darstellungen gut zu erkennen (siehe Abbildungen 13 und 17). Für einige Bereiche von mADC, mAKC oder MD eines Tumors ist eine Zuordnung in eine Subkategorie daher nicht zufriedenstellend möglich.

Zur Auswertung der Überlappungsbereiche wurden alle gemessenen Patientinnen und Patienten betrachtet, also auch statistische Ausreißer berücksichtigt.

#### **3.4.1 Überlappungsbereiche IDHwt und IDHmut Gliome**

Da für die Abschätzung der Prognose eines Patienten die Unterscheidung zwischen Astrozytomen (IDH mutiert) und Glioblastomen (IDH wildtyp) eine große Bedeutung besitzt, wurden die Überlappungsbereiche dieser beiden Tumorgruppen in den unterschiedlichen Auswertungsmethoden verglichen.

Exemplarisch wurden dabei die ADC<sub>500</sub>-map bei einem b-Wert von 2500 s/mm<sup>2</sup> und die AKC-map inklusive des b-Wertes von 0 s/mm<sup>2</sup> betrachtet, da diese in der Lage waren die höchsten Signifikanzniveaus zu liefern.

Betrachtet man die Mittelwerte der Tumore jedes einzelnen Patienten, so fällt auf, dass bei der ADC-map 12 von 30 Patientinnen, die unter einem Astrozytom litten, also 40%, mit dem Bereich der Glioblastom-Patienten überlappten.

Beim Vergleich der Glioblastom-Gruppe mit dem Bereich der Astrozytome war dies, wenn man einen extremen Ausreißer in der Gruppe der Astrozytome aus der Auswertung ausschließt, bei 26 von 44, somit 60% der Glioblastom-Patienten der Fall.

Die Mittelwerte der Tumorregionen der Oligodendrogliom-Patienten befanden sich zu 100% im Überlappungsbereich der beiden anderen beiden Subgruppen.

Beim Betrachten der AKC-map befanden sich lediglich 10 der 30 Astrozytom-Patienten im Überlappungsbereich mit den Glioblastomen. Andersherum waren 21 von 44 Glioblastom-Patienten im Überlappungsbereich mit den Astrozytom-Patienten.

Auch für die AKC-maps lag die Gruppe der Oligodendrogliome vollständig im Überlappungsbereich zwischen der Glioblastom- und der Astrozytom-Gruppe.

Diese für zwei der berechneten diffusionsgewichteten Maps exemplarisch dargestellten Überlappungsbereiche veranschaulichen, dass die hochsignifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen noch keine eindeutige Zuordnung eines einzelnen Patienten mit hoher Sicherheit in die jeweilige Subgruppe ermöglichen.

Für Patientinnen und Patienten, die an einem Oligodendrogliom leiden, ist eine sichere Zuordnung der in die richtige Subgruppe unmöglich, da deren Gruppe sich vollständig im Überlappungsbereich von Glioblastomen und Astrozytomen befinden.

### **3.5 Zuordnung der Tumore**

Die oben beschriebenen Überlappungsbereiche der Tumorkollektive stellten für eine Zuordnung eines einzelnen Tumors das größte Hindernis dar, wenn dieser innerhalb der Überlappungsbereiche liegt. So lassen sich lediglich Astrozytome und Glioblastome in den Randbereichen der Box-Plots zuverlässig ihrer Kategorie zuordnen. Die Entität der Oligodendrogliome hingegeben liegt zwischen den beiden anderen Subgruppen und somit komplett im Überlappungsbereich.

Es konnten folglich zwar signifikante Unterschiede zwischen den Gesamtheiten der Tumorgruppen festgestellt werden. Eine für die klinische Versorgung eines Patienten jedoch unabdingbare korrekte Zuordnung seines Tumors in eine der Subkategorien ließ sich mit den in dieser Dissertation betrachteten Auswertungsverfahren nicht verlässlich und sicher erreichen.

### 3.6 Referenzregionen

In den Referenzregionen, welche in der weißen Substanz im Gesunden bei allen Patienten als Kontrollregionen eingezeichnet wurden, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Patientengruppen dargestellt werden.

In den exemplarisch dargestellten Referenzregionen der  $B_0$ ADC-map, welche mit einem zweiten b-Wert von  $2500 \text{ s/mm}^2$  berechnet worden war, ergab sich für die Gruppe der Glioblastome ein Mittelwert von 0,545, für die Gruppe der Astrozytome und Oligodendrogliome jeweils von 0,55.

Im statistischen Vergleich zeigten sich ausschließlich p-Werte, welche sehr deutlich größer 0,05 waren (Astrozytom-Glioblastom  $p=0,69$ ; Astrozytom-Oligodendrogliom  $p=0,89$ ; Oligodendrogliom-Glioblastom  $p=0,60$ ).

Diese Verteilung ist in Abbildung 20 für die o.g.  $B_0$ ADC-map graphisch dargestellt.

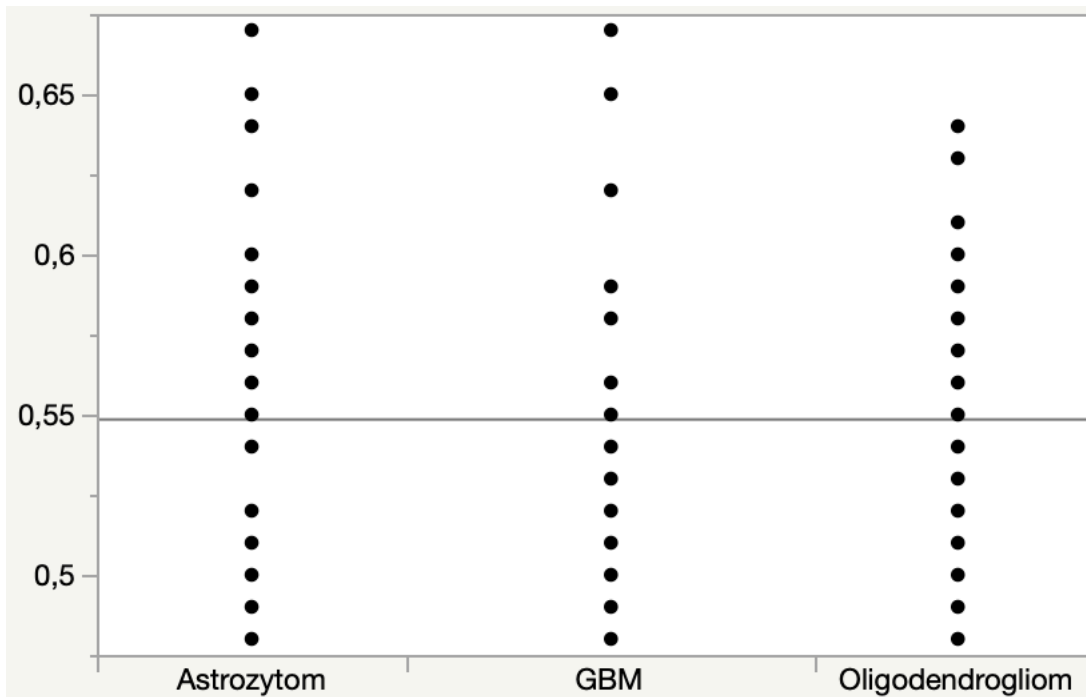


Abb. 20: Graphische Darstellung der Verteilung der Mittelwerte der Referenzregionen der drei Tumorsubgruppen in der  $B_{0/2500}$ ADC-map. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tumorsubgruppen gezeigt werden (ADC in  $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ).

Diese hier beispielhaft für eine ADC-map dargestellte Verteilung ließ sich analog auch in allen weiteren berechneten diffusionsgewichteten Bildern darstellen.

## 4. Diskussion

### 4.1 Vergleich von ADC-, AKC- und MD-maps

Das Ziel der vorgelegten Dissertation war es, zu untersuchen, ob in der ADC-basierten Auswertung diffusionsgewichteter MRT-Sequenzen ein signifikanter Unterschied zwischen den molekularen Tumorsubgruppen herausgefunden werden kann. Darüber hinaus wurde die Frage behandelt, inwiefern ADC-maps bei unterschiedlichen b-Werten zur Klassifikation von Gliom-Subtypen genutzt werden kann. Diese Methode sollte mit der Auswertung von AKC- und MD-maps verglichen werden.

Mit den MD-maps wurden die höchsten p-Werte erzielt. Vor allem in der Unterscheidung von Astrozytomen und Oligodendrogliomen ergab sich bei der Verwendung aller b-Werte kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 5).

Die ADC- und AKC-maps zeigten für fast alle b-Werte einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Eine Ausnahme bildete dabei lediglich der Vergleich von Astrozytomen und Oligodendrogliomen in der  $B_0$ ADC-map bei Verwendung von  $500 \text{ s/mm}^2$  als zweitem b-Wert ( $p=0,08$ ).

Grundsätzlich muss beim Vergleich der ADC- und AKC-maps jedoch beachtet werden, dass eine unterschiedliche Anzahl von Messungen und dabei auch von Daten in die Berechnungen einfließt. Dies schlug sich auch beim Betrachten der theoretischen Akquisitionszeiten nieder.

### 4.2 Akquisitionszeiten

Da die Berechnung der AKC-maps, welche in Vorarbeiten für eine Klassifikation der Gliome nach molekularen Subgruppen evaluiert wurde, eine Vielzahl von b-Werten benötigt, führt sie in der Bildakquisition zu vergleichsweise langen Messzeiten. Im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation wurde die Diffusionsmessung mit sechs verschiedenen b-Werten durchgeführt, welche für die Berechnung der AKC-maps herangezogen wurde. Für das Generieren der ADC-maps werden lediglich zwei verschiedene b-Werte benötigt. Somit könnte durch die Verwendung von ADC-maps bei vergleichbarem Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen den molekularen Gliom-Subgruppen eine Reduktion der

verwendeten Messdaten und somit der theoretischen Akquisitionszeit von zwei Dritteln, von ca. sechs auf zwei Minuten, erzielt werden.

Auch im Vergleich zu der Auswertung der MD-maps konnten unter Verwendung von nur einem Drittel der Messdaten Ergebnisse auf einem höheren Signifikanzniveau erhalten werden.

### **4.3 Vergleich mit weiteren Untersuchungen**

Die vorliegende Dissertation untersuchte, ob die prä-interventionelle diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung unter Anwendung von verschiedenen Nachbearbeitungs-Techniken zur Unterscheidung von Gliomen in die molekulargenetischen Subgruppen Astrozytom, Glioblastom und Oligodendrogliom genutzt werden kann.

Ein schnelles und zuverlässiges prä-interventionelles Grading ist für die bestmögliche Versorgung der Patientinnen und Patienten unabdingbar.

Im Gegensatz zu vorausgegangenen Untersuchungen, welche sich auf die Auswertung der Kurtosis und der durchschnittlichen Diffusivität beschränkten, wurden für diese Forschungsarbeit zusätzliche ADC-maps bei unterschiedlichen b-Werten berechnet und ausgewertet (46).

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Unterschiede zwischen den verschiedenen Tumor-Klassen gelegt, um ein Mess-Protokoll zu etablieren, welches sich in den klinischen Arbeitsablauf einer Routinediagnostik integrieren lässt.

Bisherige Arbeiten mit einer vergleichbaren Fragestellung bezogen sich dabei meist auf die Unterscheidung der Hirntumore in low-grade Gliome (LGG/WHO Grad I+II) und high-grade Gliome (HGG/WHO Grad III+IV) (48). Da die Klassifikation der WHO aus dem Jahre 2016 jedoch eine genauere, auf molekularen Markern und genetischen Veränderungen basierende Unterteilung fordert, bilden diese Studien die aktuellen Diagnosekriterien nicht mehr



ausreichend ab. Somit ist die fortbestehende klinische Signifikanz dieser früheren Untersuchungen nicht mehr gegeben.

Trotzdem zeigten die vorausgegangenen Studien, dass eine DWI-basierte Zuordnung, manchmal unter Hinzunahme der MR-Spektroskopie, eine Unterscheidung in LGG und HGG mit einer Sensitivität von über 90% ermöglichte (47, 48).

Weitere Publikationen ließen den Schluss zu, dass ADC-basierte Auswertungen eine Unterscheidung zwischen Grad II und Grad III Gliomen ermöglichen (67-69).

Leider umfassten viele dieser Studien lediglich eine relativ kleine Patientengruppe. Eine große Meta-Analyse von 15 verschiedenen Untersuchungen ergab, dass die Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten meist zwischen 20 und 60 lag (47, 48).

Ziel dieser Arbeit war es daher, anhand eines umfangreicheren Kollektivs (n=97), mögliche Unterschiede zwischen den Tumorentitäten besser abzubilden.

Zudem wurde in vorausgegangenen Studien ein großes Ungleichgewicht in der Patientenanzahl innerhalb der verglichenen Tumorsubgruppen toleriert. Dies ist wohl durch die unterschiedliche generelle Inzidenz der verschiedenen Tumore in der Bevölkerung zu erklären (70), erschwert die Vergleichbarkeit jedoch zusätzlich. So bildet zum Beispiel die Gruppe der Glioblastome alleine etwa die Hälfte aller diagnostizierten Gliome ab (3). In der vorliegenden Dissertation konnte mit 23 Oligodendrogliomen, 30 Astrozytomen und 44 Glioblastomen eine vergleichsweise homogene, wenn auch nicht der realen Inzidenzsituation entsprechende, Verteilung erreicht werden. Diese Verteilung erlaubte belastbarere Aussagen über die Unterschiede der Tumorguppen in der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation unterstreichen die Hypothese, dass unterschiedliche Gliome in der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung ein unterschiedliches Verhalten aufweisen.

Dabei scheint vor allem eine größere Gewebheterogenität, wie sie zum Beispiel innerhalb von höhergradigen Gliomen, wie dem Glioblastom, auf Grund der hohen Proliferationsraten und der damit erhöhten Zellularität auftritt, zu einer erhöhten Einschränkung der freien Beweglichkeit von Wassermolekülen zu führen.

In fast allen berechneten ADC-, AKC- und MD-maps ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Tumorsubgruppen.

Die Ergebnisse der Kurtosis-basierten Evaluation wiesen das höchste Signifikanzniveau auf. Dies könnte auch durch die bereits erwähnte Tatsache zu erklären sein, dass im Vergleich zur ADC-basierten Auswertung bei einer drei Mal längeren Messzeit auch drei Mal so viele Daten in die Auswertung einfließen. Dies reduziert die Vulnerabilität gegenüber Artefakten deutlich.

Die ADC-basierte Auswertung zeigte im Vergleich zur Kurtosis-basierten Auswertung mit nur einem Drittel der Messdaten vergleichbare Ergebnisse und ermöglicht somit eine Reduktion der Akquisitionszeit um zwei Drittel.

Im Hinblick auf die verwendeten b-Werte zeigte sich, dass vor allem das Verwenden von b-Werten kleiner als  $500 \text{ s/mm}^2$  zu niedrigeren Signifikanzniveaus führt.

Dieser Unterschied kann zum Beispiel auf die bei niedrigeren b-Werten beschriebenen Perfusionsartefakte zurückzuführen sein.

Es wurde zusätzlich deutlich, dass sich diffusionsgewichtete MRT-Bilder bei hohen b-Werten bis zu  $2500 \text{ s/mm}^2$  mit guter Bildqualität, akzeptablen Messzeiten und wenig Bewegungsartefakten akquirieren ließen.

Höhere b-Werte scheinen bereits in vorangegangenen Studien eine bessere diagnostische Genauigkeit zu zeigen, wurden jedoch in diesem Kontext noch nicht ausreichend beleuchtet, um eine belastbare Aussage treffen zu können (71).

Die vorliegende Untersuchung ergab, dass das Verwenden höherer b-Werte zu einem höheren Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen den Tumorsubgruppen führte.

Die in dieser Arbeit festgestellte verbesserte Klassifikation der Gliome in der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung bei höheren b-Werten muss noch Gegenstand weiterführender Untersuchungen sein.

Es ist zu prüfen, ob sich der Trend mit steigenden b-Werten weiter fortsetzen lässt. Bisher haben technische Limitationen der MRT-Geräte eine weitere Erhöhung der b-Werte erschwert.

Moderne Geräte können jedoch b-Werte bis zu  $5000 \text{ s/mm}^2$  mit gleichzeitig akzeptablem Signal-zu-Rauschen Verhältnis ermöglichen.

Diese Untersuchungssequenzen sind in der Praxis weiterhin sehr zeitaufwendig, anfälliger für Bewegungsartefakte und noch nicht in den klinischen Arbeitsablauf integrierbar. Die durchgeführten Untersuchungen veranschaulichen, dass die Realisation von verkürzten, aber dennoch suffizienten, Messprotokollen ein wichtiger Schritt in Richtung eines zuverlässigen und klinisch durchführbaren prä-interventionellen Gradings sein könnte.

Durch das Verwenden von nur zwei Messungen und die dadurch theoretisch erreichte Messzeitverkürzung von ca. sechs Minuten für die AKC-maps auf ca. zwei Minuten für die ADC-maps könnte das Messprotokoll in den routinemäßigen klinischen Arbeitsablauf besser integriert werden. Zuerst erleichtert die mögliche Messzeitverkürzung die kernspintomographische Untersuchung von Patientinnen und Patienten, welche aus unterschiedlichsten Gründen Schwierigkeiten haben, längere Zeit bewegungslos im MR-Tomographen zu

liegen. Darüber hinaus kann die reduzierte Messzeit die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte verkleinern.

Zudem wird durch schnellere Messprotokolle eine schnellere Diagnostik erreicht. Dies ist gerade in der MRT-Bildgebung, bei welcher die Nachfrage oft die verfügbaren Kapazitäten einer Klinik übersteigt, von enormer Wichtigkeit.

## 5. Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass sich Mithilfe einer auf zwei b-Werten beruhenden ADC-basierten Auswertung von Gliomen in der prä-interventionellen diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen der Glioblastome, Astrozytome und Oligodendrogliome feststellen ließen.

Im Vergleich mit der AKC-basierten Auswertung könnte dabei vor allem eine Reduktion der Messzeit um zwei Drittel, bei vergleichbarem Signifikanzniveau, erreicht werden.

Die MRT-Bildgebung, insbesondere die Auswertung diffusionsgewichteter Sequenzen, wird auch in Zukunft ein wichtiger Eckpfeiler der klinischen Diagnostik von Gliom-Patienten darstellen. Die Ergebnisse dieser Dissertation, sowie weiterführender Studien, häufig in Verbindung mit computer-basierten Auswertungsalgorithmen, machen Hoffnung, dass es gelingen kann molekulare Tumordiagnosen bereits in der Bildgebung mit ausreichender Genauigkeit zu stellen.

Trotzdem ist in näherer Zukunft nicht zu erwarten, dass Bildgebungsmodalitäten die diagnostischen Goldstandards der Biopsie bzw. Resektion und anschließender histopathologischer und immunhistochemischer Aufarbeitung vollständig ersetzen werden.

Eine große Hoffnung der sog. Radiogenomics, also der Verschmelzung von radiologischer und molekularer Diagnostik, beruht darauf, dass eine Ausweitung und Validierung für eine breite Masse an Tumorarten in Zukunft die schnelle und gezielte Behandlung von Patienten ohne invasive Biopsien ermöglichen könnte. Vorstellbar ist auch eine Kombination von weiteren prä-interventionell bekannten Daten über den Patienten (z.B. Alter, Geschlecht, physiologische Messwerte, etc.), um die diagnostische Genauigkeit weiter zu verbessern und dem Ziel des nicht-invasiven Gradings einen Schritt näher zu kommen.

## 6. Zusammenfassung

*Hintergrund:* Gliome gehören zu den Tumoren, welche mit der größten Verkürzung an Lebenszeit einhergehen. Da die unterschiedlichen Gliom-Gruppen non-invasiv, also ohne Gewebegewinnung durch Operation oder Biopsie und anschließender histopathologischer und molekulargenetischer Aufarbeitung, nicht ausreichend genau klassifiziert werden können, kann häufig die Prognose initial nicht zufriedenstellend abgeschätzt werden. Die diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung stellt einen vielversprechenden Ansatz zur frühen, prä-interventionellen Klassifizierung dar.

*Ziel:* Untersuchung des Potentials verschiedener Auswertungstechniken der diffusionsgewichteten Bildgebung zur Unterscheidung von drei molekularen Tumorsubgruppen: IDH wildtyp Glioblastome, IDH mutierte Astrozytome und Gliome mit 1p/19q-Co-Deletion, sog. Oligodendrogliome

*Methoden:* Auswertung von 130 Patienten, welche bei Verdacht auf Gliom eine prä-interventionelle Diffusionsbildgebung mit hohen b-Werten erhielten. Es konnten 97 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, davon 30 Astrozytome, 23 Oligodendrogliome und 44 Glioblastome. Anschließend wurden die Tumorregionen in der FLAIR-Sequenz eingezeichnet und auf die diffusionsgewichteten Bilder übertragen. Es wurden sowohl ADC-, AKC- und MD-maps berechnet und anschließend die Intensitäten der einzelnen Voxel der übertragenen Tumorumfänge statistisch ausgewertet.

*Ergebnisse:* Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den drei Tumorsubgruppen in allen drei Auswertungsmethoden. In der ADC-basierten Evaluation ergaben sich höhere Signifikanzniveaus bei höheren b-Werten. Diese erhöhten sich nochmals, wenn der b<sub>0</sub>-Wert nicht in die Auswertung mit eingeschlossen wurde, vermutlich auf Grund von größerem Perfusionseinfluss auf die Bilder bei niedrigeren b-Werten.

Trotzdem zeigten die Standardabweichungen in allen Auswertungsmethoden einen Überlappungsbereich. Die ADC-basierte Methode benötigt nur ein Drittel der Messdaten und könnte daher zu einer Messzeitreduktion von zwei Drittel bei mit den AKC-maps vergleichbaren Ergebnissen führen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Zanders ED, Svensson F, Bailey DS. Therapy for glioblastoma: is it working? *Drug Discov Today*. 2019;24(5):1193-1201.
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-96.
3. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol*. 2014;16(7):896-913.
4. Hempel JM, Schittenhelm J, Brendle C, Bender B, Bier G, Skardelly M, et al. Histogram analysis of diffusion kurtosis imaging estimates for in vivo assessment of 2016 WHO glioma grades: A cross-sectional observational study. *Eur J Radiol*. 2017;95:202-11.
5. Guo J, Yao C, Chen H, Zhuang D, Tang W, Ren G, et al. The relationship between Cho/NAA and glioma metabolism: implementation for margin delineation of cerebral gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(8):1361-70;.
6. Faehndrich J, Weidauer S, Pilatus U, Oszvald A, Zanella FE, Hattingen E. Neuroradiological viewpoint on the diagnostics of space-occupying brain lesions. *Clin Neuroradiol*. 2011;21(3):123-39.
7. Haegler K, Wiesmann M, Bohm C, Freiherr J, Schnell O, Bruckmann H, et al. New similarity search based glioma grading. *Neuroradiology*. 2012;54(8):829-37.
8. Kulkarni AV, Guha A, Lozano A, Bernstein M. Incidence of silent hemorrhage and delayed deterioration after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg*. 1998;89(1):31-5.
9. Dean BL, Drayer BP, Bird CR, Flom RA, Hodak JA, Coons SW, et al. Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology*. 1990;174(2):411-5.
10. Focusing on brain tumours and brain metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(1):1.
11. McFaline-Figueroa JR, Lee EQ. Brain Tumors. *Am J Med*. 2018;131(8):874-82.
12. Vargo MM. Brain Tumors and Metastases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28(1):115-41.
13. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(9):494-503;
14. Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15017.

15. Liang J, Lv X, Lu C, Ye X, Chen X, Fu J, et al. Prognostic factors of patients with Gliomas - an analysis on 335 patients with Glioblastoma and other forms of Gliomas. *BMC Cancer*. 2020;20(1):35.
16. Hempel JM, Schittenhelm J, Bisdas S, Brendle C, Bender B, Bier G, et al. In vivo assessment of tumor heterogeneity in WHO 2016 glioma grades using diffusion kurtosis imaging: Diagnostic performance and improvement of feasibility in routine clinical practice. *J Neuroradiol*. 2018;45(1):32-40.
17. Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, Westphal M. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1624-36.
18. Chamberlain MC. Radiographic patterns of relapse in glioblastoma. *J Neurooncol*. 2011;101(2):319-23.
19. Vallatos A, Al-Mubarak HFI, Birch JL, Gallagher L, Mullin JM, Gilmour L, et al. Quantitative histopathologic assessment of perfusion MRI as a marker of glioblastoma cell infiltration in and beyond the peritumoral edema region. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(2):529-40.
20. Eidel O, Burth S, Neumann JO, Kieslich PJ, Sahm F, Jungk C, et al. Tumor Infiltration in Enhancing and Non-Enhancing Parts of Glioblastoma: A Correlation with Histopathology. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169292.
21. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):997-1003.
22. Catarina Fernandes AC, Lígia Osório, Rita Costa Lago, Paulo Linhares, Bruno Carvalho, and Cláudia Caeiro. Glioblastoma, Chapter 11 - Current Standards of Care in Glioblastoma Therapy. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017.
23. Bush NA, Chang SM, Berger MS. Current and future strategies for treatment of glioma. *Neurosurg Rev*. 2017;40(1):1-14.
24. Van Cauter S, De Keyzer F, Sima DM, Sava AC, D'Arco F, Veraart J, et al. Integrating diffusion kurtosis imaging, dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI, and short echo time chemical shift imaging for grading gliomas. *Neuro Oncol*. 2014;16(7):1010-21.
25. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.
26. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol*. 2015;129(1):133-46.



27. Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, et al. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol.* 2015;129(6):867-73.
28. Reuss DE, Kratz A, Sahm F, Capper D, Schrimpf D, Koelsche C, et al. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol.* 2015;130(3):407-17.
29. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2014;24(5):429-35.
30. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
31. Hainfellner J, Louis DN, Perry A, Wesseling P. Letter in response to David N. Louis et al, International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading, *Brain Pathology*, doi: 10.1111/bpa.12171. *Brain Pathol.* 2014;24(6):671-2.
32. Davis ME. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs.* 2016;20(5 Suppl):S2-8.
33. Yousaf T, Dervenoulas G, Politis M. Advances in MRI Methodology. *Int Rev Neurobiol.* 2018;141:31-76.
34. Soliman RK, Gamal SA, Essa AA, Othman MH. Preoperative Grading of Glioma Using Dynamic Susceptibility Contrast MRI: Relative Cerebral Blood Volume Analysis of Intra-tumoural and Peri-tumoural Tissue. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;167:86-92.
35. Kim M, Jung SY, Park JE, Jo Y, Park SY, Nam SJ, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI radiomics model may predict isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation and tumor aggressiveness in diffuse lower grade glioma. *Eur Radiol.* 2020;30(4):2142-51.
36. Paech D, Windschuh J, Oberhollenzer J, Dreher C, Sahm F, Meissner JE, et al. Assessing the predictability of IDH mutation and MGMT methylation status in glioma patients using relaxation-compensated multipool CEST MRI at 7.0 T. *Neuro Oncol.* 2018;20(12):1661-71.
37. Yu Y, Ma Y, Sun M, Jiang W, Yuan T, Tong D. Meta-analysis of the diagnostic performance of diffusion magnetic resonance imaging with apparent diffusion coefficient measurements for differentiating glioma recurrence from pseudoprogression. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(23):e20270.

38. Zhou H, Vallieres M, Bai HX, Su C, Tang H, Oldridge D, et al. MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2017;19(6):862-70.
39. Seligman L, Kovanlikaya I, Pisapia DJ, Naeger DM, Magge R, Fine HA, et al. Integrated PET-MRI for Glioma Surveillance: Perfusion-Metabolism Discordance Rate and Association With Molecular Profiling. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;212(4):883-91.
40. White ML, Zhang Y, Yu F, Shonka N, Aizenberg MR, Adapa P, et al. Post-operative perfusion and diffusion MR imaging and tumor progression in high-grade gliomas. *PLoS One.* 2019;14(3):e0213905.
41. Brendle C, Klose U, Hempel JM, Schittenhelm J, Skardelly M, Tabatabai G, et al. Association of dynamic susceptibility magnetic resonance imaging at initial tumor diagnosis with the prognosis of different molecular glioma subtypes. *Neurol Sci.* 2020;41(12):3625-32.
42. Hempel JM, Brendle C, Bender B, Bier G, Skardelly M, Gepfner-Tuma I, et al. Contrast enhancement predicting survival in integrated molecular subtypes of diffuse glioma: an observational cohort study. *J Neurooncol.* 2018;139(2):373-81.
43. Hempel JM, Brendle C, Bender B, Bier G, Kraus MS, Skardelly M, et al. Diffusion kurtosis imaging histogram parameter metrics predicting survival in integrated molecular subtypes of diffuse glioma: An observational cohort study. *Eur J Radiol.* 2019;112:144-52.
44. Hempel JM, Schittenhelm J, Brendle C, Bender B, Bier G, Skardelly M, et al. Effect of Perfusion on Diffusion Kurtosis Imaging Estimates for In Vivo Assessment of Integrated 2016 WHO Glioma Grades : A Cross-Sectional Observational Study. *Clin Neuroradiol.* 2017;28(4):481-491.
45. Hempel JM, Bisdas S, Schittenhelm J, Brendle C, Bender B, Wassmann H, et al. Erratum to: In vivo molecular profiling of human glioma using diffusion kurtosis imaging. *J Neurooncol.* 2017;131(1):103.
46. Hempel JM, Bisdas S, Schittenhelm J, Brendle C, Bender B, Wassmann H, et al. In vivo molecular profiling of human glioma using diffusion kurtosis imaging. *J Neurooncol.* 2017;131(1):93-101.
47. Zhang L, Min Z, Tang M, Chen S, Lei X, Zhang X. Corrigendum to "The utility of diffusion MRI with quantitative ADC measurements for differentiating high-grade from low-grade cerebral gliomas: Evidence from a meta-analysis" [*J. Neurol. Sci.* 373 (2017) 9-15]. *J Neurol Sci.* 2017;375:103-6.
48. Zhang L, Min Z, Tang M, Chen S, Lei X, Zhang X. The utility of diffusion MRI with quantitative ADC measurements for differentiating high-grade from low-grade cerebral gliomas: Evidence from a meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017;373:9-15.

49. Kang Y, Choi SH, Kim YJ, Kim KG, Sohn CH, Kim JH, et al. Gliomas: Histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps with standard- or high-b-value diffusion-weighted MR imaging--correlation with tumor grade. *Radiology*. 2011;261(3):882-90.
50. Sasaki M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M, Ida M, Fujiwara S, et al. Variability in absolute apparent diffusion coefficient values across different platforms may be substantial: a multivendor, multi-institutional comparison study. *Radiology*. 2008;249(2):624-30.
51. Brendle C, Hempel JM, Schittenhelm J, Skardelly M, Tabatabai G, Bender B, et al. Glioma Grading and Determination of IDH Mutation Status and ATRX loss by DCE and ASL Perfusion. *Clin Neuroradiol*. 2017;28(3):421-428.
52. Laun FB, Fritzsche KH, Kuder TA, Stieltjes B. [Introduction to the basic principles and techniques of diffusion-weighted imaging]. *Radiologe*. 2011;51(3):170-9.
53. Mascialchi M, Filippi M, Floris R, Fonda C, Gasparotti R, Villari N. Diffusion-weighted MR of the brain: methodology and clinical application. *Radiol Med*. 2005;109(3):155-97.
54. El Kady RM, Choudhary AK, Tappouni R. Accuracy of apparent diffusion coefficient value measurement on PACS workstation: A comparative analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(3):W280-4.
55. Rana S, Albayram S, Lin DD, Yousem DM. Diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient maps in a case of intracerebral abscess with ventricular extension. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(1):109-12.
56. Guido Matthias Kukuk SG, Jan Goldstein, Claus Christian Pieper. Diffusionsbildgebung: Technik und klinische Anwendung. *Radiologie up2date*. 2017;17:83-103.
57. Hammer M. MRI Physics: Diffusion-Weighted Imaging: <http://xrayphysics.com/dwi.html#adc>; 2021
58. Ahlhelm F, Reith W. Moderne Diagnostik beim akuten Hirninfarkt Diffusionsgewichtete Bildgebung und ADC-Berechnungen. *Der Nervenarzt*. 2002;73(8):736-44.
59. Sener RN. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Comput Med Imaging Graph*. 2001;25(4):299-326.
60. Wambsganß J. Evaluation alternativer Bildgebungsstrategien zur Charakterisierung intrahepatischer Raumforderungen. Dissertation, Medizinische Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg; 2016.
61. Jensen JH, Helpern JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2005;53(6):1432-40.

62. Freitag MT, Bickelhaupt S, Ziener C, Meier-Hein K, Radtke JP, Mosebach J, et al. Ausgewählte klinisch etablierte und wissenschaftliche Techniken der diffusionsgewichteten MRT. *Der Radiologe*. 2016;56(2):137-47.
63. Arab A, Wojna-Pelczar A, Khairnar A, Szabo N, Ruda-Kucerova J. Principles of diffusion kurtosis imaging and its role in early diagnosis of neurodegenerative disorders. *Brain Res Bull*. 2018;139:91-8.
64. Steven AJ, Zhuo J, Melhem ER. Diffusion kurtosis imaging: an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(1):W26-33.
65. Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology*. 1999;210(3):617-23.
66. Freiman M, Voss SD, Mulkern RV, Perez-Rossello JM, Callahan MJ, Warfield SK. In vivo assessment of optimal b-value range for perfusion-insensitive apparent diffusion coefficient imaging. *Med Phys*. 2012;39(8):4832-9.
67. Wang Q, Zhang J, Xu X, Chen X, Xu B. Diagnostic performance of apparent diffusion coefficient parameters for glioma grading. *J Neurooncol*. 2018;139(1):61-8.
68. Phuttharak W, Thammaroj J, Wara-Asawapati S, Panpeng K. Grading Gliomas Capability: Comparison between Visual Assessment and Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Value Measurement on Diffusion-Weighted Imaging (DWI). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(2):385-90.
69. Hu YC, Yan LF, Sun Q, Liu ZC, Wang SM, Han Y, et al. Comparison between ultra-high and conventional mono b-value DWI for preoperative glioma grading. *Oncotarget*. 2017;8(23):37884-95.
70. Ostrom QT, Cote DJ, Ascha M, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Adult Glioma Incidence and Survival by Race or Ethnicity in the United States From 2000 to 2014. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1254-62.
71. Han H, Han C, Wu X, Zhong S, Zhuang X, Tan G, et al. Preoperative grading of supratentorial nonenhancing gliomas by high b-value diffusion-weighted 3 T magnetic resonance imaging. *J Neurooncol*. 2017;133(1):147-54.
72. N Nuessle, Johann-Martin Hempel, J Schittenhelm, U Klose. ADC-map-based Classification of Glioma-Subtypes in diffusion-weighted MR-Imaging. Meeting Proceedings of the 56th Annual Meeting of the American Society for Neuroradiology; 2018, Vancouver, Kanada. p. 444.
73. N Nuessle, Benjamin Bender, U Klose. Identification of thalamic Substructures in high b-value DWI. Meeting Proceedings of the 56th

- Annual Meeting of the American Society for Neuroradiology; Vancouver, Kanada. p. 509.
74. N Nuessle, Benjamin Bender, U Klose. Delineation of Thalamic Substructures Based on Ultra-High B-Value DWI-Measurement with Reasonable Acquisition Time. ASNR 57th Annual Meeting Proceedings; 2019. p. 540.
  75. Nils Nuessle, Benjamin Bender, Uwe Klose. Identification of thalamic substructures in ultra-high b-value DWI. Proceedings of the 27th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine; ; Paris, France 2018.#2057
  76. Nils Nuessle, Johann-Martin Hempel, Jens Schittenhelm, Uwe Klose. ADC-map-based classification of glioma-subtypes in diffusion-weighted MR-Imaging. Proceedings of the 27th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine; Paris, France 2018.#2156.
  77. Nils Nuessle, Benjamin Bender, Uwe Klose. Delineation of thalamic substructures in ultra-high b-value DWI-measurement with reasonable acquisition time. Proceedings of the 28th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine; Montreal, Kanada; 2019.#3630.
  78. Nils Christoph Nüßle Johann-Martin Hempel, Jens Schittenhelm, Ulrike Ernemann, Uwe Klose. Classification of Glioma Subtypes in ADC-map based diffusion MRI—a faster diagnostical approach? Abstracts der 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie; Frankfurt am Main; 2018. p. 122.
  79. J.-M. Hempel, Nils Nuessle, C. Brendle, B. Bender, G. Bier, M. Skardelly, H. Richter, J. Schittenhelm, U. Ernemann, U. Klose;. Diffusion kurtosis imaging parameters predicting survival in integrated molecular subtypes of diffuse glioma: an observational cohort study. Book of Abstracts of the European Congress of Radiology; Vienna: Springer Verlag; 2019. p 206.

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zuteilung der Patientinnen und Patienten in die Subgruppen.

S. 17

Abbildung 2: Graphische Darstellung der Verteilung der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf die drei Tumorsubgruppen nach integriertem Diagnoseschema.

S. 18

Abbildung 3: Beispiel einer ADC-map eines Glioblastoms berechnet aus den b-Werten  $500 \text{ s/mm}^2$  und  $2500 \text{ s/mm}^2$ .

S. 21

Abbildung 4: FLAIR Bild eines Patienten mit histopathologisch bestätigtem Glioblastom und eingezeichneter Tumorregion auf einer exemplarischen Schicht der FLAIR.

S. 27

Abbildung 5: Diffusionsgewichtetes MRT-Bild, welches auf die Matrix der FLAIR-Bildgebung angepasst wurde, sowie diffusionsgewichtetes Bild mit übertragener Tumorregion.

S. 28

Abbildung 6: Links: FLAIR-Aufnahme eines Glioblastoms in guter Qualität, ohne Bewegungsartefakte. Rechts: mit eingezeichneter Tumorregion. Diese Einzeichnung erfolgte auf jeder Schicht, auf welcher der Tumor sichtbar war.

S. 30

Abbildung 7: FLAIR-Aufnahme desselben Patienten wie in Abbildung 6. Nun mit markiertem Umgebungsödem, welches nicht mit in die Auswertung eingeschlossen wurde.

S. 31

Abbildung 8: Graphische Darstellung der Veränderungen der Mittelwerte der drei Tumorsubgruppen bei der Verwendung verschiedener b-Werte zur Berechnung der  $B_0$ ADC-map.

S. 34

Abbildung 9: Mittelwerte der  $B_0$ ADC-maps im Verlauf der ansteigenden b-Werte inklusive der Standardabweichungen und deren Verlauf bei ansteigenden b-Werten. S. 35

Abbildung 10: Normierte Darstellung der Mittelwerte der  $B_0$ ADC-maps. Jeweils der Mittelwert der Oligodendrogliome wurde auf 1 normiert. S. 36

Abbildung 11: Graphische Darstellung der Veränderungen der Mittelwerte der drei Tumorsubgruppen bei der Verwendung verschiedener b-Werte zur Berechnung der  $B_{500}$ ADC-map. S. 39

Abbildung 12: Mittelwerte der  $B_{500}$ ADC-maps im Verlauf der ansteigenden b-Werte inklusive der Standardabweichungen und deren Verlauf bei ansteigenden b-Werten. S. 40

Abbildung 13: Verteilung der durchschnittlichen ADC-Werte, aufgeschlüsselt nach Subgruppen, wenn zur Berechnung der ADC-map die b-Werte  $500 \text{ s/mm}^2$  und  $2500 \text{ s/mm}^2$  verwendet wurden.

In der Box-plot Darstellung der Ergebnisse zeigt sich die Auftrennung in die drei Tumorarten sehr deutlich, wobei gewisse Überlappungsbereiche bestehen bleiben. S. 41

Abbildung 14: Normierte Darstellung der Mittelwerte der  $B_{500}$ ADC-maps. Jeweils der Mittelwert der Oligodendrogliome wurde auf 1 normiert. S. 42

Abbildung 15: Graphische Darstellung der Veränderungen der Mittelwerte der drei Tumorsubgruppen bei der Berechnung der AKC-maps jeweils mit und ohne den  $b_0$ -Wert. S. 44

Abbildung 16: Mittelwerte der AKC-maps mit Standardabweichungen: Jeweils mit und ohne Einbeziehung des gemessenen b-Wertes von 0 s/mm<sup>2</sup>. S. 45

Abbildung 17: Verteilung der durchschnittlichen AKC-Werte, aufgeschlüsselt nach Subgruppen, wenn zur Berechnung alle gemessenen b-Werte von 0 s/mm<sup>2</sup> bis 2500 s/mm<sup>2</sup> verwendet wurden. Die grünen Kästchen stellen das 75%-KI dar. S. 46

Abbildung 18: Graphische Darstellung der Veränderungen der Mittelwerte der drei Tumorsubgruppen bei der Berechnung der MD-maps jeweils mit und ohne den b<sub>0</sub>-Wert. S. 49

Abbildung 19: Mittelwerte der MD-maps mit Standardabweichungen: Jeweils mit und ohne Einbeziehung des gemessenen b-Wertes von 0 s/mm<sup>2</sup>. S. 50

Abbildung 20: Graphische Darstellung der Verteilung der Mittelwerte der Referenzregionen der drei Tumorsubgruppen in der B<sub>0</sub>ADC-map, die mit einem zweiten b-Wert von 2500 s/mm<sup>2</sup> berechnet worden war. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tumorsubgruppen gezeigt werden. S. 54



## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten in die drei Tumorentitäten nach histologischer/immunhistochemischer Diagnose.

S. 17

Tabelle 2: Durchschnittliche ADC-Werte und Standardabweichungen in den B<sub>0</sub>ADC-maps für die jeweiligen Tumorregionen und statistische Unterscheidungen (p-Werte) in den jeweiligen 3 Subgruppen.

S. 33

Tabelle 3: Durchschnittliche ADC-Werte und Standardabweichungen in den B<sub>0</sub>ADC-maps für die jeweiligen Tumorregionen und statistische Unterscheidungen (p-Werte) in den jeweiligen 3 Subgruppen.

S. 38

Tabelle 4: Durchschnittliche AKC-Werte und Standardabweichungen in den AKC-maps für die jeweiligen Tumorregionen und statistische Unterscheidungen (p-Werte) in den jeweiligen 3 Subgruppen.

S. 46

Tabelle 5: Durchschnittliche MD-Werte und Standardabweichungen in den MD-maps für die jeweiligen Tumorregionen und statistische Unterscheidungen (p-Werte) in den jeweiligen 3 Subgruppen.

S. 48

## **10. Erklärung zum Eigenanteil**

Die vorliegende Dissertation wurde am Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie unter der Betreuung von Prof. Dr. Uwe Klose durchgeführt.

Des Weiteren waren Frau Dr. Marion Batra und Herr PD Dr. Johann-Martin Hempel für die Betreuung von ärztlicher Seite aus zuständig.

Die Konzeption der Studien erfolgte durch Prof. Dr. Uwe Klose.

Die Durchführung der MRT-Untersuchungen der Patientinnen und Patienten erfolgte entweder im Rahmen der Routinediagnostik von den zuständigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie oder im Rahmen von zusätzlichen Messungen durch mich.

Die Durchführung der histopathologischen und immunhistochemischen Untersuchungen erfolgte durch das Institut für Neuropathologie der Universitätsklinik Tübingen.

Das Einzeichnen der Tumorregionen erfolgte durch Herrn PD Dr. Johann-Martin Hempel.

Das Zusammenführen der Patientendaten und histologischen Ergebnisse erfolgte durch mich und Herrn PD Dr. Johann-Martin Hempel.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte von mir in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. Johann-Martin Hempel und Herrn Prof. Dr. Uwe Klose, sowie mit Unterstützung des Instituts für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## 11. Veröffentlichungen

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit erhielt ich die Möglichkeit, einzelne Teile der vorliegenden Ergebnisse im Rahmen von freien Vorträgen und Postervorstellungen auf folgenden Kongressen zu präsentieren:

- 56. Jahrestagung der American Society for Neuroradiology, 2018, Vancouver, Kanada.(72, 73)
- 57. Jahrestagung der American Society for Neuroradiology, 2019, Boston, USA.(74)
- 27. Jahrestagung der International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2018, Paris, Frankreich.(75, 76)
- 28. Jahrestagung der International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2019, Montreal, Kanada.(77)
- 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, 2018, Frankfurt a. M., Deutschland.(78)
- 25. European Congress of Radiology, 2019, Wien, Österreich.(79)

Im Rahmen dieser Vorstellungen wurden teilweise Abstracts, welche Daten der vorliegenden Doktorarbeit enthalten, in englischer Sprache im Anschluss an die Kongresse als Conference Proceedings veröffentlicht.

Das Verfassen der Abstracts erfolgte durch mich mit Unterstützung von Prof. Klose. Die Vorträge wurden von mir gehalten, die Poster von mir vorgestellt.

## 12. Danksagungen

Mein größter Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Professor Dr. Uwe Klose, welcher mich über die gesamte Dauer meiner Dissertation herausragend betreut und an jedem Punkt unterstützt hat. Dafür, dass er für alle meine Fragen jederzeit zur Verfügung stand und diese mit großer Geduld beantwortete. Danken möchte ich ihm auch für die Ermutigung, die Ergebnisse auf nationalen und internationalen Kongressen vorzustellen und seine Unterstützung beim Einreichen der Abstracts und der Vorbereitung der Präsentationen.

Ich hätte mir keinen besseren Doktorvater wünschen können.

Ebenfalls danken möchte ich Frau Professor Dr. Ernemann für die Vermittlung des Kontaktes und die Unterstützungen, welchen mir in ihrer Abteilung zu Teil wurden.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt Herrn PD Dr. Johann-Martin Hempel für die Betreuung, die Euphorie für die klinische Forschung und die Einblicke in die weite Welt der wissenschaftlichen Publikationen und Kongresse.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. Marion Batra und Herrn PD Dr. Benjamin Bender für die Hilfe bei medizinischen Fragestellungen und die Zusammenarbeit im Rahmen des Thalamus-Projektes bedanken.

Ohne die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie wäre das Erfassen der Daten nicht möglich gewesen. Deshalb gilt ihnen allen ein großer Dank.

In besondere Weise möchte ich Frau Anja Stierl für die Einführungen in die Bedienung der MR-Tomographen und die freundschaftliche Zusammenarbeit während unzähliger MRTs danken.

Danken will ich auch dem IZKF-Promotionskolleg der medizinischen Fakultät Tübingen, welches mich während des Jahres der Datenerfassung mit seinem

Stipendium unterstützt und auf meinen ersten Schritten des wissenschaftlichen Arbeitens begleitet hat.

Ein außerordentlicher Dank gilt meinen Eltern, welche mich nicht nur während der Dissertation, sondern während meines gesamten Lebens immer wertschätzend und motivierend unterstützt haben. Sowohl in fachlicher Hinsicht als auch bei jedem anderen Problem kann ich immer auf sie zählen.

An dieser letzten Stelle möchte ich mich bei Felicia Amelie Membarth, meiner Freundin, Partnerin und Mutter unseres noch ungeborenen Kindes, bedanken. Danke für Deine bedingungslose Unterstützung in jeder Situation. Du bist die Liebe und Stütze meines Lebens.