

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Klinik für Neurochirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Volker Seifert

**Beitrag der Protonen-Magnetresonanztomographie (¹H-MRS)
zur Diagnostik und Prognose von Patienten mit WHO Grad II
und Grad III Gliomen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Oliver Delić

aus Berlin

Frankfurt am Main, 2010

Dekan: Prof. Dr. med. Josef Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. med. Rüdiger Gerlach

Korreferent: Prof. Dr. med. Thomas Klingebiel

Tag der mündlichen Prüfung: 26.05.2011

1 Einleitung	6
1.1 Allgemeine Grundlagen.....	6
1.2 Grundlagen der ¹ H-MRS.....	13
1.2.1 Kernspin-Resonanz und freier Induktionszerfall	13
1.2.2 Chemische Verschiebung	14
1.2.3 Einzelvolumenspektroskopie (SVS) und Chemical Shift Imaging (CSI).....	15
1.2.4 Fourier Transformation und Signalintensität.....	17
1.2.5 Absolute Quantifizierung	17
1.2.6 Metaboliten	18
1.2.6.1 Cholin.....	18
1.2.6.2 Kreatin/Kreatinphosphat	19
1.3 Fragestellung	21
2 Patienten und Methoden	25
2.1 Patienten	25
2.2 MRT und ¹ H-CSI	26
2.2.1 MRT Untersuchungen	26
2.2.2 ¹ H-CSI Untersuchungen.....	27
2.2.2.1 Datenaufnahme ¹ H-CSI: relative Signalintensität der Metaboliten	27
2.2.2.2 Datenaufnahme ¹ H-CSI: relative, absolut quantifizierte Metabolitenwerte	29
2.3 Statistische Methoden	31
2.3.1 Differenzierung zwischen Patienten mit WHO °II und °III Gliomen.....	31
2.3.2 Prognosefaktoren für die progressfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Follow-up	34
3 Ergebnisse	36

3.1 Differenzierung zwischen Patienten mit WHO °II und °III Gliomen.....	36
3.1.1 Patientenbeschreibung.....	36
3.1.2 Messergebnisse und Trennwertbestimmung.....	36
3.2 Prognosefaktoren für die progressfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Follow-up.....	43
3.2.1 Patientenbeschreibung.....	43
3.2.2 Messergebnisse	46
3.2.3 Prognosefaktoren für die progressfreie Überlebenszeit.....	47
3.2.4 Prognosefaktoren für die Gesamtüberlebenszeit.....	48
4 Diskussion	51
4.1 Differenzierung zwischen Patienten mit WHO °II und °III Gliomen.....	52
4.2 Prognosefaktoren für die progressfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Follow-up.....	55
5 Schlussfolgerung.....	65
6 Zusammenfassung	67
Literaturverzeichnis	71
Anhang	79
Abkürzungsverzeichnis	82
Einheiten	84
Zeichen	84
Abbildungsverzeichnis	85
Tabellenverzeichnis	86
Danksagung	87
Lebenslauf	88
Schriftliche Erklärung.....	90

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Grundlagen

Gliome haben in den USA im Zeitraum 2000 bis 2004 ca. 36 % aller hirneigenen Tumoren ausgemacht und repräsentieren damit die größte Gruppe innerhalb der hirneigenen Tumoren [CBTRUS, 2008]. Sie werden anhand histopathologischer Kriterien nach der aktuellen World Health Organisation (WHO) Klassifikation [Louis et al., 2007] in vier Grade (WHO °I - °IV) eingeteilt. Die Unterscheidung zwischen niedriggradigen (WHO °I – °II) und höhergradigen Gliomen (WHO °III - °IV) ist entscheidend für die Therapie, die Prognose und Lebenserwartung der betroffenen Patienten [van den Bent et al., 2005; Kristiansen et al., 1981; Stupp et al., 2005; Karim et al., 1996; Keles et al., 2006; Shaw et al., 2002; Pignatti et al., 2002; Lacroix et al., 2001]. Der Goldstandard für das Grading ist nach wie vor die histopathologische Diagnostik [Weller, 2004], die eine Tumorgewebeentnahme im Rahmen einer neurochirurgischen Resektion, oder falls nicht möglich, stereotaktischer Biopsie voraussetzt. Da es sich um eine sehr fokale Tumorgewebeentnahme handelt, sind stereotaktische Biopsien mit einer erhöhten diagnostischen Ungenauigkeit behaftet [Jackson et al., 2001]. Daher wurden in den letzten Jahrzehnten verstärkt, ergänzend zur Histopathologie, nichtinvasive bildgebende Methoden evaluiert, um eine bessere und umfassendere Einsicht in das biologische Verhalten der Gliome zu gewinnen.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine etablierte Methode zur Diagnostik zerebraler Tumoren [Brant-Zawadzki et al., 1984; Just & Thelen, 1988; Dean et al., 1990]. Die Sensitivität (73 %) und Spezifität (65 %) [Law et al., 2003] im Grading von Gliomen ist allerdings nicht zufriedenstellend. So ist die Anreicherung von Kontrastmittel im Tumorgewebe ein allgemein akzeptiertes

Malignitätskriterium, das jedoch teilweise zu falschen Schlussfolgerungen führen kann. So zeigen Scott et al. [2002], dass zusammengefasst etwa ein Drittel der niedriggradigen Astrozytome (ohne pilozytische Astrozytome), Oligodendrogliome und Oligoastrozytome in ihrer Studie Kontrastmittelanreicherungen aufweisen, während etwa zusammengefasst 27 % der histopathologisch gesicherten anaplastischen Gliome kein Kontrastmittel aufnehmen.

In der funktionellen Bild Diagnostik erzielen sowohl die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) [Woesler et al., 1997; Delbeke et al., 1995; Tyler et al., 1987] als auch die Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) [Kumar et al., 2006] widersprüchliche Resultate in Bezug auf das Grading von Gliomen.

Zur Beurteilung eines malignen Progresses kann die Verwendung bestimmter Tracer-Substanzen wie in der Methyl-L-¹¹C-Methionin-PET (MET-PET) nützlich sein [Ullrich et al., 2009]. Zudem kann die Differenzierung zwischen Tumorgewebe und peritumoralem Hirngewebe durch die Fluorethyltyrosin-PET (FET-PET) verbessert werden [Pauleit et al., 2005]. Des Weiteren scheint durch die MET-PET [Ribom et al., 2001] aber auch durch die Fluor-18-Fluordesoxyglukose-PET (FDG-PET) [Kaschten et al., 1998] die Abgabe einer Überlebensprognose möglich zu sein. Die hohen Kosten und die geringe Verfügbarkeit – im Fall der PET – sowie die Strahlenbelastung haben eine breitere Anwendung außerhalb von kontrollierten Studien bisher allerdings noch nicht zugelassen.

Die Bedeutung der funktionellen MR-Bildgebung hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. Hier sind v. a. die MR-Perfusion und die Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (¹H-MRS) aus diesem Bereich zu nennen. Mit der MR-Perfusion ist es möglich das regionale zerebrale Blutvolumen (rCBV, engl.: *regional Cerebral Blood Volume*) zu bestimmen. Mehrere Arbeiten belegen, dass mit Hilfe des rCBV eine Unterscheidung zwischen niedrig- und hö-

hergradigen Gliomen möglich ist [Law et al., 2003; Shin et al., 2002; Lam et al., 2001; Aronen et al., 1994]. Die Werte der Sensitivität liegen hier zwischen 73 % und 91 % und die Werte der Spezifität zwischen 83 % und 89 % [Law et al., 2003; Shin et al., 2002; Lam et al., 2001]. Law et al. [2006] finden zusätzliche Hinweise darauf, dass ein erhöhtes rCBV in niedrigmalignen Gliomen mit einem schnelleren Progress korreliert.

Mit der ^1H -MRS können Hirnstoffwechselprodukte¹ wie Cholin² (Cho) und Kreatin/Kreatinphosphat³ (tCr) bestimmt werden. Darüber hinaus können weitere Metaboliten bestimmt werden [Michaelis et al., 1991], die aber in dieser Arbeit nicht untersucht wurden und daher nicht weiter erklärt werden. Die ^1H -MRS ist geeignet das Grading zwischen niedrig- und höhergradigen Gliomen zu verbessern [Shimizu et al., 1996; Herminghaus et al., 2003; Law et al., 2003; Majós et al., 2003; Fountas et al., 2004; Fayed & Modrego, 2005; Xu et al., 2005]. Hier werden in Bezug auf das Grading von Gliomen Sensitivitäten zwischen 73 % und 95 % sowie Spezifitäten zwischen 48 % und 93 % erreicht [Herminhaus et al., 2003; Law et al., 2003]. Des Weiteren liefert die ^1H -MRS Hinweise zur Differenzierung von primären und sekundären Hirntumoren aber auch nicht tumorösen fokalen Erkrankungen des zentralen Nervensystems [Möller-Hartmann et al., 2002]. Darüber hinaus berichten mehrere Arbeiten, dass die ^1H -MRS die Suche nach optimalen Biopsieorten in Patienten mit WHO °II und °III Gliomen unterstützen kann [McKnight et al., 2007; Hermann et al., 2008]. Einige wenige Arbeiten geben Hinweise, dass die ^1H -MRS im Stande ist, das maligne Potential von Gliomen zu prognostizieren [Hattingen et al., 2008 a; Kuznetsov et al., 2003] und zu beobachten [Tedeschi et al., 1997]. Die Arbeit von Hattingen et al.

¹ Im Folgenden als *Metaboliten* bezeichnet.

² Siehe hierzu auch Kapitel 1.2.6.1.

³ Siehe hierzu auch Kapitel 1.2.6.2.

[2008 a] zeigt, dass die ^1H -MRS einen Beitrag zur Prognose von Patienten mit niedriggradigen Gliomen leisten kann. Ein erhöhtes tCr bei Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ Gliomen ist nach Hattingen et al. mit einer kürzeren progressfreien Überlebenszeit verbunden. Reijneveld et al. [2005] finden hingegen keinen Hinweis dafür, dass sich die ^1H -MRS zum Monitoring von niedriggradigen Gliomen eignet.

Aufgrund der viel versprechenden Resultate in der Gliomdiagnostik, der nicht vorhandenen Strahlenbelastung und der weiten Verbreitung der MR-Geräte stellt die funktionelle MR-Bilddiagnostik einen Fortschritt in der Betreuung von Patienten mit Gliomen dar. Da die ^1H -MRS ein Teil der funktionellen MR-Bilddiagnostik ist und wie oben beschrieben gute Ergebnisse geliefert hat, untersucht diese Arbeit den Nutzen der ^1H -MRS in der Differenzierung und Prognose von WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Astrozytomen, Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen. Diese werden im Folgenden als Gliome bezeichnet. Dies betreffend ist v. a. die Arbeit von Hattingen et al. [2008 a] anzuführen, da sie als erste den Einsatz von tCr als Progressionsfaktor für niedriggradige Gliome darstellt. Außerdem verwenden sie absolut quantifizierte Metabolitenwerte um Ungenauigkeiten anderer Quantifizierungsmethoden [Li, Wang & Gonen, 2003] zu umgehen. Aus diesen Metabolitenwerten werden, wie bei Tedeschi et al. [1997], Quotienten zwischen Tumor und gesundem, anatomisch korrespondierendem Hirngewebe gebildet. Diese Quotienten werden im Folgenden als *relative, absolut quantifizierte Metabolitenwerte* bezeichnet. Sie sollen die inter- und intraindividuellen Schwankungen der Metabolitenwerte [Wiedermann et al., 2001] minimieren.

Hattingen et al. untersuchten nur den Quotient, der aus dem Mittelwert der tCr-Messwerte des Tumors und der anatomisch, korrespondierenden gesunden Gegenseite gebildet wurden. Dieser Quotient wird im Folgenden als tCr_{ave} ⁴ bezeichnet. Die vorliegende Arbeit versucht zu klären, ob neben tCr_{ave} auch der Quotient aus dem maximalen tCr-Messwert des Tumors und der anatomisch, korrespondierenden gesunden Gegenseite zur Prognose der progressfreien Überlebenszeit⁵ und der Gesamtüberlebenszeit⁶ von Patienten mit WHO °II und °III Gliomen geeignet ist. Dieser Quotient wird im Folgenden als tCr_{max} ⁷ bezeichnet. Die Ergebnisse der ¹H-MRS werden mit einigen bereits etablierten klinischen und histologischen Prognosefaktoren der progressfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit [Kristiansen et al., 1981; Pignatti et al., 2002; Sanai & Berger, 2008; Shaw, Scheithauer & O'Fallon, 1997; van den Bent et al., 2005] verglichen.

Da schon länger bekannt ist, dass Cho mit dem Malignitätsgrad von Gliomen zusammenhängt, soll diese Arbeit außerdem klären, ob die Mittel- und Maximumwerte von Cho (Cho_{ave} ⁸ und Cho_{max} ⁸) sich in der Verteilung zwischen Patienten mit WHO °II und °III Gliomen unterscheiden. Denn zumeist wurden in der Literatur nur Unterschiede für Cho zwischen Patienten mit niedriggradigen und höhergradigen Gliomen, in denen auch Patienten mit WHO °IV Gliomen mit eingeschlossen waren, untersucht. Für diese Arbeit wurden bewusst nur Daten von Patienten mit WHO °II und °III Gliomen ausgewertet, da die Differenzierung zwischen ihnen, wie weiter oben bereits beschrieben, Schwierigkeiten bereitet.

⁴ Siehe hierzu auch Definition 1 in Kapitel 1.3.

⁵ Siehe hierzu auch Definition 6 in Kapitel 1.3.

⁶ Siehe hierzu auch Definition 8 in Kapitel 1.3.

⁷ Siehe hierzu auch Definition 2 in Kapitel 1.3.

⁸ Siehe hierzu auch Definition 3 in Kapitel 1.3.

Diese Arbeit soll daher einen Beitrag leisten, Patienten mit WHO °II und °III Gliomen anhand von Cho besser differenzieren zu können.

Aufgrund der einfacheren Handhabung werden in der klinischen Diagnostik häufiger Signalintensitäten der Metaboliten verwendet. Die Höhe der Signalintensität des jeweiligen Metaboliten hängt von der Anzahl der beteiligten Protonen ab⁹. Bei der bloßen Berechnung der Signalintensitäten werden Einflussfaktoren wie die Spulenladung und die dielektrische Leitfähigkeit des menschlichen Körpers nicht beachtet. Daher weisen die Signalintensitäten große Signalvariationen auf [Helms, 2008]. Sie sind den absolut quantifizierten Metabolitenwerten in der Aussagekraft unterlegen [Bottomley, 1992]. Ihr Vorteil ist der geringere Zeitaufwand für die Auswertung im Vergleich zu den absolut quantifizierten Metabolitenwerten.

Diese Arbeit untersucht daher, ob die an denselben Patienten berechneten Signalintensitäten von Cho und tCr ($\text{Cho}_{\text{SiMax}}^{10}$ und $\text{tCr}_{\text{Si}}^{11}$) ähnliche Resultate in Bezug auf die Differenzierung und Prognose von Patienten mit WHO °II und °III Gliomen liefert wie *die relativ, absolut quantifizierten Metabolitenwerte*. Die Signalintensitäten werden entsprechend der *relativ, absolut quantifizierten Metabolitenwerte* zu Quotienten zwischen Tumorgewebe und gesundem anatomisch korrespondierendem Hirngewebe zusammengefasst. Im Folgenden werden diese Quotienten als *relative Signalintensitäten der Metaboliten* bezeichnet. Die Auswahl der zu untersuchenden Volumenelemente (Voxel) unterscheidet sich jedoch zwischen *den relativ, absolut quantifizierten Metabolitenwerten* und *den relativen Signalintensitäten der Metaboliten*.

⁹ Siehe hierzu auch Kapitel 1.2.4.

¹⁰ Siehe hierzu auch Definition 4 in Kapitel 1.3.

¹¹ Siehe hierzu auch Definition 5 in Kapitel 1.3.

Die Arbeit ist in drei Hauptschnitte gegliedert. Der erste Abschnitt beinhaltet im 1. Kapitel einen Überblick über die Grundzüge der ^1H -MRS. Zusätzlich werden Studien, die Veränderungen der Metaboliten Cho und tCr im Zusammenhang mit Gliomen und anderen Erkrankungen behandeln, vorgestellt. Am Schluss des 1. Kapitels folgt die Formulierung der Arbeitshypothesen. Im Hauptteil der Arbeit (Kapitel 2) werden die in dieser retrospektiven Studie verwendeten Methoden und Patienten vorgestellt. Schließlich (Kapitel 3 – 4) erfolgt die Präsentation der Ergebnisse mit anschließender Diskussion, in der die Einordnung der Ergebnisse an Hand der gegenwärtigen Fachliteratur erfolgt. Zum Abschluss wird in Kapitel 5 eine kurze Schlussfolgerung der Ergebnisse gezogen. In Kapitel 6 erfolgt dann eine Zusammenfassung dieser Arbeit.

1.2 Grundlagen der ^1H -MRS

Die ^1H -MRS ist eine nichtinvasive Methode zur in vivo Bestimmung von Metaboliten des Hirnstoffwechsels. In diesem Kapitel werden kurz die Grundzüge der Signalentstehung, -lokalisierung und -verarbeitung behandelt. Dies soll dazu beitragen, die folgenden Kapitel besser zu verstehen. Für ein tieferes Verständnis der technischen Einzelheiten sei auf Fachbücher – z. B. Kim und Jackson [1999] – verwiesen. Im Anschluss erfolgt eine kurze Darstellung der mittels ^1H -MRS untersuchten Metaboliten und deren beschriebene Veränderungen im Rahmen hirneigener Tumoren und anderer Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS).

1.2.1 Kernspin-Resonanz und freier Induktionszerfall

Grundlage der ^1H -MRS ist der Kernspin (Spin) von Protonen, da sie eine ungerade Nukleonenzahl besitzen. Jedes Proton erzeugt durch den Kernspin ein magnetisches Moment, dessen Richtung im Raum zufallsverteilt ist. Durch Anlage eines äußeren statischen Magnetfeldes B_0 richtet sich die Mehrzahl der magnetischen Momente der Protonen parallel zu den Feldlinien von B_0 aus. Dies ist der energetisch günstigere Zustand. Es erfolgt eine longitudinale makroskopische Magnetisierung M_0 der Mehrzahl der Spins in Richtung B_0 . Die Spins führen dabei eine Präzession aus, d. h. sie drehen sich wie ein Kreisel um die Achse von B_0 . Die Frequenz der Präzession wird auch Larmorfrequenz genannt und ist kerntypisch. Nach Einschalten eines dynamischen und orthogonal zu B_0 stehenden transversalen Magnetfeldes B_1 werden die Spins angeregt. Durch Anregung mit der geeigneten Frequenz – auch Resonanzfrequenz genannt – wird auf die entsprechenden Spins Energie übertragen. M_0 wird dabei aus der Longitudinalebene in die Transversalebene verschoben. Nach Abschalten des orthogonalen Magnetfeldes B_1 gelangen die Protonen unter Abgabe der aufgenommenen Energie in die Ausgangslage M_0 zurück. Dabei induzieren sie in einer orthogonal zum statischen Magnetfeld B_0 installierten

Empfängerspule eine Wechsellspannung, die auch „freier Induktionszerfall“ oder FID (engl.: *Free Induction Decay*) genannt wird. Die Frequenz dieser Spannung ist gleich der Resonanzfrequenz. Da die empfangenen Signale nur sehr gering und das durch Störfaktoren verursachte Rauschen entsprechend hoch ist, wird die Anregung durch B_1 in Form von Hochfrequenzimpulsen (HF-Impulse) mehrfach wiederholt. Hierdurch wird das Signal, nicht jedoch das zufallsverteilte Rauschen verstärkt. Außerdem müssen vorher die Signale der Wasserprotonen mittels CHESS-Pulsen (CHESS, engl.: *Chemical Shift Selective Imaging Saturation*) selektiv unterdrückt werden, da Wassermoleküle in einer deutlich höheren Konzentration vorhanden sind als die zu untersuchenden Metaboliten [183 Kim & Jackson, 1999].

1.2.2 Chemische Verschiebung

Grundlage der messbaren Unterschiede der Resonanzfrequenz der einzelnen Metaboliten in der ^1H -MRS ist die chemische Verschiebung. Die Protonen der Metaboliten liegen in verschiedenen chemischen Verbindungen vor. Sowohl chemische Bindung als auch Umgebung beeinflussen die Dichte der Elektronenwolke, die ein bestimmtes Proton umgibt. Diese Elektronenwolke schirmt das Proton gegen das äußere Magnetfeld ab und verändert somit lokal die Stärke des magnetischen Feldes. Daraus resultiert eine Veränderung der Resonanzfrequenz des Protons. Folglich können verschiedene Metaboliten aufgedeckt werden, da die in ihnen enthaltenen identischen Protonen in unterschiedlichen Verbindungen vorliegen. Um die chemische Verschiebung unabhängig von den Versuchsbedingungen – z. B. der Feldstärke des Magnetfeldes – angeben zu können, bedient man sich einer Referenzfrequenz – in der ^1H -MRS wird die Referenzfrequenz per Definition durch die Substanz Tetramethylsilan bestimmt. Die ermittelten Frequenzen werden dann als Quotient zur Referenzfrequenz in ppm (engl.: *parts per million*) angegeben [183 Kim & Jackson, 1999].

1.2.3 Einzelvolumenspektroskopie (SVS) und Chemical Shift Imaging (CSI)

Um die erhaltenen FID räumlich zuordnen zu können, existiert die Möglichkeit das homogene, äußere Feld B_0 mit Magnetfeldgradienten zu überlagern um es abzustufen. Bei der normalen MR-Bildgebung werden drei verschiedene Gradienten angewandt: ein Schichtgradient, ein Phasenkodiergradient und ein Lesegradient. Der Lesegradient führt während der Signalaufnahme zu einer ortsabhängigen Frequenzverschiebung der angeregten Spins. Bei der Magnetresonanzspektroskopie kann somit kein Lesegradient angelegt werden, weil ja hier alleine die durch die chemische Umgebung verursachten Frequenzverschiebungen gemessen werden sollen. Für die in dieser Arbeit verwendete ortsauflösende Technik der Spektroskopie werden Schichtgradienten in Kombination mit Phasenkodiergradienten angelegt. Dieses Verfahren wird als *Chemical Shift Imaging* – oder kurz CSI – bezeichnet. Da in der Literatur auch oft die *Single Voxel Spectroscopy* – oder kurz SVS – verwendet wird, soll diese auch kurz beschrieben werden. Im Anschluss erfolgt ein Vergleich der beiden Verfahren.

Die SVS verwendet nur Schichtgradienten zur Ortsauflösung. Der Schichtgradient wird während des Anregungspulses in z-Richtung angelegt. Angeregt werden nur Spins einer definierten Schicht. Man erhält ein Volumenelement (Voxel) aus einer Schicht durch die Kombination von Schichtgradienten, die auf mehrere, aufeinander folgende Anregungspulse verteilt sind. Somit ist das zu untersuchende Voxel durch den Schnittpunkt drei orthogonal zueinander stehenden Schichten definiert [Klose, 2008]. Die Voxelgröße variiert zwischen 1 cm^3 bis 10 cm^3 [Kim & Jackson, 1999].

Für das CSI werden zusätzlich Phasenkodiergradienten angelegt [Skoch, Jiru & Bunke, 2008]. Als Folge präzedieren die Spins der angeregten Schicht je nach Ort unterschiedlich schnell. Nach Abschalten der Gradienten fallen sie wieder in

ihre ursprüngliche Larmorfrequenz zurück, besitzen aber eine ortsabhängige Phasenverschiebung. Durch wiederholtes Anlegen von Phasenkodiergradienten unterschiedlicher Stärke erfährt das Kernspinresonanzspektroskopie-Signal eine Modulation, deren Frequenz ortsabhängig ist. Durch diese Technik werden gleichzeitig viele Spektren aus der gesamten Probenschicht (VOI, engl.: **V**olume **o**f **I**nterest) erzeugt, wobei jedes Spektrum räumlich einem bestimmten Voxel zuordenbar ist. Die Größe der einzelnen Voxel und damit auch die räumliche Auflösung ist aufgrund der besseren Signalausbeute dieser Methode gegenüber der SVS kleiner. Minimale Voxelgrößen bis zu $0,125 \text{ cm}^3$ sind beschrieben [183 Kim & Jackson, 1999].

Vorteil der SVS ist eine hohe Magnetfeldhomogenität im Messvolumen, wodurch ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis¹² bei relativ kurzen Untersuchungszeiten erzielt werden kann. Die Vorteile des CSI liegen v. a. darin, die Heterogenität der Metabolitenkonzentrationen in pathologischen Arealen aufzudecken und sie mit korrespondierenden anatomischen MR-Bildern vergleichen zu können. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit der CSI auch in einem kleineren VOI die Metaboliten bestimmen zu können. Nachteile der CSI sind eine höhere Artefaktanfälligkeit, eine geringere spektrale Auflösung durch eine schlechtere Magnetfeldhomogenität. Die höhere Artefaktanfälligkeit kommt teilweise durch Partialvolumeneffekte zu Stande. Dabei kann das Spektrum eines bestimmten Voxels durch die Resonanzsignale benachbarter Voxel kontaminiert werden [183 Kim & Jackson, 1999].

¹² Relative Stärke des MR-Signals verglichen mit umgebenden Störfaktoren (thermisches Rauschen, Geräterauschen, Bewegungen, etc.)

1.2.4 Fourier Transformation und Signalintensität

Zwar enthalten die FID alle benötigten Informationen um Rückschlüsse auf die Signalstärke zu ziehen, allerdings wird zur Erleichterung der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse die Umwandlung in ein Frequenzspektrum angestrebt. Man benötigt hierfür die Fourier Transformation. Dabei werden die für die jeweiligen Frequenzen ermittelten Signale aufgetragen und anhand der Frequenzunterschiede zur Referenzfrequenz können die Metaboliten identifiziert werden [Michaelis et al., 1991].

Die Fläche unter einem Signal des Frequenzspektrums ist proportional zur Anzahl der Atomkerne mit der entsprechenden chemischen Verschiebung. Man bezeichnet diese Fläche auch als Signalintensität.

Einen tieferen Einblick in die Fourier Transformation sowie weitere technische Nachbearbeitungsmöglichkeiten zur Signalsoptimierung findet man z. B. in Jiru [2008].

1.2.5 Absolute Quantifizierung

Die absolute Quantifizierung ist eine Prozedur der Datennachbearbeitung um aus der Signalintensität der einzelnen Metaboliten die numerischen Werte ihrer Konzentrationen bestimmen zu können. Unter Berücksichtigung der Interaktionen zwischen der Magnetspule und dem Untersuchungsobjekt [Helms, 2008] sowie einer anschließenden Signalkalibrierung durch ein Phantom [Michaelis et al., 1993] können die Konzentrationen der beteiligten Metaboliten in absoluten Einheiten – meist in mmol/l – angegeben werden. Die absolute Quantifizierung der Metaboliten ist für die Evaluierung der klinischen Anwendung der ^1H -MRS unabdingbar um Vergleiche zwischen verschiedenen Patienten bzw. Hirnbereichen aber auch verschiedenen Aufnahmeprotokollen und MR-Geräten zu ermöglichen. Für die klinische Diagnostik im Einzelfall spielt die absolute Quantifizierung eher eine untergeordnete Rolle [Helms, 2008].

1.2.6 Metaboliten

Im Folgenden werden nur die Metaboliten Cholin und Kreatin/Kreatinphosphat vorgestellt, da diese in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden. Auf andere Metaboliten wie N-Acetyl-Aspartat (NAA), Laktat, freie Lipide, Myo-Inositol, Glukose, Glutamine, Alanin, etc. wird nicht näher eingegangen.

1.2.6.1 Cholin

Cholin (Cho) ist v. a. in Form des Phosphatidylcholin ein wichtiger Bestandteil von Membranphospholipiden. Auf Grund seiner festen Bindung in der Membran trägt Phosphatidylcholin allerdings nicht zum Cho-Signal in der $^1\text{H-MRS}$ bei. Vielmehr handelt es sich um ein Gemisch wasserlöslicher Vorstufen der Membranphospholipide wie freies Cho, Phosphocholin und Glycerophosphocholin, welche zum Signal von Cho beitragen [Miller et al., 1996].

Sabatier et al. [1999] zeigen in ihrer in vitro Studie, dass anaplastische Gliome ein höheres Cho besitzen als WHO °II Gliome. Dies lässt sich mit einem erhöhten Zellmembranumsatz höhergradiger Gliome erklären, durch welchen es zu einer vermehrten Freisetzung von Membranphospholipidvorstufen kommt. Außerdem weisen Miller et al. [1996] einen Zusammenhang zwischen der Zelldichte und Cho in ihrer Studie nach. Da der Zellmembranumsatz stark mit der Proliferationsaktivität verknüpft ist, ist nach dem heutigen Wissensstand davon auszugehen, dass Cho als Gradmesser der Proliferation dienen kann. Diese Hypothese unterstützend, zeigen mehrere Arbeiten eine Korrelation zwischen Cho und dem histologischen Proliferationsindex Ki-67 [Shimizu et al., 2000; Herminghaus et al., 2002]. Tedeschi et al. [1997] finden Belege, dass ein Anstieg von Cho im Verlauf der Gliomerkrankung mit einem Voranschreiten der Krankheit einhergeht. In nekrotischen Tumorarealen ist Cho vermindert [Vigneron et al., 2001].

1.2.6.2 Kreatin/Kreatinphosphat

Kreatin/Kreatinphosphat wird in der englischsprachigen Literatur auch als *total creatine* (tCr) bezeichnet und ist ein wichtiger Metabolit des Energiestoffwechsels. Es fungiert dabei als kurzfristiger Energiespeicher, indem es einen geladenen Phosphatrest an Adenosindiphosphat (ADP) abgeben bzw. von Adenosintriphosphat (ATP) aufnehmen kann. Ob tCr darüber hinaus noch weitere Aufgaben besitzt, ist bisher noch nicht ausreichend erforscht. Die ^1H -MRS kann allerdings nicht zwischen Kreatin und Kreatinphosphat unterscheiden [186 Michaelis et al., 1991], sodass sich der energetische Zustand des tCr nur durch andere Methoden wie der ^{31}P Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie eruieren lässt.

Majós et al. [2003] beobachten in ihrer Studie, dass niedriggradige Gliome höhere Werte von tCr als höhergradige Gliome besitzen. Eine andere Studie von Lupo et al. [2007] zeigt, dass höhergradige Gliome in Bereichen erhöhter Perfusionswerte ein erniedrigtes tCr im Vergleich zur gesunden Gegenseite aufweisen. Kinoshita et al. [1994] zeigen in ihrer Arbeit, dass neuroektodermale Tumoren ein höheres tCr aufweisen als Tumoren nicht neuroektodermalen Ursprungs. Im gesunden Gehirn besitzen Astrozyten und v. a. Oligodendrozyten die höchsten Konzentrationen an tCr [Urenjak et al., 1993]. Andere ^1H -MRS Studien, die an Patienten mit Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz durchgeführt wurden, entdecken höhere tCr-Resonanzsignale im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden [Husted et al., 1994; Hanefeld et al., 2005]. Diesen Erkrankungen, wie der Multiplen Sklerose und dem seltenen Pelizaeus-Merzbacher-Syndrom, ist gemeinsam, dass sie mit einer Aktivierung des normalen glialen Gewebes einhergehen, sodass die Autoren einen Zusammenhang mit der tCr-Erhöhung diskutiert haben. Hattingen et al. [2008 a] postulieren, dass die tCr Erhöhung in Gliomen, in Analogie zu anderen Erkrankungen der weißen Substanz, eine Reaktion des normalen Gliagewebes auf die Infiltra-

tion der neoplastischen Gliazellen darstellen könnte und somit ein indirektes Maß für die Infiltrationsaktivität darstellt.

1.3 Fragestellung

Abgesehen von der Arbeit von Hattingen et al. [2008 a] ist die Rolle von tCr zur Evaluierung des Progressionsverhaltens von Gliomen nicht untersucht worden. Wie in der Einleitung schon erwähnt, untersuchten Hattingen et al. aber nur tCr_{ave} hinsichtlich der Prognose von Patienten mit WHO °II Gliomen. Daher stellt sich die Frage, ob neben tCr_{ave} auch tCr_{max} geeignet ist, einen Beitrag zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit WHO °II Gliomen zu leisten. Außerdem soll untersucht werden, ob tCr_{ave} und tCr_{max} auch zur Abschätzung der Prognose für Patienten mit WHO °III Gliomen benutzt werden können.

In der Einleitung wurde ebenfalls geschildert, dass die Differenzierung von Patienten mit WHO °II und °III Gliomen in der konventionellen MR-Bildgebung Schwierigkeiten bereitet. Daher soll untersucht werden, ob die Differenzierung mithilfe von Cho_{ave} und Cho_{max} möglich ist. Dies wurde nach bestem Wissen des Autors bisher noch nicht untersucht.

Des Weiteren soll betrachtet werden, ob die relativen Signalintensitäten $Cho_{Si_{max}}$ und tCr_{Si} hinsichtlich der Differenzierung und Prognose ähnliche Resultate am selben Patientenkollektiv wie die relativen, absolut quantifizierten Metabolitenwerte erzielen. In der klinischen Diagnostik werden Signalintensitäten aufgrund der einfacheren Handhabung häufiger verwendet. Sie sind aber, wie in der Einleitung bereits beschrieben, vom Ergebnis ungenauer.

Zuerst erfolgen zum einfacheren Verständnis Definitionen grundlegender in dieser Arbeit häufig verwendeter Begriffe. Danach erfolgt die konkrete Formulierung der Fragen. Schließlich werden die Fragen in Form von Arbeitshypothesen zusammengefasst.

Definition 1: Der Quotient aus den n Durchschnitten aller absolut quantifizierten Messwerte im Tumorbereich (tCr_i^x) und den m Durchschnitten in der ge-

sunden, anatomisch korrespondierenden Gegenseite (tCr_j^y) für tCr wird als relativer, absolut quantifizierter Metabolitenwert der tCr-Durchschnittswerte (tCr_{ave}) definiert:

$$tCr_{ave} = \frac{\sum_{i=1}^n tCr_i^x / n}{\sum_{j=1}^m tCr_j^y / m} \quad \text{mit } i \in \{1, 2, \dots, n\}, j \in \{1, 2, \dots, m\}$$

Definition 2: Der Quotient aus dem Maximumwert aller n absolut quantifizierten Messwerte im Tumorbereich (tCr_{max}^x) und den m Durchschnitten aller absolut quantifizierten Messwerte der gesunden, anatomisch korrespondierenden Gegenseite (tCr_j^y) für tCr wird als relativer, absolut quantifizierter Metabolitenwert des tCr-Maximumwertes (tCr_{max}) definiert:

$$tCr_{max} = \frac{tCr_{max}^x}{\sum_{j=1}^m tCr_j^y / m} \quad \text{mit } j \in \{1, 2, \dots, m\}$$

Definition 3: Analog zu den Definitionen 1 und 2 werden für Cholin Cho_{ave} und Cho_{max} definiert.

Definition 4: Der Quotient der maximalen Signalintensität aus dem Tumorbereich (Cho_{max}^x) und den m Durchschnitten der Signalintensitäten der gesunden, anatomisch korrespondierenden Gegenseite (Cho_j^y) für Cho wird als relative Signalintensität von Cho (Cho_{SiMax}) definiert:

$$Cho_{SiMax} = \frac{Cho_{max}^x}{\sum_{j=1}^m Cho_j^y / m} \quad \text{mit } j \in \{1, 2, \dots, m\}$$

Definition 5: Der Quotient, der aus dem identischen Volumenelement der maximalen Cho-Signalintensität stammenden tCr-Signalintensität ($tCr_{Cho_{max}}^a$) und den m Durchschnitten der tCr-Signalintensitäten der gesunden, anatomisch korrespondierenden Gegenseite (tCr_j^b) wird als relative Signalintensität von tCr (tCr_{Si}) definiert:

$$tCr_{Si} = \frac{tCr_{Cho_{max}}^a}{\sum_{j=1}^m tCr_j^b / m} \quad \text{mit } j \in \{1, 2, \dots, m\}$$

Definition 6: Die progressfreie Überlebenszeit der Patienten wird definiert als Zeitraum in Monaten zwischen der histologischen Diagnosesicherung und dem bilddiagnostischen Tumorprogress.

Definition 7: Als bilddiagnostischer Tumorprogress wird ein Tumorwachstum von mehr als 25 % und/oder eine neue Kontrastmittelanreicherung und/oder ein Rezidivwachstum nach vorheriger kompletter Entfernung in der MRT gewertet.

Definition 8: Die Gesamtüberlebenszeit der Patienten wird definiert als Zeitraum in Monaten zwischen dem Erstkontakt und dem Todeszeitpunkt.

Diese Arbeit untersucht, ob die in dem Protonen-CSI ($^1\text{H-CSI}$) ermittelten tCr_{ave} und tCr_{max} als Prognosefaktoren der progressfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen eingesetzt werden können. Die prognostische Signifikanz von tCr_{ave} und tCr_{max} wird untereinander und mit Cho_{ave} und Cho_{max} sowie einigen klinischen Prognosefaktoren – Resektionsgrad, Histologie, postoperative Therapie, Patientenalter bei Erstdiagnose und Geschlecht – verglichen.

Anhand Cho_{max} und Cho_{ave} soll überprüft werden, ob es signifikante Unterschiede in der Verteilung zwischen Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen gibt, und

ob aussagekräftige Trennwerte zu deren Unterscheidung gebildet werden können. Daneben wird untersucht, ob sich tCr_{ave} und tCr_{max} ebenfalls signifikant in der Verteilung zwischen Patienten mit WHO °II und °III Gliomen unterscheiden.

Darüber hinaus soll eruiert werden, ob tCr_{Si} ähnliche Resultate in Bezug auf die progressfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit liefert, und ob sich Cho_{SiMax} signifikant in der Verteilung zwischen Patienten mit WHO °II und °III Gliomen unterscheidet.

Aufgrund der Übersichtlichkeit wird zu erst die Differenzierung der Gliome durch das 1H -CSI erörtert und im Anschluss folgt die Untersuchung des prognostischen Wertes.

Die Arbeitshypothesen lauten demnach:

1. Anhand von Cho_{SiMax} , Cho_{ave} und Cho_{max} können Patienten mit WHO °II und °III Gliomen signifikant unterschieden werden.
2. tCr_{Si} , tCr_{ave} und tCr_{max} sind signifikante Prognosefaktoren der progressfreien Überlebenszeit von Patienten mit WHO °II und °III Gliomen.
3. tCr_{Si} , tCr_{ave} und tCr_{max} sind signifikante Prognosefaktoren der Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit WHO °II und °III Gliomen.

Diese Arbeitshypothesen sollen in einer retrospektiven Datenanalyse überprüft werden.

Im nächsten Kapitel werden die Einschlusskriterien für die Auswahl der Patientendaten benannt. Anschließend werden die technischen Einzelheiten der 1H -CSI Messung und Datennachbearbeitung erläutert. Im Anschluss werden die angewandeten statistischen Methoden beschrieben.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Die Daten der Patienten wurden retrospektiv ausgewertet und stammen aus dem Archiv der Klinik für Neurochirurgie des Klinikums der Goethe-Universität Frankfurt am Main. In die Datenauswertung eingeschlossen wurden nur Patienten mit neu diagnostizierten, supratentoriellen und bis dahin unbehandelten WHO °II und °III Astrozytomen, Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen. Die Patienten mussten vor der histologischen Diagnosestellung eine ^1H -CSI Untersuchung erhalten haben. Sowohl relative Signalintensitäten als auch relative, absolut quantifizierte Metabolitenwerte mussten vorhanden sein.

Die Patienten gaben vor der ^1H -CSI Untersuchung eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Zusätzlich wurde sichergestellt, dass keine Kontraindikationen für MRT Untersuchungen bestanden wie implantierte Herzschrittmacher, Defibrillatoren, Neurostimulatoren oder nicht MR-kompatible Fremdkörper. Tumoren, die in der Nähe der Schädelbasis lokalisiert wurden, aber auch solche, deren Durchmesser weniger als 1 cm betragen, wurden nicht in die Studie mit eingeschlossen, da eine fehlerfreie Auswertung mittels ^1H -CSI aufgrund von Partialvolumeneffekten¹³ in diesen Fällen nicht möglich ist. Die Erstdiagnosen wurden im Zeitraum April 2004 bis September 2007 gestellt.

Insgesamt erfüllten 58 Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien. Die histologische Abklärung erfolgte nach neurochirurgischer Resektion bzw. Teilresektion (n = 35) oder stereotaktischer Biopsie (n = 23). Bei der Mehrzahl der Patienten (n = 48) wurde innerhalb eines Monats nach dem ^1H -CSI auch die histologische

¹³ Siehe hierzu auch Kapitel 1.2.3.

Abklärung durchgeführt. Da zehn Patienten erst im Verlauf ihrer Erkrankung eine histologische Abklärung erhielten, wurde bei diesen Patienten das ^1H -CSI mit der geringsten zeitlichen Distanz zur histologischen Absicherung gewählt. Bei ihnen erfolgte die histologische Absicherung daher erst in einem Abstand von 2 – 6 Monaten nach der Spektroskopie. Die Einteilung der Tumoren erfolgte durch unabhängige Neuropathologen nach der WHO Klassifikation [Kleihues & Cavenee, 2000].

Von den insgesamt 58 Patienten blieben 48 Patienten zur weiteren Behandlung bzw. zu weiteren Kontrolluntersuchungen an die Ambulanz der Neurochirurgischen Klinik angeschlossen. Sie werden im Folgenden als Patienten mit Follow-up bezeichnet. Die Kontroll-MRT-Untersuchungen fanden am ersten postoperativen Tag und sechs Monate später statt, anschließend in Intervallen von sechs bis zwölf Monaten. Abweichend hiervon erhielten Patienten mit klinischer Verschlechterung unmittelbar eine MRT. Patienten mit Follow-up und Tumorprogress oder maligner Transformation wurden neurochirurgisch und/oder radiotherapeutisch und/oder chemotherapeutisch nach Standardprotokollen behandelt.

2.2 MRT und ^1H -CSI

2.2.1 MRT Untersuchungen

Die Standard MRT Untersuchungen wurden für alle Patienten auf einem 1,5 Tesla MR-Gerät durchgeführt. Das Protokoll für die MRT Aufnahmen war für alle Patienten identisch und umfasste axiale und koronare T2 gewichtete Aufnahmen (Repetitionszeit¹⁴ (TR) = 4000 ms, Echozeit¹⁵ (TE) = 99 ms). Zusätzlich

¹⁴ Zeitlicher Abstand zwischen zwei Anregungsimpulsen während der Signalentstehung.

¹⁵ Zeitlicher Abstand zwischen Anregung der Protonen und der Signalaufnahme.

wurde eine axiale FLAIR (engl. *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*) (TR/Inversionszeit/TE 10000 ms/2000 ms/120 ms) Aufnahme gemacht. Die Kontrastmittelaufnahmen wurden in T1 gewichteten Sequenzen (TR/TE 650 ms/15 ms) dargestellt. Die Aufnahmen wurden dabei vor und nach Gabe von 0,1 mmol/kg Körpergewicht Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure durchgeführt. Die Tumorgröße wurde anhand des größten Querdurchmessers bestimmt.

2.2.2 ¹H-CSI Untersuchungen

Die spektroskopischen Messungen der 58 Patienten erfolgten auf einem 3 Tesla MR-Gerät (Siemens Allegra, Siemens AG, Erlangen, Deutschland), welches mit einer Sender/Empfänger Kopfspule ausgestattet war. Auf Grund der leistungsstarken Gradientensysteme konnte ein 2-dimensionales ¹H-CSI in einer für den Patienten erträglichen Messzeit durchgeführt werden. Die Schichtpositionierung in das Tumorareal erfolgte auf der Basis von T2-gewichteten Planungssequenzen in drei orthogonalen Ebenen. Da beschrieben wurde, dass es unter Verwendung von Gadolinium-Kontrastmittel zu Interferenzen mit den Protonenrelaxationen der Hauptmetaboliten tCr und Cho kommen kann [Murphy, Leach & Rowland, 1999], wurde vor der Spektroskopie kein Kontrastmittel appliziert.

2.2.2.1 Datenaufnahme ¹H-CSI: relative Signalintensität der Metaboliten

Die spektroskopischen Daten wurden unter Verwendung eines bereits beschriebenen Protokolls [Hattingen et al., 2008 b] erhoben. Es wurde eine zweidimensionale ¹H-CSI durchgeführt. Die Auswahl der Schicht erfolgte nach der Lokalisation des Tumorzentrums. Die Schichtdicke betrug 10 mm bei einem Sichtfeld (engl.: *Field of View* (FOV)) von 240 x 240 mm. Es wurde ein sog. „*acquisition-weighted circular phase encoding scheme*“ mit zwei Akquisitionen und einer Matrix von 28 x 28 angewandt. Vor der räumlichen Fourier Transfor-

mation, wurde die Matrix auf 32 x 32 extrapoliert. Dies resultierte in einer Voxeldimension von 7,5 x 7,5 x 10 mm³. Das angeregte VOI, welches zuvor mit einer PRESS-Sequenz¹⁶ (engl.: *Point-Resolved Spectroscopy*) ausgewählt wurde, wurde so gewählt, dass es sowohl Tumorgewebe als auch kontralaterales gesundes Hirngewebe mit einschloss. Ein typisches VOI hatte somit die Größe von 80 x 80 x 10 mm³, wurde aber immer, wenn es nötig war, an die Geometrie des Patientenkopfs angepasst. Eine axiale Ausrichtung wurde dabei bevorzugt, im Einzelfall aber auch eine koronare Ausrichtung akzeptiert. Hier lag die typische VOI Größe bei 60 x 80 x 10 mm³. Ein einzelnes Spektrum bestand aus 1024 Datenpunkten und hatte eine Bandbreite von 2000 Hz. Die Daten wurden mit einer TR von 1500 ms und einer TE von 30 ms (n = 49) bzw. 144 ms (n = 9) aufgezeichnet. Um das Wassersignal zu unterdrücken wurden CHESS-Pulse¹⁷ eingesetzt. Im Anschluss wurden die spektroskopischen Daten auf der Konsole des MR-Geräts mit der Syngo Software (Siemens AG) analysiert.

Zuerst wurden die Signalintensitäten für Cholin durch die Auswahl des passenden Frequenzbereichs unter Annahme einer Lorentzkurve berechnet und farb-kodiert dargestellt. Damit der Einfluss von unterschiedlichen Metabolitenkonzentrationen in den verschiedenen Hirnregionen und die Variabilität zwischen den Patienten weitestgehend minimiert wird, wurde bei jedem Patienten ein Referenzvolumen in dem gesund erscheinenden, korrespondierenden anatomischen Areal der kontralateralen Hemisphäre ausgemessen. Dabei wurde die graue Substanz ausgeschlossen. Nach Auswahl des Voxels mit der höchsten Signalintensität von Cholin im Tumor wurde die Signalintensität von Kreatin/Kreatinphosphat im selben Voxel berechnet. Schließlich wurden beide Sig-

¹⁶ Kombination von Anregungsimpulsen und Magnetfeldgradienten – siehe hierzu auch [Klose, 2008]

¹⁷ Siehe hierzu auch Kapitel 1.2.1.

nalintensitäten mit den Werten desselben Metaboliten der anatomisch korrespondierenden gesunden Gegenseite zu Quotienten zusammengefasst. Für alle Patienten konnten diese Quotienten nun als relative Signalintensitäten $\text{Cho}_{\text{SiMax}}$ und tCr_{Si} betrachtet werden.

2.2.2.2 Datenaufnahme ^1H -CSI: relative, absolut quantifizierte Metabolitenwerte

Retrospektiv konnten für alle Patienten die Cholin- und Kreatinwerte als absolute Konzentration in Laboreinheiten berechnet werden. Dazu wurden T2-gewichtete Referenzbilder und die bereits in den Ortsraum transformierten spektroskopischen Rohdaten analysiert. Bei dieser Analyse wurden die Spektren der für die Diagnostik relevanten Bereiche mit Hilfe eines grafischen Benutzer-Interface (*Data Selection and Evaluation of Parameter Images* oder kurz DSEPI-Tool)¹⁸ aus dem Gesamtdatensatz herausgelesen. Die Auswahl der relevanten Bereiche im Tumor erfolgte durch zwei erfahrene Neuroradiologen, die für jeden Tumor die Voxel auf den exakt korrelierenden T2 gewichteten Referenzschichten als eine zweidimensionale Region (ROI engl. *Region of Interest*) manuell markierten. Zusätzlich wurde eine Referenz-ROI bestimmt, die in ein gesund erscheinendes anatomisch korrespondierendes Hirnareal der kontralateralen Hemisphäre platziert wurde. Die in diesen ROIs ausgewählten FID wurden dann mit dem Spektren-Bearbeitungs-Tool LCModel, ausgewertet. LCModel (Provencher, 1993; <http://s-provencher.com>) analysiert die FID auf Basis von Modellspektren, d.h. es existiert ein Datensatz in dem jeder Metabolit durch sein charakteristisches Signalmuster, das Modellspektrum, dargestellt ist. Mit Hilfe von LCModel wird das gemessene Spektrum als eine gewichtete Summe

¹⁸ Das Programm wurde von S. Izberovic und D. Paraskevopoulos entwickelt.

(Linearkombination) dieser Signalmuster berechnet, wobei die Wichtungsfaktoren proportional zu der Konzentration des jeweiligen Metaboliten sind. Für eine zusätzliche Korrektur der Grundlinie wurden bekannte Signale von Makromolekülen verwendet. Neben den Hauptmetaboliten (Cho, tCr und NAA) können dann auch Metaboliten mit komplexeren Signalformen wie z.B. Myo-Inositol, Glutamin und Glutamat quantifiziert werden. Bei Verwendung geeigneter Korrekturfaktoren, die Effekte der Echozeit (Dephasierung), der Repetitionszeit (partielle Sättigung) und der Spulenladung berücksichtigen, ist es möglich, absolute Konzentrationen von Metaboliten zu bestimmen. Dies erfordert eine unabhängige Kalibrierung der Empfindlichkeit mit einem Phantom [Michaelis et al., 1993]. In der hier beschriebenen Studie wurden die Korrekturfaktoren für die Dephasierung und partielle Sättigung mit den von Hattingen et al. [Hattingen et al., 2008 b] beschriebenen T1 und T2 Relaxationszeiten berechnet. Die Werte können dem DSEPI-Tool als Variablen übergeben werden, welches dann aus den Ergebnissen der LCMModel Auswertung die Absolutwerte der regionalen Metabolitenkonzentration berechnet und diese auf einer farbkodierten Parameterkarte darstellt. Auf diesen Bildern konnten jeweils die Maximum- und Mittelwerte für Cholin und Kreatin/Kreatinphosphat aus der Tumor-ROI abgelesen werden und als Quotienten zu den Mittelwerten der Referenz-ROI dargestellt werden. Für alle Patienten konnten diese Quotienten nun als relative, absolut quantifizierte Metabolitenwerte von Cholin (Cho_{max} und Cho_{ave}) und Kreatin/Kreatinphosphat (tCr_{max} und tCr_{ave}) betrachtet werden.

2.3 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung der Daten wurden die Softwareprogramme SPSS Version 12.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und MedCalc Version 10.0.2.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien) verwendet. Für alle Testverfahren wurde ein p-Wert $< 0,05$ als Indikator für statistische Signifikanz erachtet.

Um einen besseren Lesefluss zu ermöglichen werden in Kapitel 3 die Ergebnisse als Median wiedergegeben. In runden Klammern werden die jeweiligen Spannweiten und in eckigen Klammern, falls berechnet, das 95%-Konfidenzintervall angegeben.

2.3.1 Differenzierung zwischen Patienten mit WHO °II und °III Gliomen

Für die Differenzierung zwischen Patienten mit WHO °II und °III Gliomen standen die relativen Signalintensitäten der Metaboliten Cho_{SiMax} und tCr_{Si} und die relativen, absolut quantifizierten Metabolitenwerte Cho_{max} , Cho_{ave} , tCr_{max} und tCr_{ave} der 58 Patienten zur Verfügung. Zu erst wurden die Mediane der relativen Signalintensitäten der Metaboliten und der relativen, absolut quantifizierten Metabolitenwerte für die verschiedenen WHO Grade berechnet. Um festzustellen, ob es einen Zusammenhang zwischen Cho und tCr gibt, wurden die relativen Signalintensitäten der Metaboliten und die relativen, absolut quantifizierten Metabolitenwerte separat miteinander korreliert. Cho_{max} wies im einseitigen Kolmogorov-Smirnov-Test keine Normalverteilung auf, daher wurde eine parameterfreie Korrelation für alle Metaboliten anhand von Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten berechnet.

Anschließend wurden die Patienten mit WHO °II und °III Gliomen und deren jeweiligen Metaboliten einer ROC-Analyse (engl.: *Receiver-Operating-Characteristic*) unterzogen. Mit dieser Methode kann untersucht werden, ob anhand der untersuchten Metaboliten eine Unterscheidung zwischen Patienten

mit WHO °II und °III Gliomen möglich ist. Die Wahrscheinlichkeit, dass mittels der ROC-Analyse eine korrekte Klassifizierung vorgenommen wurde, ist gleich der Wahrscheinlichkeit einer korrekten Klassifizierung durch den bereits etablierten Wilcoxon-Rangsummentest [Hanley & McNeil, 1982]. Gleichzeitig können für verschiedene Trennwerte die dazugehörigen Sensitivitäten und Spezifitäten angegeben werden.

In der ROC-Analyse wird die Anzahl der richtig positiven Ergebnisse (Sensitivität¹⁹) gegen die Anzahl der falsch positiven Ergebnisse ($100 - \text{Spezifität}^{20}$) für verschiedene Trennwerte des zu untersuchenden Metaboliten in einer Kurve aufgetragen. Somit repräsentiert jeder Punkt der ROC-Kurve das zu einem bestimmten Trennwert gehörende Sensitivitäts-/Spezifitätspaar. Die Größe der Fläche unter der ROC-Kurve (AUC engl. **Area Under the Curve**) ist ein Maßstab für die Aussagekraft des untersuchenden Parameters zwischen krank und gesund – oder in diesem Fall zwischen Patienten mit WHO °III und °II Gliomen – zu unterscheiden. Kann ein zu untersuchender Parameter nicht zwischen krank und gesund unterscheiden, so entspricht die AUC 0,5. Dies wäre die Winkelhalbierende in einem Diagramm. Die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei der ermittelten AUC nicht um eine zufällige Verteilung – entsprechend der Fläche unter der Winkelhalbierenden in einem Diagramm – handelt, wird als p-Wert angegeben. Ein p-Wert $< 0,05$ lässt dann den Rückschluss zu, dass der zu untersuchende Parameter zwischen Patienten mit WHO °III und °II Gliomen unterscheiden kann.

Der optimale Trennwert mit der höchsten Sensitivität und Spezifität wurde rechnerisch mit Hilfe des Youden-Indexes [Youden, 1950] bestimmt. Die ROC-

¹⁹ Wahrscheinlichkeit, dass das Testergebnis positiv ist, bei Vorliegen der Krankheit.

²⁰ Wahrscheinlichkeit, dass das Testergebnis negativ ist, bei Abwesenheit der Krankheit.

Analyse wurde mit MedCalc berechnet. Mit diesem Statistikprogramm ist es auch möglich signifikante Unterschiede der AUC verschiedener Parameter miteinander zu vergleichen²¹.

Nach einer kurzen Auflistung der Patienteneigenschaften erfolgt die Darstellung der Messergebnisse und der Resultate der ROC-Analyse. Für jeden Metaboliten erfolgt eine separate Auflistung der AUC mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall in eckigen Klammern und dem p-Wert. In signifikanten Fällen erfolgt zusätzlich die Angabe der Sensitivität, der Spezifität sowie der positiven und negativen Likelihood Ratio (LR) des optimalen Trennwertes mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen in eckigen Klammern. Die Sensitivität des Trennwerts gibt in diesem Fall das Verhältnis der richtig diagnostizierten Patienten mit WHO °III Gliomen zur Gesamtzahl der WHO °III Gliome an. Die Spezifität gibt das Verhältnis der durch den Trennwert als WHO °II diagnostizierten Gliome zur Gesamtanzahl der WHO °II Gliome an. Die positive LR gibt das Verhältnis zwischen der Anzahl der richtig positiven Testergebnisse – also WHO °III Gliome, die auch als WHO °III diagnostiziert wurden – und der falsch positiven Testergebnisse – also WHO °II Gliome, die als WHO °III Gliome diagnostiziert wurden – an. Die negative LR gibt das Verhältnis zwischen der Anzahl der falsch negativen Testergebnisse – also WHO °III Gliome, die als WHO °II Gliome diagnostiziert wurden – und der richtig negativen Testergebnisse – also WHO °II Gliome, die auch als solche diagnostiziert wurden – an. In signifikanten Fällen erfolgt die Darstellung weiterer Trennwerte in tabellarischer Form. Im Anschluss erfolgt die grafische Darstellung der ROC-Kurven der einzelnen Metaboliten.

²¹ Siehe hierzu auch http://www.medcalc.be/manual/comparison_of_roc_curves.php.

2.3.2 Prognosefaktoren für die progressfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Follow-up

Von den insgesamt 58 Patienten wurden 48 Patienten nach histopathologischer Diagnostik in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums der Goethe-Universität Frankfurt am Main weiter betreut. Bei diesen 48 Patienten mit Follow-up wurde retrospektiv nach Prognosefaktoren für die progressfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit gesucht. Blieben die Patienten am Ende der Nachbeobachtungszeit progressfrei, so wurde als Enddatum der letzte Patientenkontakt ausgewählt. Dies galt auch für die Gesamtüberlebenszeit sofern die Patienten nicht verstorben waren. Die progressfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit wurden mit der Kaplan-Meier-Methode²² berechnet. Die Signifikanzprüfung der Prognosefaktoren erfolgte mittels Cox-Regressionsanalyse [Cox, 1972]. Patienten, bei denen das Ereignis Progress oder Tod in der Nachbeobachtungszeit nicht eingetreten war, wurden als „zensierte Fälle“ behandelt.

Als Prognosefaktoren wurden das Geschlecht, das Patientenalter, der Resektionsgrad (vollständig entfernt – subtotal entfernt - mit Rest entfernt – biopsiert), die postoperative Radio(chemo)therapie, die postoperative Chemotherapie, die Histologie (astrozytär – Gliom mit oligodendroglialer Komponente), die relativen Signalintensitäten der Metaboliten ($\text{Cho}_{\text{SiMax}}$ und tCr_{Si}) und die relativen, absolut quantifizierten Metabolitenwerte (Cho_{max} , Cho_{ave} , tCr_{max} und tCr_{ave}) für alle Patienten untersucht.

Zu erst wurde jeder Prognosefaktor mittels Cox-Regression für sich alleine (univariat) untersucht. Wurden mehrere signifikante Prognosefaktoren identifiziert,

²² Siehe hierzu auch S. 106 ff. in Ackermann [2008].

erfolgte eine erneute Cox-Regression für alle signifikanten Faktoren (multivariat) mit einem schrittweisen Abbau [Mantel, 1970] der weniger signifikanten Prognosefaktoren. Die Ergebnisausgabe enthält den p-Wert und in signifikanten Fällen auch noch die *Hazard Ratio* (HR) mit dem 95%-Konfidenzintervall in eckigen Klammern. Die HR gibt das Verhältnis zwischen dem Risiko des Ereignisses – in diesem Fall Progress und Tod – bei Vorhandensein bzw. Erhöhung des Prognosefaktors und Nichtvorhandensein bzw. keiner Erhöhung des Prognosefaktors an²³.

Da es sich bei den Patienten mit Follow-up um eine Subgruppe des gesamten Patientenkollektivs handelt, werden im Ergebnisteil die modifizierten Patienteneigenschaften kurz beschrieben. Zusätzlich werden die Messergebnisse angegeben.

²³ Siehe hierzu auch S. 118 f. in Ackermann [2008].

3 Ergebnisse

3.1 Differenzierung zwischen Patienten mit WHO °II und °III Gliomen

3.1.1 Patientenbeschreibung

Die 58 Patienten hatten bei Diagnosestellung ein Alter von 41 Jahren (24 – 76 Jahre). Siebenunddreißig Patienten waren männlich und 21 weiblich. Zweiundzwanzig Patienten hatten WHO °II Gliome. Davon waren 15 Astrozytome, 4 Oligoastrozytome und 3 Oligodendrogliome. Sechsenddreißig Patienten hatten WHO °III Gliome. Davon waren 17 Astrozytome, 16 Oligoastrozytome und 3 Oligodendrogliome.

3.1.2 Messergebnisse und Trennwertbestimmung

Die Auswertung der relativen Signalintensitäten der Metaboliten und der relativen, absolut quantifizierten Metabolitenwerte zeigte, dass Cho insgesamt bei den Patienten mit WHO °III Gliomen im Vergleich zu WHO °II Gliomen erhöht ist, während tCr eher bei den Patienten mit WHO °II Gliomen erhöht ist. Signifikante Differenzen in der Verteilung der Metaboliten zwischen WHO °II und °III Gliomen ergaben sich aber nur für Cho_{ave} und Cho_{max}. Die genauen Messergebnisse sowie die Ergebnisse der ROC-Analyse können der Tabelle 3-1 entnommen werden.

Tabelle 3-1: Zusammenfassung der Mediane der relativen Signalintensitäten der Metaboliten ($\text{Cho}_{\text{SiMax}}$ und tCr_{Si}) und der relativen, absolut quantifizierten Metabolitenwerte (Cho_{ave} , Cho_{max} , tCr_{ave} und tCr_{max}) aller 58 Patienten. In Klammern stehen die jeweiligen Spannweiten. Zusätzlich erfolgt die Angabe der Area Under the Curve (AUC) mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall in eckigen Klammern und dem p-Wert.

	WHO °II (N = 22)	WHO °III (N = 36)	AUC	p- Wert
$\text{Cho}_{\text{SiMax}}$	1,55 (1,09 – 2,95)	2,10 (0,77 – 5,75)	0,625 [0,488 – 0,749]	0,1
$\text{Cho}_{\text{ave}}^*$	1,19 (0,82 – 2,33)	1,69 (0,78 – 3,90)	0,667 [0,531 – 0,785]	0,02
$\text{Cho}_{\text{max}}^*$	1,53 (1,11 – 3,50)	2,00 (1,00 – 7,00)	0,653 [0,517 – 0,774]	0,03
tCr_{Si}	1,14 (0,60 – 1,83)	1,00 (0,25 – 3,00)	0,614 [0,477 – 0,739]	0,1
tCr_{ave}	0,96 (0,58 – 1,53)	0,92 (0,51 – 1,63)	0,556 [0,419 – 0,698]	0,5
tCr_{max}	1,27 (0,90 – 1,77)	1,18 (0,67 – 2,37)	0,607 [0,468 – 0,733]	0,2

*p < 0,05

Aus den Ergebnissen wird ersichtlich, dass nur Cho_{ave} und Cho_{max} zur Differenzierung zwischen Patienten mit WHO °II und °III Gliomen in dieser Arbeit verwendet werden können. Allerdings sind die erzielten Sensitivitäten der optimalen Trennwerte sowohl für Cho_{ave} als auch für Cho_{max} sehr niedrig, Die Spezifitäten beider unterschiedlich berechneter Metabolitenwerte hingegen liegen jeweils über 80 %.

In den Tabellen 3-2 und 3-3 können die genauen Werte der Sensitivität, der Spezifität sowie der positiven und negativen LR für verschiedene Trennwerte von Cho_{ave} und Cho_{max} abgelesen werden.

Tabelle 3-2: Darstellung der Ergebnisse der ROC-Analyse für Cho_{ave} in verkürzter Form. Der optimale Trennwert ist mit dem (*) markiert. Die Werte wurden gerundet. In eckigen Klammern steht das 95%-Konfidenzintervall. Neben der Sensitivität wird zusätzlich die positive und negative Likelihood Ratio (+/- LR) angegeben.

Cho_{ave} -Wert	Sensitivität in %	Spezifität in %	+ LR	- LR
> 0,92	89 [74 – 97]	23 [8 – 45]	1,2 [0,5 – 2,5]	0,5 [0,2 – 1,3]
> 1,50	58 [41 – 75]	64 [41 – 83]	1,6 [1,1 – 2,4]	0,7 [0,3 – 1,3]
> 1,69 *	50 [33 – 67]	86 [65 – 97]	3,7 [2,5 – 5,3]	0,6 [0,2 – 1,7]
> 1,85	28 [14 – 45]	91 [71 – 99]	3,1 [1,8 – 5,3]	0,8 [0,2 – 3,0]
> 2,00	25 [12 – 42]	95 [77 – 99]	5,5 [3,1 – 9,8]	0,8 [0,1 – 5,4]

Tabelle 3-3: Darstellung der Ergebnisse der ROC-Analyse für Cho_{max} in verkürzter Form. Der optimale Trennwert ist mit einem Stern (*) markiert. Die Werte wurden gerundet. In eckigen Klammern steht das 95%-Konfidenzintervall. Neben der Sensitivität wird zusätzlich die positive und negative Likelihood Ratio (+/- LR) angegeben.

Cho _{max} -Wert	Sensitivität in %	Spezifität in %	+ LR	- LR
> 1,11	89 [74 – 97]	5 [1 – 23]	0,9 [0,1 – 6,3]	2,4 [1,0 – 6,2]
> 1,67	64 [46 – 79]	59 [36 – 79]	1,6 [1,0 – 2,4]	0,6 [0,3 – 1,2]
> 1,92 *	58 [41 – 75]	82 [60 – 95]	3,2 [2,3 – 4,5]	0,5 [0,2 – 1,3]
> 2,08	47 [30 – 65]	86 [65 – 97]	3,5 [2,4– 5,1]	0,6 [0,2 – 1,8]
> 2,78	25 [12 – 42]	91 [71 – 99]	2,8 [1,5 – 4,9]	0,8 [0,2 – 3,1]

In Abbildung 3-1 ist das Diagramm mit den ROC-Kurven von Cho_{SiMax}, Cho_{ave} und Cho_{max} dargestellt. Man sieht deutlich, dass der größte Abstand der ROC-Kurven von Cho_{ave} und Cho_{max} zur Winkelhalbierenden – größte statistisch signifikante Aussagekraft zwischen Patienten mit WHO °II und °III Gliomen zu unterscheiden – bei geringen Sensitivitäten und etwas höheren Spezifitäten liegt. Dies deckt sich mit den rechnerisch nach Youden bestimmten optimalen Trenn-

werten. Cho_{SiMax} hat insgesamt eine etwas kleinere AUC als Cho_{ave} und Cho_{max} , und kann daher nicht zur signifikanten Differenzierung beitragen.

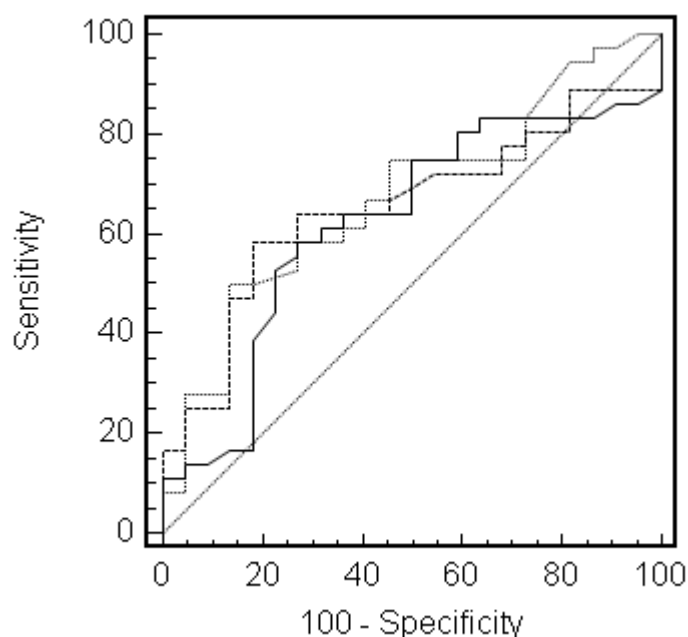


Abbildung 3-1: Darstellung der ROC-Kurven für Cho_{SiMax} (durchgezogene Linie), Cho_{ave} (gepunktete Linie) und Cho_{max} (gestrichelte Linie).

Ansonsten sind die AUC von Cho_{ave} und Cho_{max} relativ deckungsgleich. Dies kommt auch in einem rechnerischen Vergleich der AUC von Cho_{ave} und Cho_{max} zum Ausdruck. Es konnte keine signifikante Differenz ($p = 0,7$) festgestellt werden. Damit kann weder Cho_{ave} noch Cho_{max} präferiert werden, da beide in etwa dieselbe Aussagekraft besitzen zwischen Patienten mit WHO °II und °III Gliomen zu unterscheiden.

Weder tCr_{ave} , tCr_{max} noch tCr_{Si} konnten in der vorliegenden Arbeit zur Differenzierung zwischen Patienten mit WHO °II und °III Patienten beitragen. In Abbil-

Abbildung 3-2 wird dies deutlich, da sich alle drei ROC-Kurven der Winkelhalbierenden anpassen.

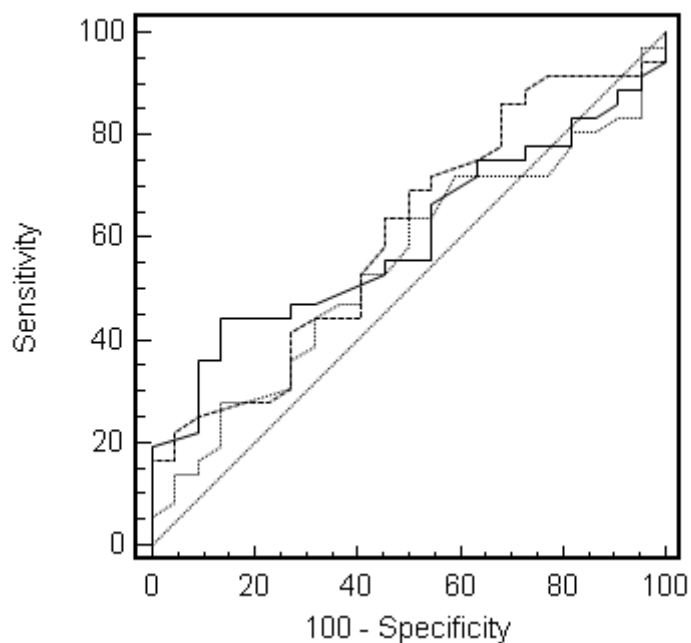


Abbildung 3-2: Darstellung der ROC-Kurven für tCr_{Si} (durchgezogene Linie), tCr_{ave} (gepunktete Linie) und tCr_{max} (gestrichelte Linie).

Einen Zusammenhang zwischen Cho und tCr konnte mit Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten ausgeschlossen werden. Erwartungsgemäß korrelierten die verschiedenen Werte für Cho und tCr jeweils untereinander. Aufgrund der besseren Übersichtlichkeit erfolgt die Ergebnisausgabe in Tabelle 3-4.

Tabelle 3-4: Ergebnisse der Korrelation mit Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten für die jeweiligen relativen Signalintensitäten der Metaboliten (Cho_{SiMax} und tCr_{Si}) und die relativen, absolut quantifizierten Metabolitenwerte (Cho_{ave}, Cho_{max}, tCr_{ave} und tCr_{max}). Mit Stern (*) markierte Rangkorrelationskoeffizienten sind signifikant.

	Cho _{SiMax}	Cho _{ave}	Cho _{max}	tCr _{Si}	tCr _{ave}	tCr _{max}
Cho _{SiMax}	X	0,8*	0,8*	0,0	0,0	0,0
Cho _{ave}	0,8*	X	0,9*	-0,3	0,1	0,0
Cho _{max}	0,8*	0,9*	X	-0,2	0,0	0,1
tCr _{Si}	0,0	-0,3	-0,2	X	0,6*	0,6*
tCr _{ave}	0,0	0,1	0,0	0,6*	X	0,8*
tCr _{max}	0,0	0,0	0,1	0,6*	0,8*	X

* p < 0,01

3.2 Prognosefaktoren für die progressfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Follow-up

3.2.1 Patientenbeschreibung

Patienten mit WHO °II Gliomen

Alle 22 Patienten (14 männlich, acht weiblich) mit WHO °II Gliomen blieben zur weiteren Behandlung an das Universitätsklinikum angebunden. Das Erkrankungsalter bei Diagnosestellung lag bei 38 Jahren (24 – 66 Jahre).

Die histopathologische Untersuchung der Patienten mit WHO °II Gliomen ergab 15 Astrozytome, vier Oligoastrozytome und drei Oligodendrogliome. Von diesen wurden ein Tumor komplett (kein Tumornachweis im MRT), fünf Tumoren subtotal (Rest < 10 %) und sechs Tumoren partiell (Rest > 10 %) entfernt. Zehn Tumoren wurden stereotaktisch biopsiert. Drei der Biopsiepatienten erhielten postoperativ eine Radiotherapie.

Die Nachbeobachtungszeit der Patienten mit WHO °II Gliomen betrug im Median 31 Monate [4 – 51 Monate]. In der Nachbeobachtungszeit erlitten 15 Patienten mit WHO °II Gliomen einen Progress. Von diesen 15 progredienten Patienten waren zehn stereotaktisch biopsiert wurden, drei Patienten erhielten eine partielle Resektion und bei jeweils einem Patienten wurde der Tumor subtotal bzw. total entfernt. Fünf der progredienten Patienten verstarben während der Nachbeobachtungszeit. Die mediane progressfreie Überlebenszeit betrug 18 Monate [11 – 25 Monate]. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug rechnerisch 51 Monate. Da am Ende der Nachbeobachtungszeit aber mehr als 75 % der Patienten am Leben waren, hätte die mediane Gesamtüberlebenszeit theoretisch nicht berechnet werden können. Vielmehr weist der Patient mit der längsten Nachbeobachtungszeit nach 51 Monaten ein Ereignis – in diesem Fall

Tod – auf. Daher konnte auch das 95%-Konfidenzintervall nicht berechnet werden.

Nach dem Progress erhielten fünf Patienten eine Radiochemotherapie mit Fortsetzung der Chemotherapie in drei Fällen, drei Patienten eine Chemotherapie und drei weitere Patienten erhielten eine Radiotherapie. In zwei Fällen erfolgte eine erneute histopathologische Diagnosesicherung, die eine Tumormalignisierung nachgewiesen hat.

Patienten mit WHO °III Gliomen

Die 26 Patienten mit WHO °III Gliomen (15 Männer, 11 Frauen) hatten zu Beginn der Erkrankung ein Alter von 44,5 Jahren (29 – 70 Jahren). Es waren zwölf Astrozytome, zwölf Oligoastrozytome und zwei Oligodendrogliome. Operativ wurden zwei Tumoren komplett, acht subtotal und sieben partiell entfernt. Neun Patienten wurden biopsiert. Postoperativ erhielten acht Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie mit Fortsetzung der Chemotherapie für maximal sechs Monate in zwei Fällen. Zehn Patienten erhielten eine Radiotherapie. Ein operativ behandelter Patient wurde für 12 Monate postoperativ chemotherapeutisch behandelt.

Im Median war die Nachbeobachtungszeit 19,5 Monate (5 – 49 Monate) lang. Dreizehn Patienten erlitten einen Progress. Sieben der progredienten Patienten wurden stereotaktisch biopsiert, einer partiell, drei subtotal und zwei Patienten total reseziert. Zusätzlich erhielten acht der 13 Patienten mit progredienter Erkrankung eine postoperative Radio(chemo)therapie. Fünf Patienten verstarben. Nach Progress erhielten fünf Patienten eine Chemotherapie, drei Patienten eine Radiochemotherapie unter Fortsetzung der Chemotherapie in einem Fall und zwei Patienten eine Radiotherapie mit anschließender Chemotherapie in einem Fall. Drei Patienten wurden operativ behandelt. Durch eine erneute histologische Diagnosesicherung konnten in zwei Fällen eine Tumormalignisierung

nachgewiesen werden. Die progressfreie Überlebenszeit betrug 19 Monate [0 – 39 Monate]. Der Median der Gesamtüberlebenszeit wurde nicht erreicht. Nach 19,5 Monaten – entspricht der medianen Nachbeobachtungszeit – waren über 75 % der Patienten mit WHO °III Tumoren am Leben.

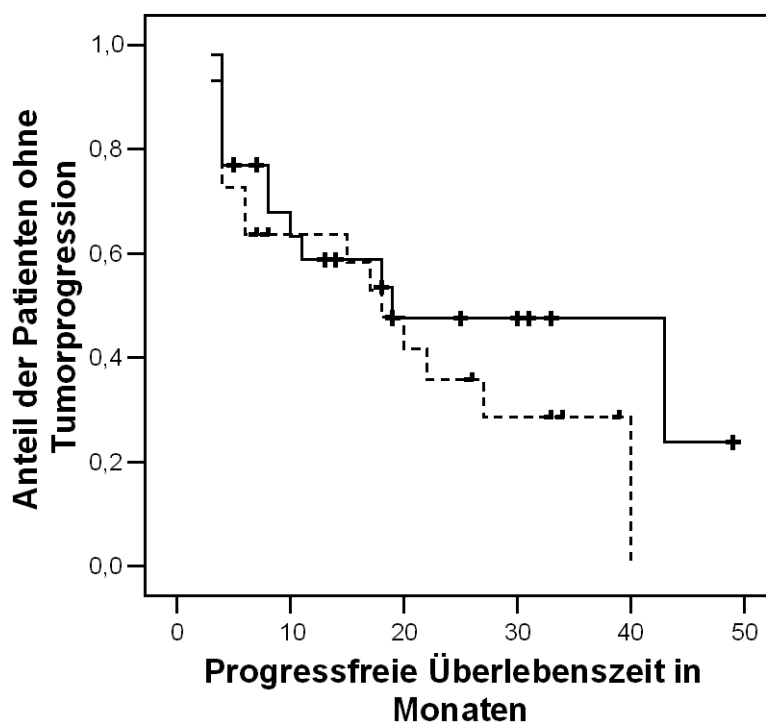


Abbildung 3-3: Darstellung der progressfreien Überlebenszeit für Patienten mit WHO °II (gestrichelte Linie, n = 22) und WHO °III Gliomen (durchgezogene Linie, n = 26). Zensierte Fälle sind mit einem vertikalen Querstrich markiert.

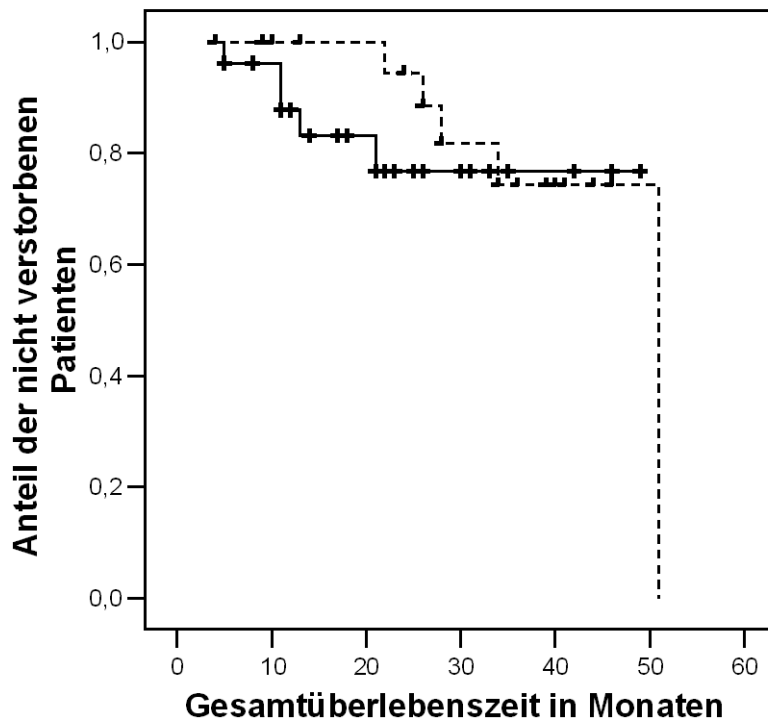


Abbildung 3-4: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit WHO °II (gestrichelte Linie, n = 22) und WHO °III Gliome (durchgezogene Linie, n = 26). Zensierte Fälle sind mit einem vertikalen Querstrich markiert.

3.2.2 Messergebnisse

Da es sich bei den Patienten mit Follow-up um eine Subgruppe des gesamten Patientenkollektivs handelt, erfolgt in Tabelle 3-5 eine separate Auflistung der Messergebnisse.

Tabelle 3-5: Zusammenfassung der Mediane der relativen Signalintensitäten ($\text{Cho}_{\text{SiMax}}$ und tCr_{Si}) und der relativen, absolut quantifizierten Metabolitenwerte (Cho_{max} , Cho_{ave} , tCr_{max} , tCr_{ave}) der Patienten mit Follow-up. In Klammern stehen die jeweiligen Spannweiten.

Tumoren nach WHO Grad	Relatives $\text{Cho}_{\text{SiMax}}$	Relatives Cho_{max}	Relatives Cho_{ave}	Relatives tCr_{Si}	Relatives tCr_{max}	Relatives tCr_{ave}
°II (N = 22)	1,55 (1,09 – 2,95)	1,53 (1,11 – 3,50)	1,19 (0,82 – 2,33)	1,14 (0,60 – 1,83)	1,27 (0,90 – 1,77)	0,96 (0,58 – 1,53)
°III (N = 26)	2,03 (0,77 – 4,00)	2,00 (1,00 – 4,18)	1,58 (0,78 – 2,25)	0,84 (0,25 – 3,00)	1,19 (0,67 – 2,37)	0,89 (0,51 – 1,63)

3.2.3 Prognosefaktoren für die progressfreie Überlebenszeit

Patienten mit WHO °II Gliomen

Bei den Patienten mit WHO °II Gliomen stellten tCr_{ave} , tCr_{max} , tCr_{Si} und das Patientenalter signifikante, unabhängige Prognosefaktoren der progressfreien Überlebenszeit in der univariaten Auswertung dar. In der multivariaten Auswertung weist tCr_{ave} eine über tCr_{Si} hinausreichende prognostische Signifikanz auf. Das Patientenalter und tCr_{max} waren in der multivariaten Auswertung nicht mehr signifikant. Die genauen p-Werte und HR können der Tabelle 3-6 entnommen werden.

Alle anderen Faktoren wie Cho_{ave} ($p = 0,3$), Cho_{max} ($p = 0,6$), Cho_{SiMax} ($p = 0,5$), Resektionsgrad ($p = 0,4$), RTX ($p = 0,8$), Histologie ($p = 0,9$) und Geschlecht ($p = 0,1$) waren nicht signifikant.

Patienten mit WHO °III Gliomen

Bei den Patienten mit WHO °III Gliomen war tCr_{ave} der einzige signifikante Prognosefaktor für die progressfreie Überlebenszeit in der univariaten Auswertung. Der p-Wert und die HR können der Tabelle 3-6 entnommen werden. Die histologische Unterscheidung zwischen reinen Astrozytomen und Tumoren mit oligodendroglialen Anteilen besaß einen starken Trend als Prognosefaktor ($p = 0,058$).

Cho_{ave} ($p = 0,3$), Cho_{max} ($p = 0,1$), Cho_{SiMax} ($p = 0,083$), tCr_{max} ($p = 0,2$), tCr_{Si} ($p = 0,2$), Resektionsgrad ($p = 0,3$), RTX ($p = 0,7$), CTX ($p = 0,9$), Geschlecht ($p = 0,2$) und Patientenalter ($p = 1,0$) waren nicht signifikant. Die multivariate Auswertung wurde nicht durchgeführt.

3.2.4 Prognosefaktoren für die Gesamtüberlebenszeit

Patienten mit WHO °II Gliomen

In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit stellte tCr_{ave} für die Patienten mit WHO °II Gliomen ein signifikanten Prognosefaktor in der univariaten Auswertung dar. Der p-Wert und die HR können der Tabelle 3-6 entnommen werden

Alle anderen untersuchten Faktoren wie tCr_{max} ($p = 0,075$), tCr_{Si} ($p = 0,2$), Cho_{ave} ($p = 0,3$), Cho_{max} ($p = 0,4$), Cho_{SiMax} ($p = 0,3$), Resektionsgrad ($p = 0,8$), Geschlecht ($p = 0,5$), Patientenalter ($p = 0,2$), Histologie ($p = 0,9$) und RTX ($p = 0,1$) waren nicht signifikant. Die multivariate Auswertung wurde nicht durchgeführt.

Patienten mit WHO °III Gliomen

Für Patienten mit WHO °III Gliomen konnte kein signifikanter Prognosefaktor identifiziert werden. Die p-Werte der einzelnen untersuchten Prognosefaktoren waren: tCr_{ave} ($p = 1,0$), tCr_{max} ($p = 0,9$), tCr_{Si} ($p = 0,5$), Cho_{ave} ($p = 0,5$), Cho_{max} ($p = 0,3$), Cho_{SiMax} ($p = 0,4$), Resektionsgrad ($p = 0,9$), RTX ($p = 0,8$), CTX ($p = 0,4$), Geschlecht ($p = 0,3$), Histologie ($p = 0,2$) und Patientenalter ($p = 0,4$).

Aufgrund der besseren Übersichtlichkeit erfolgt eine Zusammenfassung der signifikanten Prognosefaktoren für die progressfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit getrennt nach WHO Grad in Tabelle 3-6.

Tabelle 3-6: Darstellung der mittels Cox-Regression identifizierten signifikanten Prognosefaktoren für die progressfreie Überlebenszeit (PFZ) und die Gesamtüberlebenszeit (GÜZ) mit den dazugehörigen p-Werten und der HR für die Patienten mit Follow-up. In eckigen Klammern steht das 95%-Konfidenzintervall der HR.

Tumoren nach WHO Grad (N =)	Signifikante Prognosefaktoren	PFZ				GÜZ			
		Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat	
		p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR
°II (22)	tCr _{ave}	0,001	1,061 [1,026 – 1,097]	0,002	1,058 [1,021 – 1,096]	0,025	1,045 [1,005 – 1,085]	n. b.	
	tCr _{max}	0,009	1,029 [1,007 – 1,051]	0,9	n. b.	n. s.	n. .b	n. b.	
	tCr _{Si}	0,005	1,028 [1,008 – 1,047]	0,028	1,024 [1,003 – 1,047]	n. s.	n. b.	n. b.	
	Patientenalter	0,004	1,088 [1,027 – 1,153]	0,2	n. b.	n. s.	n. b.	n. b.	
°III (26)	tCr _{ave}	0,034	1,020 [1,002 – 1,040]	n. b.	n. b.	n. s.		n. b.	

tCr_{ave} *relativer, absolut quantifizierter Metabolitenmittelwert von Kreatin/Kreatinphosphat*; tCr_{max} *relativer, absolut quantifizierter Metabolitenmaximumwert von Kreatin/Kreatinphosphat*; tCr_{Si} *relative Signalintensität von Kreatin/ Kreatinphosphat*; n. s. *nicht signifikant (p > 0,05)*; n. b. *nicht berechnet*

4 Diskussion

Nur wenige in internationalen Fachzeitschriften publizierte Arbeiten, die sich mit dem Nutzen der ^1H -MRS in der Beurteilung von Patienten mit Gliomen befassen, verwendeten absolut quantifizierte Werte. In den meisten veröffentlichten Arbeiten wurden diverse Quotienten zwischen verschiedenen Metaboliten verwendet um eine Relativquantifikation vornehmen zu können. So wurden häufig verschiedene Metaboliten mit tCr zu Quotienten zusammengefasst [Frahm et al., 1989], da man davon ausging, dass tCr bei verschiedenen Erkrankungen und in verschiedenen Hirnregionen einen relativ konstanten Wert aufweist. Li, Wang und Gonen [2003] können allerdings beweisen, dass die Verwendung solcher Metabolitenquotienten mit tCr zu großen Ungenauigkeiten führen kann. Außerdem stellen Wiedermann et al. [2001] fest, dass es große regionale Unterschiede in der Metabolitenverteilung im Gehirn gibt. Bei der Bildung von Metabolitenquotienten mit NAA im Nenner kann es ebenfalls zu extrem großen Schwankungen kommen, da NAA im Tumorgewebe unterhalb der Detektionsschwelle liegen kann.

In der vorliegenden Studie wurde daher auf die Verwendung von Quotienten zwischen verschiedenen Metaboliten verzichtet. Um regionale Unterschiede in der Verteilung von Cho und tCr zu berücksichtigen, wurden Quotienten zwischen den jeweiligen Werten im Tumor und der anatomisch korrespondierenden Gegenseite gebildet [Tedeschi et al., 1997]. Hierdurch werden die inter- und intraindividuellen Variationen der Metabolitenkonzentration [Wiedermann et al., 2001] minimiert. Mehrere Arbeiten hatten zuvor bereits bewiesen, dass es in gesunden Gehirnen keine signifikanten Seitendifferenzen der Metaboliten gibt [Tedeschi et al., 1995; Wiedermann et al., 2001].

4.1 Differenzierung zwischen Patienten mit WHO °II und °III Gliomen

Die vorliegende Arbeit konnte nach der empirischen Auswertung der 58 Patienten mit Gliomen belegen, dass die Werte von Cho_{ave} , Cho_{max} und Cho_{SiMax} in WHO °III Gliomen höher sind als in WHO °II Gliomen. Allerdings war diese Verteilung nur für Cho_{ave} und Cho_{max} signifikant. Ein erhöhtes Cho bei Patienten mit höhergradigen Gliomen wurde bereits mehrfach beschrieben [Shimizu et al., 1996; Law et al., 2003; Majós et al., 2003; Fountas et al., 2004; Stadlbauer et al., 2006]. Als eine mögliche Erklärung für diese Resultate konnten Miller et al. [1996] Hinweise dafür finden, dass ein erhöhtes Cho in höhergradigen Gliomen aufgrund einer höheren Zelldichte vorkommt. Außerdem konnte auch nachgewiesen werden, dass erhöhte Werte von Cho in Gliomen mit einem erhöhten Proliferationsindex vergesellschaftet sind [Shimizu et al., 2000; Herminghaus et al., 2002].

Mehrere Arbeiten konnten signifikante Verteilungsunterschiede für Cho zwischen WHO °II und °III Gliomen aufdecken [Shimizu et al., 1996; Majós et al., 2003]. Allerdings verwendeten diese Arbeiten verschiedene Quantifizierungstechniken, sodass ein direkter Vergleich zwischen den hier erzielten Resultaten erschwert wird. Stadlbauer et al. [2006] verwendeten in ihrer Arbeit auch relative absolut quantifizierte Metabolitenwerte. Sie konnten zeigen, dass die Durchschnittskonzentration von Cho in Patienten mit WHO °III Gliomen höher ist als in Patienten mit WHO °II Gliomen. Dieser signifikante Unterschied in der Verteilung von Cho zwischen Patienten mit WHO °II und °III Gliomen konnte in der vorliegenden Arbeit für Cho_{ave} aber auch für Cho_{max} bestätigt werden. Stadlbauer et al. hatten Cho_{max} nicht untersucht.

Ein Vergleich der ROC-Kurven von Cho_{ave} und Cho_{max} zeigte aber keinen signifikanten Unterschied in den AUC. Somit konnte diese Arbeit weder Cho_{ave} noch Cho_{max} aufgrund einer größeren Aussagekraft zur Unterscheidung von

Patienten mit WHO °II und °III Gliomen präferieren, was eine Vereinfachung der Auswertung bei gleicher Aussage bedeutet.

Die in dieser Arbeit ermittelten Sensitivitäten (50 % - 58 %) für die optimalen Trennwerte machen jedoch deutlich, dass weder die Berechnungen von Cho_{max} noch von Cho_{ave} alleine ausreichen, um eine sichere Differenzierung zwischen Patienten mit WHO °II und °III Gliomen vorzunehmen. Dies deckt sich nicht mit Ergebnissen anderer 1H -MRS-Arbeiten, die zur Differenzierung die Informationen mehrerer Metaboliten verwendeten. So erzielten Herminghaus et al. [2003] eine Sensitivität von 94 % bei der Unterscheidung zwischen niedriggradigen und höhergradigen Gliomen. Allerdings ist unter den höhergradigen Gliomen auch das Glioblastoma multiforme mit inbegriffen, welches in der 1H -MRS ein verändertes Spektrum – z. B. Lipidsignale – besitzt, und damit leichter von niedriggradigen Gliomen zu differenzieren ist. Law et al. [2003] erreichen in der Differenzierung zwischen höhergradigen und niedriggradigen Gliomen zwar eine höhere Sensitivität (74 % - 76 %), aber die bei ihnen gemessene Spezifität (48 % - 63 %) ist deutlich niedriger als in der hier vorgestellten Arbeit (82 % – 86 %). Bei Law et al. wurden aber ebenso nur zwischen niedriggradigen und höhergradigen Gliomen (anaplastische Gliome und Glioblastoma multiforme) unterschieden. Beide Arbeiten verwendeten darüber hinaus Quotienten zwischen diversen Metaboliten, deren Schwäche bereits zu Beginn dieses Kapitels beschrieben wurde.

Als mögliche Erklärung für die hier erzielten geringen Sensitivitäten sollte beachtet werden, dass konventionelle Biopsien durch falsche Biopsieorte fehlerbehaftet sind [Jackson et al., 2001]. So könnte eine bestimmte Anzahl von Patienten womöglich ein zu niedriges Grading bekommen haben. Hermann et al. [2008] zeigen in ihrer Arbeit, dass durch die Auswahl von Biopsieorten mit dem höchsten Cho-Gehalt fokal malignisierte Tumoranteile besser erfasst werden können als bei der konventionellen stereotaktischen Biopsie. In der vorliegen-

den Arbeit wurden die stereotaktischen Punktionen allerdings noch auf konventionelle Weise durchgeführt. Die Verwendung des Gewebes mit dem höchsten Cho-Gehalt (Cho_{max}) als Biopsie- oder Resektionsort könnte daher das histopathologische Grading verbessern und sollte weiter untersucht werden.

Als Erkenntnis dieser Arbeit wird deutlich, dass weder Cho_{ave} noch Cho_{max} alleine ausreichen um eine sichere Differenzierung vornehmen zu können. Vielmehr sollten sie aufgrund ihrer hohen Spezifität als zusätzliche Marker verwendet werden, um bei Patienten mit fraglichen WHO $^{\circ}\text{III}$ Gliomen niedriggradige Gliome auszuschließen.

Für $\text{Cho}_{\text{SiMax}}$ konnte kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der relativen Signalintensitäten zwischen Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen gemessen werden ($p = 0,1$). Dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit eine absolute Quantifizierung der Metaboliten vorzunehmen.

Auch die Verwendung von tCr_{max} , tCr_{ave} und tCr_{Si} konnte keinen Beitrag zur Differenzierung zwischen Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen leisten. Zwar konnte, wie in anderen Arbeiten bereits publiziert [Lupo et al., 2007; Majós et al., 2003; Kinoshita et al., 1994], festgestellt werden, dass höhergradige Gliome niedrigere Werte von tCr aufweisen als niedriggradige Gliome. Im Einklang mit der Arbeit von Stadlbauer et al. [2006] ist dieser Unterschied jedoch nicht signifikant und es ist somit nicht möglich anhand von tCr zwischen Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen zu differenzieren.

Auf die Verwendung von NAA zur Differenzierung von WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen wurde verzichtet, da nachgewiesen wurde, dass NAA bei verschiedenen Echozeiten – wie in dieser Arbeit verwendet – im Gegensatz zu Cho und tCr inkongruent ist [Hattingen et al., 2007].

4.2 Prognosefaktoren für die progressfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Follow-up

Nach Betrachtung der progressfreien Überlebenszeiten der Patienten mit WHO °II und °III Gliomen fällt auf, dass die Patienten mit WHO °III Gliomen eine längere progressfreie Überlebenszeit als die Patienten mit WHO °II Gliomen aufweisen. Die Erklärung für dieses an sich widersprüchliche Ergebnis liegt v. a. darin, dass die Patienten mit WHO °III Gliomen zu einem Großteil (54 %) an Tumoren mit oligodendroglialer Komponente erkrankt sind. Während die Patienten mit WHO °II Gliomen nur zu 32 % an Tumoren mit oligodendroglialer Komponente erkrankt sind.

Shaw, Scheithauer und O'Fallon [1997] untersuchen in ihrer Studie zwar nicht die progressfreie Überlebenszeit, aber ihre Ergebnisse zeigen deutlich, dass Patienten mit WHO °III Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen eine fast gleiche Gesamtüberlebenszeit wie Patienten mit WHO °II Astrozytomen besitzen. Man könnte daher vermuten, dass Patienten mit WHO °III Gliomen mit oligodendroglialer Komponente auch eine ähnliche progressfreie Überlebenszeit wie Patienten mit WHO °II Astrozytomen besitzen.

Des Weiteren erhielten 69 % der Patienten mit WHO °III Gliomen eine postoperative Bestrahlungstherapie, wohingegen nur 14 % der Patienten mit WHO °II Gliomen postoperativ bestrahlt worden. In der EORTC-Studie [van den Bent et al., 2005] konnte aber gezeigt werden, dass die progressfreie Überlebenszeit von Patienten mit niedriggradigen Gliomen durch eine postoperative Bestrahlung verlängert wird. Ob die postoperative Bestrahlung auch für Patienten mit WHO °III Gliomen die progressfreie Überlebenszeit verlängert, ist nicht untersucht worden. In einer anderen Studie [Kristiansen et al., 1981] konnte aber gezeigt werden, dass die Gesamtüberlebenszeit durch eine postoperative Bestrahlung für Patienten mit höhergradigen Gliomen verlängert wird. Daher könnte man vermuten, dass auch die progressfreie Überlebenszeit von Patienten mit

höhergradigen Gliomen durch eine postoperative Bestrahlung verlängert wird. Dies könnte somit eine zusätzliche Erklärung für die längere progressfreie Überlebenszeit der Patienten mit WHO °III Gliomen sein, da die Anzahl der bestrahlten Patienten deutlich höher ist, als die der Patienten mit WHO °II Gliomen.

Außerdem muss man auch berücksichtigen, dass die mediane Nachbeobachtungszeit bei den Patienten mit WHO °II Gliomen um 11,5 Monate länger ist als bei den Patienten mit WHO °III Gliomen. Legt man die kürzere mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten mit WHO °III Gliomen zu Grunde (19,5 Monate), so sieht man bei der grafischen Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve – siehe Abbildung 3-3 – der progressfreien Überlebenszeit, dass innerhalb des Zeitraums der ersten 19,5 Monate die Kurven der Patienten mit WHO °II und °III Gliomen in etwa einen identischen Verlauf aufweisen.

Der Median der Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit WHO °II Gliomen betrug rechnerisch 51 Monate in der vorliegenden Studie und liegt damit deutlich unter der Gesamtüberlebenszeit niedriggradiger Gliome in einer umfangreicheren Studie (N = 322) von Pignatti et al. [2002]. Diese Studie hat jedoch eine längere Nachbeobachtungszeit. Ein Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven beider Studien ergibt einen ähnlichen Verlauf der Überlebenskurven im Zeitraum der ersten 31 Monate. Dieser Zeitraum entspricht der medianen Nachbeobachtungszeit der Patienten mit WHO °II Gliomen in der vorliegenden Arbeit. Trotz der kleinen Stichprobe in der vorliegenden Arbeit kann man deshalb davon ausgehen, dass die hier abgebildete Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit WHO °II Gliomen für den betreffenden Nachbeobachtungszeitraum mit anderen Arbeiten übereinstimmt bzw. nicht zu kurz ist.

Für Patienten mit WHO °III Gliomen wurde der Median nicht erreicht, da die Nachbeobachtungszeit zu kurz war. Es waren noch knapp über 80 % der Patienten am Ende der Nachbeobachtungszeit am Leben. Dies entspricht in etwa

dem Verlauf der Überlebenskurve anaplastischer Oligodendrogliome und Oligoastrozytome [Cairncross et al., 2006], während Patienten mit anaplastischen Astrozytomen nach ungefähr 19,5 Monaten nur zu etwa 60 % überleben [Buckner, 2003]. Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde in der vorliegenden Arbeit auf eine getrennte Untersuchung der Gesamtüberlebenszeit von Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen verzichtet.

¹H-CSI Prognosefaktoren

Die empirische Untersuchung konnte eindrucksvoll belegen, dass tCr_{ave} sowohl für Patienten mit WHO °II als auch mit WHO °III Gliomen einen unabhängigen Prognosefaktor für das progressfreie Überleben darstellt. In der univariaten Betrachtung steigt dabei das Risiko der Patienten mit WHO °II Gliomen einen Progress zu erleiden um 6,1 % (HR = 1,061), wenn tCr_{ave} um den Wert eins zunimmt. Das Risiko der Patienten mit WHO °III Gliomen einen Progress zu erleiden, steigt um 2 % (HR = 1,020) mit der Erhöhung tCr_{ave} um den Wert eins.

Dass tCr_{ave} als Prognosefaktor der progressfreien Überlebenszeit für Patienten mit WHO °II Gliomen signifikant ist, steht im Einklang mit den Resultaten von Hattingen et al. [2008 a]. Patienten mit WHO °III Gliomen untersuchten Hattingen et al. nicht. Sie fanden darüber hinaus keinen Hinweis dafür, dass tCr_{ave} als Prognosefaktor für die Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit WHO °II Gliomen verwendet werden kann. In der vorliegenden Arbeit konnte aber gezeigt werden, dass tCr_{ave} doch als Prognosefaktor für die Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit WHO °II Gliomen signifikant ist. Die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient verstirbt, erhöht sich um 4,5 % (HR = 1,045) bei der Zunahme tCr_{ave} um den Wert eins.

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Hattingen et al. und der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf die Gesamtüberlebenszeit könnte

sein, dass die verschiedenen Patientenkollektive nach einem Progress anders weiterbehandelt wurden.

Für Patienten mit WHO °III Gliomen konnte kein signifikanter Prognosefaktor der Gesamtüberlebenszeit ausgemacht werden. Einschränkend ist zu sagen, dass die Nachbeobachtungszeit v. a. der Patienten mit WHO °III Gliomen für eine Beurteilung der Gesamtüberlebenszeit relativ kurz ist. Darüber hinaus wurden Patienten nach Progress unterschiedlich therapeutisch weiterbehandelt. Diese unterschiedlichen Behandlungen wurden aufgrund der Variabilität der Behandlungsformen und Dauer hier nicht weiter untersucht. Sie besitzen aber natürlich auch einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit.

Die Ergebnisse dieser Studie widersprechen nicht der Hypothese, dass tCr_{ave} sowohl für Patienten mit WHO °II als auch mit WHO °III Gliomen als Prognosefaktor der progressfreien Überlebenszeit verwendet werden kann, und den anderen hier untersuchten Prognosefaktoren bezüglich der prognostischen Signifikanz überlegen ist. Für die progressfreie Überlebenszeit der Patienten mit WHO °II Gliomen waren in der univariaten Analyse neben tCr_{ave} noch tCr_{max} , tCr_{Si} und das Patientenalter signifikant. In der multivariaten Analyse blieb tCr_{Si} weiterhin signifikant, wenn auch von geringerer Signifikanz als tCr_{ave} . tCr_{max} und das Patientenalter zeigten in der multivariaten Analyse keine Signifikanz mehr.

Es ist immer noch unklar, welche weitere Rolle tCr neben der Funktion als Energiezwischenspeicher im Hirnmetabolismus spielt. Die 1H -MRS kann nicht zwischen den sich energetisch unterscheidenden Kreatin und Kreatinphosphat differenzieren [Michaelis et al., 1991], daher bleibt auch offen, ob ein höheres tCr in schnell progredienten Gliomen ein höheres Energielevel signalisiert, welches diese für ihre erhöhte Proliferationsaktivität benötigen. Da durch eine postoperative Radio(chemo)therapie v. a. die stark proliferierenden Zellen vernichtet werden, könnte dies die Tatsache erklären, warum die Signifikanz von

tCr_{ave} für die progressfreie Überlebenszeit bei den Patienten mit WHO °III Gliomen geringer ist als bei denen mit WHO °II Gliomen. Immerhin erhielten mehr als zwei Drittel der Patienten mit WHO °III Gliomen nach der 1H -MRS und der operativen Entfernung eine Radio(chemo)therapie. Bei den Patienten mit WHO °II Gliomen waren es lediglich drei von 22 Patienten. In diesem Fall wäre tCr_{ave} als prognostischer Marker der progressfreien Überlebenszeit nur in Patienten mit Gliomen anwendbar, die noch keine Radio(chemo)therapie erhalten haben.

Ein andere Hypothese stützt sich auf die Tatsache, dass höhergradige Gliome häufiger ein erniedrigtes tCr aufweisen [Lupo et al., 2007; Majós et al., 2003; Kinoshita et al., 1994]. Die erniedrigten Werte von tCr könnten durch eine Verdrängung von Gliagewebe durch zeldichte, stark proliferierende Tumorzellen entstehen, deren Gehalt an tCr niedriger ist als der von gesunder Neuroglia [Kinoshita & Yokota, 1997]. Auch in der vorliegenden Studie waren die Werte von tCr_{ave} , tCr_{max} und tCr_{Si} bei Patienten mit WHO °III Gliomen niedriger als bei denen mit WHO °II Gliomen. Allerdings müsste man dann erwarten, dass erniedrigte Werte von tCr mit erhöhten Werten von Cho korrelieren, da Cho mit der Zelldichte zusammenhängt [Miller et al., 1996] und zumindest höhergradige Tumoren im Allgemeinen eine höhere Zelldichte besitzen. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden – siehe Tabelle 3-4. Außerdem wäre auch anzunehmen, dass Patienten mit erniedrigtem tCr eher einen Progress erleiden würden, da bei ihnen gesunde Neuronen durch höhergradige Gliomzellen verdrängt werden. In der vorliegenden Arbeit stieg aber das Risiko eines Progresses bei erhöhtem tCr .

Vorstellbar wäre auch eine Freisetzung von tCr aus der aktivierten Neuroglia auf Grund eines infiltrativen Tumorwachstums, so wie es Galanaud et al. [2003] bei der Gliomatosis cerebri vermuten. Eine in vitro Studie von Dringen et al. [1998] weist nach, dass zumindest Astroglia in der Lage ist, Kreatin zu synthetisieren. Neben Astrozyten besitzen aber auch Oligodendrozyten große Konzentrationen an tCr im gesunden Gehirn [Urenjak et al., 1993]. Des Weiteren

gibt es Hinweise, dass Astrozyten die Energie für ihre Gestaltänderung auf Grund von Gewebeschäden durch Kreatinphosphat decken [Mahajan et al., 2000]. Bei Patienten mit nicht tumorösen ZNS-Erkrankungen, die vornehmlich die weiße Hirnsubstanz betreffen, können ebenfalls erhöhtes tCr im Vergleich zur gesunden weißen Hirnsubstanz gemessen werden [Husted et al., 1994; Hanefeld et al., 2005]. Diesem Ansatz entsprechend konnte in der vorliegenden Studie auch kein Zusammenhang zwischen erhöhtem tCr und dem WHO Grad festgestellt werden. Aber ein infiltrativ wachsender Tumor mit einer aktivierten Neuroglia und erhöhtem tCr hätte eine kürzere progressfreie Überlebenszeit. Dieses wäre im Einklang mit den in der hier vorliegenden Studie erzielten Resultaten. Diese Hypothese würde auch erklären, warum tCr_{max} und tCr_{Si} keine so deutliche prognostische Signifikanz besitzen wie tCr_{ave} . Denn tCr_{ave} wird aus mehreren Voxeln im Tumor bestimmt und könnte so ein vollständigeres Abbild der neuroglialen Reaktion liefern als die nur aus einem Tumorvoxel stammenden Quotienten tCr_{max} und tCr_{Si} .

In der vorliegenden Studie konnten weder für Cho_{ave} und Cho_{max} noch für Cho_{SiMax} Hinweise gefunden werden, dass sie als Prognosefaktoren für die progressfreie Überlebenszeit oder für die Gesamtüberlebenszeit benutzt werden können. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der prospektiven Studie von Reijneveld et al. [2005]. Auch sie konnten kein Zusammenhang zwischen Cho und der Vorhersage eines Progress finden. Reijneveld et al. untersuchten unbehandelte Patienten mit histologisch unbestätigten niedriggradigen Gliomen in regelmäßigen Abständen mit der 1H -MRS bis es zu einem Progress kam. Ein Schwachpunkt der Studie von Reijneveld et al. ist die Verwendung eines Quotienten aus den intratumorösen Signalintensitäten von NAA und Cho. Ein solcher Quotient kann, durch den Abfall von NAA aufgrund einer tumorösen Verdrängung neuronalen Gewebes, einen Cho-Anstieg verbergen.

Tedeschi et al. [1997] hingegen konnten durch die Verwendung von Cho_{max} einen malignen Progress während des Follow-up ihrer Patienten (WHO °II bis

°IV) detektieren. Kuznetsov et al. [2003] erzielten in einer retrospektiven Studie mit der ^1H -MRS ähnliche Ergebnisse in der Genauigkeit der Überlebensvorhersage wie mit invasiveren Methoden (z. B. histopathologisches Grading). Sie verwendeten hierfür unter anderem einen Quotienten aus dem maximalen Cho-Wert und tCr aus normal erscheinender weißer Hirnsubstanz. Fraglich bei Tedeschi et al. und Kuznetsov et al. ist jedoch, ob sie mittels Cho einen vom Tumorgrad unabhängigen Prognosefaktor für Patienten mit Gliomen gefunden haben. Oder ob ein erhöhtes Cho nur den bekannten Zusammenhang zwischen histopathologischem Malignitätsgrad und dem Gesamtüberleben widerspiegelt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studien sprechen eher für die Annahme der letzteren Hypothese. Zwar kann anhand von Cho zwischen den Patienten mit WHO °II und °III Gliomen unterschieden werden. Es kann aber keine Prognose der progressfreien Zeit oder Gesamtüberlebenszeit mit Hilfe von Cho erzielt werden. Vielmehr kann man aufgrund eines erhöhten Cho auf einen höhergradigen Tumorgrad schließen, und damit wäre ein ungünstigerer Krankheitsverlauf wahrscheinlicher.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen aber die Aussage, dass tCr eine vom WHO Grad unabhängige Beurteilung des Progresspotentials eines Glioms ermöglicht. So können für die Patienten individuellere Aussagen über das Progresspotential ihres Glioms getroffen werden.

Tedeschi et al. [1997] konnten in ihrer Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen $t\text{Cr}_{\text{ave}}$ und einem Tumorprogress in ihrer Studie finden. Allerdings konnten sie einen deutlichen Anstieg von $t\text{Cr}_{\text{ave}}$ in Patienten mit progressiven Gliomen beobachten. Tedeschi et al. untersuchten neben Patienten mit WHO °II und °III Gliomen aber auch Patienten mit WHO °I und °IV Gliomen. Die unterschiedlichen WHO Grade unterscheiden sich aber nicht nur in ihrem biologischen Verhalten sondern auch in den Ergebnissen der ^1H -MRS Messungen. Dies ist sicherlich eine Erklärung für die divergenten Ergebnisse zwischen Te-

deschi et al. und der vorliegenden Studie. Ein weiterer Unterschied spielt sicherlich auch eine Rolle. Tedeschi et al. nahmen an ihren Patienten mehrere ^1H -MRS Messungen vor. Sie berechneten, ob es eine Veränderung in den Messwerten zwischen der vorhergehenden ^1H -MRS Messung und der ^1H -MRS Messung nach einem Progress gab. Wenn aber ein Patient mit einem relativ schnellen Progress bereits bei der initialen ^1H -MRS Messung ein erhöhtes $t\text{Cr}_{\text{ave}}$ aufweist, könnte zum Zeitpunkt des Progresses $t\text{Cr}_{\text{ave}}$ unverändert hoch sein. Dies könnte womöglich auch ein Grund sein, warum Tedeschi et al. $t\text{Cr}_{\text{ave}}$ nicht als signifikanten Prognosefaktor in ihrer Studie ermitteln können.

Patientenalter

Bei den Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ Gliomen war das Patientenalter prognostisch signifikant für die progressfreie Überlebenszeit nicht aber für die Gesamtüberlebenszeit. Im Gegensatz hierzu ist in einer größeren Studie von Pignatti et al. [2002] das Patientenalter als signifikanter Prognosefaktor für die Gesamtüberlebenszeit entdeckt worden. Leider machen Pignatti et al. keine Angabe zur progressfreien Überlebenszeit. Karim et al. [1996] finden jedoch Hinweise, dass das Patientenalter für die progressfreie Überlebenszeit einen deutlichen Trend darstellt. Für Patienten mit WHO $^{\circ}\text{III}$ Astrozytomen zeigen Keles et al. [2006], dass das Patientenalter als Prognosefaktor für die Zeit bis zum Progress aber auch für die Gesamtüberlebenszeit prognostisch signifikant ist. Die längere Nachbeobachtungszeit in den soeben genannten Arbeiten – teilweise doppelt so lang – könnte eine Erklärung für die Unterschiede zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit liefern.

Histologie

Shaw, Scheithauer und O'Fallon [1997] finden Hinweise, dass Patienten mit Tumoren, die eine oligodendrogliale Komponente enthalten, ein verlängertes Gesamtüberleben aufweisen. In der vorliegenden Studie konnte dieses Ergeb-

nis nicht bestätigt werden. Allerdings war der Anteil der Patienten mit WHO °II Gliomen mit oligodendroglialer Komponente zu gering. Bei den Patienten mit WHO °III Gliomen war der Anteil oligodendroglialer Tumoren größer und es war ein klarer Trend als Prognosefaktor zumindest für die progressfreie Überlebenszeit der Patienten ($p = 0,058$) erkennbar.

Resektionsgrad

Obwohl es keinen generellen Konsensus zur prognostischen Relevanz der Tumorresektion bei WHO °II Gliomen gibt, ist generell akzeptiert, dass ein höherer Tumorresektionsgrad mit einer besseren Lebenserwartung sowohl in niedriggradigen als auch höhergradigen Gliomen assoziiert ist [Sanai & Berger, 2008]. Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht belegt werden und liegt vermutlich an der zu geringen Patientenzahl.

Postoperative Therapie

Die postoperative Radiotherapie konnte bisher kein Überlebensvorteil für niedriggradige Gliome aufweisen, allerdings gibt es Hinweise, die zumindest für eine Verlängerung der progressfreien Überlebenszeit sprechen [van den Bent et al., 2005]. In der vorliegenden Studie ist die Anzahl der Patienten mit WHO °II Gliomen und einer postoperativen Bestrahlungstherapie zu gering um von statistischer Relevanz zu sein. Für höhergradige Gliome ist die Anwendung einer postoperativen Bestrahlungstherapie nach Kristiansen et al. [1981] mit einem Überlebensvorteil verbunden. Leider wurde bei Kristiansen et al. keine Aussage über die progressfreie Überlebenszeit getroffen, sodass ein Vergleich mit den Patienten mit WHO °III Gliomen in der vorliegenden Arbeit nicht möglich ist. Eine längere Nachbeobachtungszeit könnte womöglich auch die prognostische Signifikanz der postoperativen Radiotherapie bei Patienten mit WHO °III Gliomen aufdecken.

Aufgrund der geringen Patientenzahl wurden die postoperative Radiotherapie und die Radiochemotherapie nicht als getrennte Prognosefaktoren untersucht. Die Anzahl der Patienten, die eine postoperative Chemotherapie erhielten, ist zu gering um statistisch relevante Aussagen treffen zu können.

5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie konnte eindeutig belegen, dass sich Cho_{max} und Cho_{ave} zur Differenzierung zwischen Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen eignen. Allerdings zeigen die ermittelten Trennwerte zur Unterscheidung zwischen Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen sowohl für Cho_{max} als auch für Cho_{ave} keine zufrieden stellenden Sensitivitäten und können daher nicht alleine für ein sicheres Grading benutzt werden. Vielmehr sollten Cho_{max} und Cho_{ave} aufgrund ihrer hohen Spezifität als zusätzliche Marker verwendet werden, um ein niedriggradiges Gliom auszuschließen, wenn Zweifel bei einem höhergradigen Gliom bestehen.

Eindrucksvoll konnte belegt werden, dass der in der ^1H -MRS detektierbare Metabolit tCr als Prognosefaktor der progressfreien Überlebenszeit benutzt werden kann. V. a. der relative, absolut quantifizierte Metabolitenwert tCr_{ave} konnte sowohl bei Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ als auch mit WHO $^{\circ}\text{III}$ Gliomen als unabhängiger Prognosefaktor der progressfreien Überlebenszeit ausgemacht werden und war allen anderen hier untersuchten Prognosefaktoren überlegen. Für die Gesamtüberlebenszeit scheint tCr_{ave} nur bedingt als Prognosefaktor von Bedeutung zu sein, da es nur bei Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ Gliomen signifikant war. So konnten bei den Patienten mit WHO $^{\circ}\text{III}$ Gliomen zwar auch keine anderen signifikanten Prognosefaktoren ausgemacht werden, dies liegt aber wahrscheinlich an der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit. TCr_{Si} und tCr_{max} waren lediglich für die progressfreie Überlebenszeit der Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ Gliomen signifikant.

Aufgrund der methodischen Schwächen dieser Arbeit – retrospektive Datenauswertung, geringe Fallzahlen, kurze Nachbeobachtungszeit, hoher Anteil an Oligoastrozytomen bei den Patienten mit WHO $^{\circ}\text{III}$ Gliomen, unterschiedliche therapeutische Ansätze – wäre eine Verifizierung von tCr als Prognosefaktor der progressfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit in prospekti-

ven Studien wünschenswert. Von weiterem Interesse wäre sicherlich auch die Untersuchung von tCr_{ave} bei Patienten mit Glioblastoma multiforme, die den Großteil der Patienten mit hirneigenen Tumoren darstellen.

Die Verwendung der relativen Signalintensitäten der Metaboliten (Cho_{SiMax} und tCr_{Si}) kann nicht empfohlen werden. So kann anhand Cho_{SiMax} , im Gegensatz zu Cho_{max} , keine signifikante Differenzierung zwischen WHO °II und °III Gliomen erzielt werden. tCr_{Si} ist als Prognosefaktor der progressfreien Überlebenszeit von Patienten mit WHO °II Gliomen tCr_{ave} unterlegen. Für die anderen Fragestellungen zeigte tCr_{Si} keine Signifikanz. Es muss jedoch beachtet werden, dass tCr_{Si} aus dem Voxel mit der höchsten Cho-Signalintensität berechnet wurde. Ob die relative Signalintensität des Metaboliten tCr aus dem Gesamttumor ähnliche Resultate wie tCr_{ave} in Bezug auf die progressfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit von WHO °II und °III Gliomen erreicht, bleibt offen, da diese Werte nicht zur Verfügung standen. Die stetige Verbesserung der Nachbearbeitungssoftware für die 1H -CSI Daten ermöglicht es aber heute binnen weniger Minuten relative, absolut quantifizierte Metabolitenwerte zu erhalten. Es sollte daher die relative, absolute Quantifizierung der Metaboliten favorisiert werden.

6 Zusammenfassung

In der vorgelegten Arbeit soll untersucht werden, ob anhand der beiden in der Protonen-Magnetresonanzspektroskopie ($^1\text{H-MRS}$) bestimmbaren Metaboliten des Hirnstoffwechsels, Cholin (Cho) und Kreatin/Kreatinphosphat (tCr), eine Differenzierung zwischen Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen möglich ist. Darüber hinaus wird evaluiert, inwieweit diese Metaboliten eine prognostische Bedeutung für die progressfreie Überlebenszeit (PFZ) und die Gesamtüberlebenszeit (GÜZ) bei Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen haben. In einer retrospektiven Analyse wurden dazu die Daten von 58 Patienten der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Frankfurt mit histopathologisch nachgewiesenen, supratentoriellen WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen ausgewertet. Die $^1\text{H-MRS}$ Messungen erfolgten an einem 3 Tesla MR-Gerät bevor die Patienten behandelt wurden. Bestimmt wurden absolut quantifizierte Metabolitenwerte, deren Berechnung aufwendig ist, und reine Signalintensitäten. Für die absolut quantifizierten Metabolitenwerte konnten Durchschnittswerte ($_{\text{ave}}$) und Maximumwerte ($_{\text{max}}$) für Cho und tCr im Tumorbereich berechnet und mit den entsprechenden Durchschnittsmetabolitenwerten der korrelierenden anatomischen Region der Gegenseite in Bezug gesetzt werden. Die maximale Signalintensität von Cho ($\text{Cho}_{\text{SiMax}}$) im Tumorbereich sowie die in derselben Volumeneinheit gemessene Signalintensität von tCr (tCr_{Si}) wurden ebenfalls in Relation zur gesunden Gegenseite analysiert.

Die Ergebnisse zeigten signifikante Unterschiede für Cho_{ave} und Cho_{max} bei Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen. In der ROC-Analyse ergaben die optimalen Trennwerte von Cho_{ave} und Cho_{max} zur Unterscheidung zwischen Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen nur geringe Sensitivitäten (50 % - 58 %) jedoch hohe Spezifitäten (82 % - 86 %). Im Vergleich der ROC-Kurven von Cho_{ave} und Cho_{max} ist keiner der beiden Metabolitenwerte in der Aussagekraft überlegen. Die Ergebnisse belegen, dass die $^1\text{H-MRS}$ keine sichere Diskriminierung zwischen Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen erlaubt.

Achtundvierzig der 58 empirisch ausgewerteten Patienten wurden im Verlauf in der Ambulanz der Neurochirurgischen Klinik weiter betreut. Zur Auswertung von Prognosefaktoren für die PFZ und die GÜZ wurden die Ergebnisse der $^1\text{H-MRS}$ Messungen sowie der Tumorresektionsgrad, die Histopathologie, die Anwendung einer postoperativen Therapie und das Patientenalter mit der Cox-Regressionsanalyse untersucht. Bei Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ Gliomen konnten $t\text{Cr}_{\text{ave}}$, $t\text{Cr}_{\text{max}}$, $t\text{Cr}_{\text{Si}}$ sowie das Patientenalter als signifikante Prognosefaktoren für die PFZ identifiziert werden. Eine multivariate Analyse dieser vier signifikanten Prognosefaktoren zeigte eine deutliche Überlegenheit des $t\text{Cr}_{\text{ave}}$ in der Aussagekraft als Prognosefaktor für die PFZ. Für Patienten mit WHO Grad III Gliomen war $t\text{Cr}_{\text{ave}}$ der einzige signifikante Prognosefaktor für die PFZ. Für die Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ Gliomen war $t\text{Cr}_{\text{ave}}$ für die GÜZ als einziger Prognosefaktor signifikant. Höhere Werte für $t\text{Cr}_{\text{ave}}$ waren mit einer kürzeren PFZ und GÜZ verbunden. Für Patienten mit WHO $^{\circ}\text{III}$ Gliomen konnte bezüglich der GÜZ kein signifikanter Prognosefaktor identifiziert werden.

Im Kontext der Interpretation der Untersuchungsergebnisse ist zu beachten, dass eine große Anzahl der Patienten mit WHO $^{\circ}\text{III}$ Gliomen an Oligoastrozytomen erkrankt war. Diese haben im Allgemeinen einen günstigeren Krankheitsverlauf als reine Astrozytome. Zudem erhielt die Mehrzahl der Patienten mit WHO $^{\circ}\text{III}$ Gliomen eine adjuvante Therapie. Dies könnte neben dem geringen Stichprobenumfang einen Einfluss auf die Resultate haben. Daher sollte der in dieser Arbeit entdeckte Zusammenhang zwischen erhöhtem $t\text{Cr}_{\text{ave}}$ und einer schnelleren Progredienz bei Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen bzw. einer kürzeren GÜZ bei Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ Gliomen in einer prospektiven Studien mit größerer Patientenzahl und längerer Nachbeobachtung verifiziert werden. Die Verwendung von Signalintensitäten zur Differenzierung zwischen Patienten mit WHO $^{\circ}\text{II}$ und $^{\circ}\text{III}$ Gliomen sowie zur Abschätzung der Prognose von PFZ und GÜZ dieser Patienten kann aufgrund der Ergebnisse nicht empfohlen werden.

Abstract

The objective of this study is to assess the diagnostic conclusiveness of two brain metabolites choline (Cho) and creatine/phosphocreatine (tCr) for differentiating patients suffering from WHO grade II and III gliomas. In vivo concentrations of these two brain metabolites are measured with proton magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$). In addition their usefulness as indicators for progression-free survival times (PFS) and overall survival times (OAS) is analyzed.

In an empirical retrospective study, the data of 58 patients with histopathological proven WHO grade II and III supratentorial gliomas, who have been treated in the Department of Neurosurgery at Goethe University Hospital in Frankfurt, are analyzed. $^1\text{H-MRS}$ measurements were performed before surgery. Averaged ($_{\text{ave}}$) and maximum ($_{\text{max}}$) absolute quantified metabolite concentrations of Cho and tCr from the tumour were normalized to contralateral brain tissue. Additionally, the signal intensities of maximum Cho ($\text{Cho}_{\text{SiMax}}$) and tCr (tCr_{Si}), which was measured in the same voxel as $\text{Cho}_{\text{SiMax}}$, were available.

The results confirm Cho_{ave} and Cho_{max} as significant indicators for differentiating between patients with WHO grade II and III gliomas. Using ROC curve analysis, the optimal cut-off values of Cho_{ave} and Cho_{max} showed poor sensitivities (50 % - 58 %) but high specificities (82 % - 86 %). The comparison of the Cho_{ave} and Cho_{max} ROC curves showed no significant differences in their indicating capabilities. $\text{Cho}_{\text{SiMax}}$ and tCr_{Si} were not significant in the differentiation of these patients.

The poor sensitivities of the cut-off values indicate that Cho_{ave} and Cho_{max} cannot be used as single screening method. Moreover, they should be used as additive diagnostic tools, especially, when there are difficulties in the differentiation between patients with WHO grade II and III gliomas.

Forty-eight of the former 58 patients were followed over a period of 31 months (patients with WHO grade II gliomas) and 19.5 months (patients with WHO grade III gliomas) in the outpatient clinic of the Department of Neurosurgery. Spectroscopic data as well as the extent of tumour resection, histopathological subtype, postoperative therapy, and patients' age were analyzed for PFS and OAS with Cox regression analysis.

For patients suffering from WHO grade II gliomas, tCr_{ave} , tCr_{max} , tCr_{Si} as well as patients' age showed significant results regarding PFS. The multivariate analysis results identified tCr_{ave} as superior prognostic factor. For patients suffering from WHO grade II gliomas, tCr_{ave} was the only prognostic factor for OAS. For WHO grade III gliomas, tCr_{ave} was the only prognostic factor for PFS. Higher tCr_{ave} values indicated shorter PFS and OAS. For patients with grade III gliomas there were no significant prognostic factors for OAS.

The results of this thesis demonstrate very well that tCr_{ave} might be a prognostic factor for potential tumour progression in patients with WHO grade II and grade III gliomas and for OAS concerning patients with WHO grade II gliomas. However, the patients with WHO grade III gliomas in this study had a large number of Oligoastrocytomas. It is known that patients with Oligoastrocytomas have a better outcome than patients with pure Astrocytomas. Moreover, the majority of the patients with WHO grade III gliomas received postoperative therapy. Besides the small sample, these may contribute to a bias of the results.

Further large prospective studies are necessary to verify these results. Emphasis has to be put on a longer follow up period.

As a further result of this study, the use of signal intensities for differentiating patients suffering from WHO grade II and III gliomas, and, as indicators for PFS and OAS in these patients cannot be recommended.

Literaturverzeichnis

- Ackermann, H.: Grundlagen der medizinischen Biometrie. 5. Auflage als eBook. Frankfurt/Main, Epsilon, 2008
<http://www.kgu.de/zgw/ibmm/docs/Biometrie.pdf>
- Aronen, H. et al.: Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology*. 1994, *191(1)*, S.41-51
- Bottomley, P.: The trouble with spectroscopy papers. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1992, *2(1)*, S.1-8
- Brant-Zawadzki, M. et al.: Primary intracranial tumor imaging: a comparison of magnetic resonance and CT. *Radiology*. 1984, *150(2)*, S.435-440
- Buckner, J.: Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Seminars in Oncology*. 2003, *30(6 Suppl 19)*, S.10-14
- Cairncross, G. et al.: Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *Journal of Clinical Oncology*. 2006, *24(18)*, S.2707-2714
- CBTRUS: Hrsg.: Central Brain Tumor Registry of the United States: CBTRUS 2008. Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 2000-2004 . Chicago, 2008
- Cox, D.: Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*. 1972, *34(2)*, S.187-220,
- Dean, B. et al.: Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology*. 1990, *174(2)*, S.411-415
- Delbeke, D. et al.: Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. *Radiology*. 1995, *195(1)*, S.47-52

- Dringen, R. et al.: Metabolism of glycine in primary astroglial cells: synthesis of creatine, serine, and glutathione. *Journal of Neurochemistry*. 1998, *70*(2), S.835-840
- Fayed, N. & Modrego, P.: The contribution of magnetic resonance spectroscopy and echoplanar perfusion-weighted MRI in the initial assessment of brain tumours. *Journal of Neuro-Oncology*. 2005, *72*(3), S.261-265
- Fountas, K. et al.: Noninvasive histologic grading of solid astrocytomas using proton magnetic resonance spectroscopy. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2004, *82*(2-3), S.90-97
- Frahm, J. et al.: Localized proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain in vivo. Relaxation times and concentrations of cerebral metabolites. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1989, *11*(1), S.47-63
- Galanaud, D. et al.: Use of proton magnetic resonance spectroscopy of the brain to differentiate gliomatosis cerebri from low-grade glioma. *Journal of Neurosurgery*. 2003, *98*(2), S.269-276
- Hanefeld, F. et al.: Quantitative proton MRS of Pelizaeus-Merzbacher disease: evidence of dys- and hypomyelination. *Neurology*. 2005, *65*(5), S.701-706
- Hanley, J. & McNeil, B.: The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982, *143*(1), S.29-36
- (a) Hattingen, E. et al.: Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. *Neuroradiology*. 2008, *50*(9), S.759-767
- (b) Hattingen, E. et al.: Myo-inositol: a marker of reactive astrogliosis in glial tumors. *NMR in Biomedicine*. 2008, *21*(3), S.233-241
- Hattingen, E. et al.: Evaluation of optimal echo time for ¹H-spectroscopic imaging of brain tumors at 3 Tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2007, *26*(2), S.427-431
- Helms, G.: The principles of quantification applied to in vivo proton MR spectroscopy. *European Journal of Radiology*. 2008, *67*(2), S.218-229
- Hermann, E. et al.: Stereotactic biopsy in gliomas guided by 3-tesla ¹H-chemical-shift imaging of choline. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2008, *86*(5), S.300-307

- Herminghaus, S. et al.: Increased choline levels coincide with enhanced proliferative activity of human neuroepithelial brain tumors. *NMR in Biomedicine*. 2002, *15*(6), S.385-392
- Herminghaus, S. et al.: Determination of histopathological tumor grade in neuroepithelial brain tumors by using spectral pattern analysis of in vivo spectroscopic data. *Journal of Neurosurgery*. 2003, *98*(1), S.74-81
- Husted, C. et al.: Biochemical alterations in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter detected by in vivo ³¹P and ¹H spectroscopic imaging. *Annals of Neurology*. 1994, *36*(2), S.157-165
- Jackson, R. et al.: Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro-Oncology*. 2001, *3*(3), S.193-200
- Jiru, F.: Introduction to post-processing techniques. *European Journal of Radiology*. 2008, *67*(2), S.202-217
- Just, M. & Thelen, M.: Tissue characterization with T1, T2, and proton density values: results in 160 patients with brain tumors. *Radiology*. 1988, *169*(3), S.779-785
- Karim, A. et al.: A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1996, *36*(3), S.549-556
- Kaschten, B. et al.: Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1998, *39*(5), S.778-785
- Keles, G. et al.: Volumetric extent of resection and residual contrast enhancement on initial surgery as predictors of outcome in adult patients with hemispheric anaplastic astrocytoma. *Journal of Neurosurgery*. 2006, *105*(1), S.34-40
- Kim, E. & Jackson, F.: *Magnetic Resonance Spectroscopy: Physical Principles and Applications*. Hrsg.: Kim, E.: *Molecular Imaging in Oncology: PET, MRI and MRS*. 1 Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 1999 S.47-70

- Kinoshita, Y. & Yokota, A.: Absolute concentrations of metabolites in human brain tumors using in vitro proton magnetic resonance spectroscopy. *NMR in Biomedicine*. 1997, *10(1)*, S.2-12,
- Kinoshita, Y. et al.: Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors: an in vitro study. *Neurosurgery*. 1994, *35(4)*, S.613-614
- Kleihues, P. & Cavenee, W.: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the Nervous System. 3 Lyon, IARC Press, 2000
- Klose, U.: Measurement sequences for single voxel proton MR spectroscopy. *European Journal of Radiology*. 2008, *67(2)*, S.194-201
- Kristiansen, K. et al.: Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*. 1981, *47(4)*, S.649-652
- Kumar, R. et al.: Comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and technetium 99m glucohepatonic acid single photon emission computed tomography with histopathologic correlation in gliomas. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2006, *30(5)*, S.723-733
- Kuznetsov, Y. et al.: Proton magnetic resonance spectroscopic imaging can predict length of survival in patients with supratentorial gliomas. *Neurosurgery*. 2003, *53(3)*, S.574-576
- Lacroix, M. et al.: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of Neurosurgery*. 2001, *95(2)*, S.190-198
- Lam, W. et al.: Pre-operative grading of intracranial glioma. *Acta Radiologica*. 2001, *42(6)*, S.548-554
- Law, M. et al.: Low-grade gliomas: dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging-prediction of patient clinical response. *Radiology*. 2006, *238(2)*, S.658-667
- Law, M. et al.: Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with

- conventional MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 2003, *24(10)*, S.1989-98
- Li, B.; Wang, H. & Gonen, O.: Metabolite ratios to assumed stable creatine level may confound the quantification of proton brain MR spectroscopy. *Magnetic Resonance Imaging*. 2003, *21(8)*, S.923-928
- Louis, D. et al.: WHO classification of tumours of the central nervous system. 4 Lyon, IARC, 2007
- Lupo, J. et al.: Analysis of metabolic indices in regions of abnormal perfusion in patients with high-grade glioma. *American Journal of Neuroradiology*. 2007, *28(8)*, S.1455-1461
- Mahajan, V. et al.: Creatine kinase, an ATP-generating enzyme, is required for thrombin receptor signaling to the cytoskeleton. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000, *97(22)*, S.12062-12067
- Majós, C et al.: Proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization . *European Radiology*. 2003, *13(3)*, S.582-591
- Mantel, N.: Why stepdown procedures in variable selection. *Technometrics*. 1970, *12(3)*, S.621-625
- McKnight, T. et al.: Correlation of magnetic resonance spectroscopic and growth characteristics within Grades II and III gliomas. *Journal of Neurosurgery*. 2007, *106(4)*, S.660-666
- Michaelis, T. et al.: Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. *Radiology*. 1993, *187(1)*, S.219-227
- Michaelis, T. et al.: On the identification of cerebral metabolites in localized 1H NMR spectra of human brain in vivo. *NMR in Biomedicine*. 1991, *4(2)*, S.90-98
- Miller, B. et al.: In vivo 1H MRS choline: correlation with in vitro chemistry/histology. *Life Sciences*. 1996, *58(22)*, S.1929-1935

- Möller-Hartmann, W. et al.: Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology*. 2002, *44(5)*, S.371-381
- Murphy, P.; Leach, M. & Rowland, I.: Signal modulation in (1)H magnetic resonance spectroscopy using contrast agents: proton relaxivities of choline, creatine, and N-acetylaspartate. *Magnetic resonance in medicine*. 1999, *42(6)*, S.1155-1158
- Pauleit, D. et al.: O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain: a Journal of Neurology*. 2005, *128(3)*, S.678-687
- Pignatti, F. et al.: Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2002, *20(8)*, S.2076-2084
- Provencher, S.: Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1993, *30(6)*, S.672-679
- Reijneveld, J. et al.: Proton MRS imaging in the follow-up of patients with suspected low-grade gliomas. *Neuroradiology*. 2005, *47(12)*, S.887-891
- Ribom, D. et al.: Positron emission tomography 11C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer*. 2001, *92(6)*, S.1541-1549
- Sabatier, J et al.: Characterization of choline compounds with in vitro 1H Magnetic Resonance Spectroscopy for the discrimination of primary brain tumors. *Investigative Radiology*. 1999, *34(3)*, S.230-235
- Sanai, N. & Berger, M.: Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*. 2008, *62(4)*, S.753-764
- Scott, J. et al.: How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology*. 2002, *59(6)*, S.947-949
- Shaw, E. et al.: Prospective randomized trial of low - versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology* . 2002, *20(9)*, S.2267-2276

- Shaw, E.; Scheithauer, B. & O'Fallon, J.: Supratentorial gliomas: a comparative study by grade and histologic type. *Journal of Neuro-Oncology*. 1997, *31(3)*, S.273-278
- Shimizu, H. et al.: Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in Gliomas. *American Journal of Neuroradiology*. 2000, *21(4)*, S.659-665
- Shimizu, H. et al.: Noninvasive evaluation of malignancy of brain tumors with proton MR spectroscopy. *American Journal of Neuroradiology*. 1996, *17(4)*, S.737-747
- Shin, J. et al.: Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *American Journal of Roentgenology*. 2002, *179(3)*, S.783-789
- Skoch, A.; Jiru, F. & Bunke, J.: Spectroscopic imaging: basic principles. *European Journal of Radiology*. 2008, *67(2)*, S.230-239
- Stadlbauer, A. et al.: Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2006, *238(3)*, S.958-969
- Stupp, R. et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005, *352(10)*, S.987-996
- Tedeschi, G. et al.: Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. *Journal of Neurosurgery*. 1997, *87(4)*, S.516-524
- Tedeschi, G. et al.: Brain regional distribution pattern of metabolite signal intensities in young adults by proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology*. 1995, *45(7)*, S.1384-1391
- Tyler, J. et al.: Metabolic and hemodynamic evaluation of gliomas using positron emission tomography. *Journal of Nuclear Medicine*. 1987, *28(7)*, S.1123-1133
- Ullrich, R. et al.: Methyl-L-11C-Methionine PET as a diagnostic marker for malignant progression in patients with glioma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009, *50(12)*, S.1962-1968

- Urenjak, J. et al.: Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *The Journal of Neuroscience*. 1993, *13*(3), S.981-989
- van den Bent, M. et al.: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 2005, *366*(9490), S.985-990
- Vigneron, D. et al.: Three-dimensional magnetic resonance spectroscopic imaging of histologically confirmed brain tumors. *Magnetic Resonance Imaging*. 2001, *19*(1), S.89-101
- Weller, M.: Diagnostik. Hrsg.: Informationszentrum für Standards in der Onkologie: Interdisziplinäre S 2 - Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters. München, Wien, New York, W. Zuckschwerdt Verlag, 2004 S.2-3
- Wiedermann, D. et al.: Short echo time multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging in human brain: metabolite distributions and reliability. *Magnetic Resonance Imaging*. 2001, *19*(8), S.1073-1080
- Woesler, B. et al.: Non-invasive grading of primary brain tumours: results of a comparative study between SPECT with 123I-alpha-methyl tyrosine and PET with 18F-deoxyglucose. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1997, *24*(4), S.428-434
- Xu, M. et al.: Comparison of magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging in presurgical grading of oligodendroglial tumors. *Neurosurgery*. 2005, *56*(5), S.919-926
- Youden, W.: Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950, *3*(1), S.32-35

Anhang

Tabelle 6-1: Zusammenfassung aller Patientendaten

Pat-Nr	Histo	tCr _{Si}	Cho _{SiMax}	tCr _{max}	tCr _{ave}	Cho _{max}	Cho _{ave}	Patientenalter	TX	postop TX	PFZ	Prog	TX bei Prog	GÜZ	Tod
1	AZ II	1,00	1,54	1,12	0,79	1,55	1,09	40	Res	nein	27	ja	nein	28	nein
2	OA II	0,91	2,20	1,21	1,15	2,08	1,85	30	PE	R	6	ja	C	26	ja
3	AZ II	1,07	1,29	1,37	0,79	1,29	1,00	35	Res	nein	39	nein	nein	41	nein
4	ODG II	0,88	1,20	1,03	1,00	1,20	1,20	24	Res	nein	19	nein	nein	26	nein
5	AZ II	0,60	1,10	1,11	0,58	1,45	1,18	31	Res	nein	17	ja	R	24	nein
6	OA II	1,20	1,63	1,72	1,22	1,75	1,38	52	Res	nein	15	ja	C	39	nein
7	ODG II	1,50	2,10	1,26	1,02	1,82	1,55	37	PE	nein	22	ja	nein	39	nein
8	AZ II	1,00	1,25	0,97	0,74	1,11	0,89	30	Res	nein	34	nein	nein	34	nein
9	AZ II	1,00	2,77	1,59	0,68	3,10	1,90	36	PE	R	40	ja	nein	46	nein
10	AZ II	0,60	1,43	0,90	0,78	1,92	1,69	42	Res	nein	33	nein	nein	34	nein
11	AZ II	1,07	2,83	1,14	0,86	1,92	1,67	38	Res	nein	8	nein	nein	10	nein
12	AZ II	1,60	1,35	1,43	0,98	1,23	0,92	61	Res	nein	4	ja	RC	9	nein
13	AZ II	0,98	2,76	1,33	1,05	3,50	2,33	32	PE	nein	18	ja	RC	40	nein
14	OA II	1,34	1,23	1,53	1,16	1,23	0,85	66	PE	nein	4	ja	nein	4	nein
15	AZ II	1,70	1,73	1,28	0,94	1,50	1,17	38	Res	nein	6	ja	R	36	nein
16	AZ II	1,40	2,95	1,00	0,81	2,78	1,67	39	PE	nein	20	ja	RC + C	44	nein
17	AZ II	1,31	1,56	1,33	1,05	1,45	1,18	51	PE	nein	4	ja	R	51	ja
18	AZ II	1,83	1,43	1,77	1,09	1,45	0,91	62	PE	nein	3	ja	RC + C	22	ja
19	AZ II	1,26	1,25	1,71	1,53	1,29	1,14	34	PE	R	3	ja	C	34	ja
20	ODG II	1,20	2,00	1,00	0,88	1,77	1,54	39	Res	nein	7	nein	nein	13	nein
21	OA II	0,84	1,89	1,04	0,93	1,67	1,44	32	Res	nein	26	nein	nein	26	nein
22	AZ II	1,43	1,09	1,60	1,35	1,36	0,82	51	PE	nein	3	ja	RC + C	28	ja
23	AZ III	1,25	2,90	1,20	1,00	1,10	1,00	75	PE	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

24	OA III	2,45	5,75	1,53	0,94	7,00	3,50	59	PE	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
25	OA III	0,60	2,70	0,87	0,74	2,56	1,56	38	PE	nein	10	ja	nein	42	nein
26	AZ III	1,17	1,85	1,27	1,13	2,40	2,00	38	PE	nein	43	ja	nein	46	nein
27	AZ III	1,48	1,20	1,22	0,92	1,25	0,92	35	Res	nein	3	ja	RC	12	nein
28	OA III	1,20	1,00	1,16	0,84	1,00	0,78	32	Res	nein	33	nein	nein	35	nein
29	OA III	1,10	2,14	1,21	0,97	2,29	1,71	41	Res	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
30	AZ III	0,95	2,05	1,30	0,92	2,00	1,83	43	Res	R	18	nein	nein	18	nein
31	AZ III	1,14	2,25	1,33	1,28	2,56	2,22	59	PE	nein	4	ja	RC + C	18	nein
32	OA III	0,31	2,67	0,67	0,52	1,50	1,42	64	Res	R	5	nein	nein	5	ja
33	ODG III	0,61	2,23	1,45	1,23	3,42	2,25	38	Res	RC	7	nein	nein	8	nein
34	AZ III	1,01	1,50	1,42	1,16	3,33	2,75	44	PE	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
35	AZ III	1,38	5,67	1,75	1,47	5,30	3,90	76	PE	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
36	AZ III	1,60	2,20	1,04	0,80	2,00	1,71	56	PE	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
37	OA III	0,83	0,77	1,09	0,76	1,08	0,85	37	Res	nein	13	nein	nein	14	nein
38	OA III	1,63	1,60	1,41	1,09	1,10	0,90	54	Res	R	11	ja	nein	17	nein
39	AZ III	1,80	1,50	2,37	1,46	1,89	1,33	63	PE	R	19	ja	C	23	nein
40	AZ III	0,64	1,38	0,95	0,63	1,42	1,08	47	PE	R	31	nein	nein	31	nein
41	OA III	1,20	1,60	1,15	1,00	1,43	1,35	43	Res	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
42	OA III	0,40	1,72	0,87	0,84	2,00	1,80	41	Res	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
43	OA III	0,40	2,36	0,80	0,51	2,67	1,78	51	PE	RC	30	nein	nein	30	nein
44	OA III	3,00	2,00	1,21	1,09	1,56	1,36	61	Res	R	18	ja	C	21	nein
45	AZ III	0,85	2,40	1,05	0,95	2,47	1,60	31	PE	RC + C	4	ja	R + C	11	nein
46	OA III	0,83	0,80	1,08	0,79	1,27	1,07	43	Res	R	49	nein	nein	49	nein
47	ODG III	0,50	4,00	1,22	0,94	4,18	2,09	29	Res	RC	8	ja	R	26	nein
48	AZ III	0,25	2,43	0,84	0,58	3,83	1,83	39	PE	RC	8	ja	C	11	ja
49	OA III	1,00	2,20	0,94	0,86	2,00	1,70	51	Res	C	33	nein	nein	33	nein
50	AZ III	0,81	1,10	0,87	0,81	1,25	1,00	53	Res	RC	19	nein	nein	22	nein
51	ODG III	1,00	2,60	1,11	0,75	3,30	2,14	51	Res	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
52	OA III	0,70	1,00	1,05	0,75	1,33	1,08	41	Res	R	25	nein	nein	25	nein

53	OA III	1,13	3,00	1,27	1,00	4,00	2,17	68	Res	R	5	nein	nein	5	nein
54	AZ III	1,72	1,91	1,37	1,29	1,90	1,40	40	Res	RC	4	ja	C	21	ja
55	AZ III	1,48	2,19	2,32	1,63	2,38	1,75	46	Res	nein	4	ja	RC	13	ja
56	OA III	0,45	2,77	1,40	0,80	3,56	2,11	34	Res	RC + C	14	nein	nein	14	nein
57	AZ III	0,63	1,60	0,77	0,67	1,60	1,50	36	PE	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
58	AZ III	0,50	1,60	1,00	0,69	2,67	1,67	61	PE	R	4	ja	C	11	ja

Histo Histologie; AZ II Astrozytom WHO °II; OA II Oligoastrozytom WHO °II; ODG II Oligodendrogliom WHO °II; AZ III Astrozytom WHO °III; OA III Oligoastrozytom WHO °III; ODG III Oligodendrogliom WHO °III; Alter Alter bei Erstdiagnose in Jahren; TX operative Therapie; postop TX postoperative Therapie; Res Resektion; PE stereotaktische Biopsie; TX bei Prog Therapie bei Progress; R Radiotherapie; C Chemotherapie; RC Radiochemotherapie; n. b. nicht bekannt; PFZ progressfreie Überlebenszeit in Monaten; GÜZ Gesamtüberlebenszeit in Monaten; Prog Progress; tCr_{Si} relative Signalintensität von tCr; Cho_{SiMax} relative Signalintensität von Cholin; tCr_{max} relativer, absolut quantifizierter Metabolitenwert des tCr-Maximumwertes; tCr_{ave} relativer, absolut quantifizierter Metabolitenwert der tCr-Durchschnittswerte; Cho_{max} relativer, absolut quantifizierter Metabolitenwert des Cho-Maximumwertes; Cho_{ave} relativer, absolut quantifizierter Metabolitenwert der Cho-Durchschnittswerte

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under the Curve
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHESS	Chemical Shift Selective Imaging Saturation
Cho	Cholin
Cho _{ave}	relativer, absolut quantifizierter Metabolitenwert der Cho-Durchschnittswerte
Cho _{max}	relativer, absolut quantifizierter Metabolitenwert des Cho-Maximumwertes
Cho _{SiMax}	relative Signalintensität von Cholin
CSI	Chemical Shift Imaging
DSEPI	Data Selection and Evaluation of Parameter Images
et al.	et alii/et aliae
f	folgend
FDG	Fluor-18-Fluordesoxyglukose
FET	Fluorethyltyrosin
ff	und folgende
FID	Free Induction Decay
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
FOV	Field of View
GÜZ	Gesamtüberlebenszeit
H	Wasserstoff
¹ H-MRS	Protonen-Magnetresonanzspektroskopie
HR	Hazard Ratio oder auch Gefährdungsrate
LR	Likelihood Ratio
MET	Methyl-L- ¹¹ C-Methionin

MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NAA	N-Acetyl-Aspartat
P	Phosphor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressfreie Überlebenszeit
³¹ P-MRS	Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie
ppm	parts per million
PRESS	Point-Resolved Spectroscopy
rCBV	regional Cerebral Blood Volume
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
ROI	Region of Interest
S.	Seite
sog.	sogenannte
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SVS	Einzelvolumenspektroskopie
tCr	total Creatine
tCr _{ave}	relativer, absolut quantifizierter Metabolitenwert der tCr-Durchschnittswerte
tCr _{max}	relativer, absolut quantifizierter Metabolitenwert des tCr-Maximumwertes
tCr _{Si}	relative Signalintensität von tCr
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
USA	United States of America
v. a.	vor allem
VOI	Volume of Interest
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Einheiten

cm ³	Kubikzentimeter
Hz	Hertz
kg	Kilogramm
l	Liter
mm	Millimeter
mm ³	Kubikmillimeter
mmol	Millimol
ms	Millisekunde

Zeichen

°	Grad
<	kleiner als
>	größer als

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Darstellung der ROC-Kurven für Cho_{SiMax} (durchgezogene Linie), Cho_{ave} (gepunktete Linie) und Cho_{max} (gestrichelte Linie). 40

Abbildung 3-2: Darstellung der ROC-Kurven für tCr_{Si} (durchgezogene Linie), tCr_{ave} (gepunktete Linie) und tCr_{max} (gestrichelte Linie). 41

Abbildung 3-3: Darstellung der progressfreien Überlebenszeit für Patienten mit WHO °II und WHO °III Gliomen. 45

Abbildung 3-4: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit WHO °II und WHO °III Gliomen..... 46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Zusammenfassung der relativen Signalintensitäten und der relativen, absolut quantifizierten Metabolitenwerte für alle Patienten.	37
Tabelle 3-2: Darstellung der Ergebnisse der ROC-Analyse für Cho_{ave} in verkürzter Form.....	38
Tabelle 3-3: Darstellung der Ergebnisse der ROC-Analyse für Cho_{max} in verkürzter Form.....	39
Tabelle 3-4: Ergebnisse der Korrelation der relativen Signalintensitäten und der relativen, absolut quantifizierten Metabolitenwerte nach Spearman.....	42
Tabelle 3-5: Zusammenfassung der relativen Signalintensitäten und der relativen, absolut quantifizierten Metabolitenwerte für alle Patienten mit Follow-up.....	47
Tabelle 3-6: Darstellung der mittels Cox-Regression identifizierten signifikanten Einflussfaktoren für die progressfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit Follow-up.	50
Tabelle 5-1: Zusammenfassung aller Patientendaten	79

Danksagung

Ich danke in erster Linie Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger Gerlach für die Betreuung meiner Promotionsarbeit. Durch Ihre Unterstützung gelang es mir eine Struktur in die Arbeit zu bringen. Außerdem möchte ich mich dafür bedanken, dass Sie für meine Rückfragen stets erreichbar waren, und es verstanden mich durch Ihre positiven Rückmeldungen zu motivieren.

Ich bedanke mich auch beim Leiter der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Frankfurt am Main, Herrn Prof. Dr. med. Volker Seifert, für die freundliche Unterstützung meiner Arbeit.

Ein weiterer großer Dank gilt Frau PD Dr. med. Elke Hattingen und ihrem Team für die Unterstützung und Beratung in der Auswertung der spektroskopischen Daten. Zudem möchte ich auch ganz herzlich Frau Dr. med. Kea Franz danken. Ohne Ihre unermüdliche Betreuung der Patienten wären die Langzeitdaten nicht vorhanden gewesen. Ich danke auch Herrn Dr. Dipl.-Math. Hanns Ackermann für die Beratung der statistischen Auswertung dieser Arbeit. Vielen Dank, dass Sie immer so geduldig mit mir waren.

Zu guter Letzt, danke ich von Herzen meinen Eltern und meinem Bruder für ihre fortwährende Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliches

Name: Oliver Delić

Geburtsdatum: 19.03.1984

Geburtsort: Berlin

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Ehestatus: Ledig

Eltern: Petar und Franciška Delić

Schulbildung

1990 – 1996: Cäcilien-Grundschule in Berlin - Wilmersdorf

1996 – 2003: Marie-Curie-Oberschule in Berlin - Wilmersdorf

2003: Allgemeine Hochschulreife erlangt

Hochschulbildung

9/2003: Beginn Zahnmedizinstudium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

8/2004: Zahnärztliche Vorprüfung abgelegt

9/2004: Universitätsinterner Wechsel zur Medizin

3/2006: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung abgelegt,
Gesamtnote: sehr gut

8/2009 Beginn Praktisches Jahr

8/2009: Chirurgische Klinik, Klinikum Merkur in Zagreb, Kroatien

12/2009: Klinik für Innere Medizin, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt am Main

2/2010 Klinik für Innere Medizin, Alexandra Hospital, Singapur

- 4/2010: Klinik für Neurologie, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt am Main
- 11/2010: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung abgelegt,
Gesamtnote: gut
Erteilung der Approbation als Arzt

Extracurriculäre Tätigkeiten

- 2007 – 2010: Nichtärztlicher Mitarbeiter des ärztlichen Bereitschaftsdienstes Langen - Dreieich

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Beitrag der Protonen-Magnetresonanztomographie (¹H-MRS) zur Diagnostik und Prognose von Patienten mit WHO Grad II und Grad III Gliomen

in der Klinik für Neurochirurgie des Klinikums der Goethe-Universität Frankfurt am Main

unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Rüdiger Gerlach mit Unterstützung durch PD Dr. med. Elke Hattingen ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden zum Teil in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Hattingen, E.; Delic, O.; Franz, K.; Pilatus, U.; Raab, P.; Lanfermann, H.; Gerlach, R: (1)H MRSI and progression-free survival in patients with WHO grades II and III gliomas. Neurological Research. 2010, 32(6), S. 593-602

Frankfurt am Main, den 27.05.2011

