

Aus der Klinik für Neurochirurgie
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Synowitz)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Korrelation molekulargenetischer Marker und MRT-bildmorphologischer Charakteristika
in neuropathologisch diagnostizierten Glioblastomen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Salah Layka
aus Baksa, Latakia, Syrien.
Kiel 2021

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Synowitz
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Frank Leypoldt

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 27.04.2023

gez: Priv.-Doz. Dr. med. Charlotte Flüh

Vorsitzende der Prüfungskommission

INHALTSVERZEICHNIS	I
Abkürzungsverzeichnis	III
EINLEITUNG.....	1
Glioblastom.....	1
Die molekulargenetischen Marker der Glioblastome	2
IDH (Isocitratdehydrogenase) – Mutation	2
Die Methylguanin-Methyltransferase (MGMT)-Promotor-Methylierungsanalyse	3
1p/19q co-Deletion	4
Magnetresonanztomografie (MRT) in der Diagnostik von Glioblastomen	5
MR-Spektroskopie (MRS)	5
Perfusions-MR (Perfusion Weighted Imaging, PWI)	7
Diffusionsgewichtete Bildgebung (Diffusion Weighted Imaging, DWI).....	8
Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (Susceptibility-Weighted Imaging, SWI)	10
ZIEL DER ARBEIT	11
MATERIAL UND METHODEN.....	12
Patientenkollektiv	12
MRT-Protokoll.....	12
Verarbeitung der MRT-Daten	13
Molekulargenetische Marker	13
Statistische Tests.....	14
ERGEBNISSE	15
Auswertung der Patientendaten	15
Molekulargenetische Marker	15
MRT-Datensatzanalyse	15
Cholin-Peak/ Creatin-Peak	15
(NAA)-Peak/Creatin-Peak	16
Cholin-Peak/NAA-Peak.....	16
Myoinositol-Peak/Creatin-Peak	16
rrCBV%	17
rrCBF%.....	17
ADC-Minimum: (10 ⁻⁶) mm ² /sec	17
HEM_LS1-5	18
Abbildungen der Ergebnisse	19

Statistische Auswertung	21
Deskriptive Statistiken.....	21
Prüfung statistischer Signifikanz	23
Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	28
DISKUSSION	29
ZUSAMMENFASSUNG	36
ROHDATEN	38
LITERATURVERZEICHNIS	39
DANKSAGUNG	45

Abkürzungsverzeichnis

ADC:	Apparent Diffusion Coefficient.
CCNU:	Lomustin.
CBF:	cerebral blood flow.
CBV:	cerebral blood volume.
CHO:	Cholin.
Cr:	Creatin.
DNA:	Desoxyribonukleinsäure.
DNS:	Desoxyribonukleinsäure-Synthese.
DWI:	Diffusion Weighted Imaging.
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
FLAIR:	fluid attenuated inversion recovery.
GBM:	Glioblastoma multiforme.
GS:	Gliosarkom.
Gy :	Gray.
HEM:	Hämorrhagisierung.
IDH:	Isocitrat-Dehydrogenase
KM:	Kontrastmittel.
LS:	Likert Skala.
mm:	Millimeter.
MGMT:	O6-Methylguanin-Methyltransferase.
MRS:	Magnetresonanztomographie.
MRT:	Magnetresonanztomographie.
MI:	Myoinositol.
NAA:	N-Acetylaspartat.
NOA:	Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft.
PCV:	Procarbazin + CCNU + Vincristin.
PWI:	Perfusion Weighted Imaging.
rrCBF:	relative regional cerebral blood flow.
rrCBV:	relative regional cerebral blood volume.
RT:	Radiotherapie.
RGM:	Riesenzellglioblastomen.
SWI:	Susceptibility-Weighted Imaging, SWI.
T1:	longitudinale Relaxationszeitkonstante.
T2:	transversale Relaxationszeitkonstante.
TMZ:	Temozolomid.
VEGF:	vascular endothelial growth factor.
WHO:	World Health Organization.

Einleitung

Glioblastom

Das Glioblastom (GBM) ist der häufigste und bösartigste astrozytäre Tumor und der häufigste bösartige primäre Hirntumor beim Erwachsenen. Es macht ca. 12-15% aller intrakraniellen Tumoren und ca. 50% aller astrozytären Tumoren aus und kommt mit einer Inzidenz von 3,2 von 100000 Menschen pro Jahr vor (Ostrom et al., 2015). Der Altersgipfel liegt zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr. Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen.

Die neuropathologische Diagnostik von Gliomen erfolgt bis dato lichtmikroskopisch gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) für die Tumoren des zentralen Nervensystems (Louis et al. 2007). Hiernach werden die Gliome in verschiedene astrozytäre, oligodendrogiale und ependymale Tumorentitäten sowie nach unterschiedlichen Malignitätsgraden (WHO-Grade I–IV) eingeteilt. Die histologische Typisierung und Gradierung von Gliomen kann allerdings im Einzelfall schwierig sein – zum Beispiel, wenn die Diagnose anhand von nur sehr kleinen Biopsieproben gestellt werden muss oder wenn sich mikroskopisch nicht eindeutig richtungsweisende Differenzierungsmerkmale nachweisen lassen. Außerdem können Patienten trotz gleicher histologischer Diagnose sehr heterogene Krankheitsverläufe zeigen und unterschiedlich auf die Therapie ansprechen.

Dies lässt vermuten, dass die in der WHO-Klassifikation definierten Gliom-Entitäten jeweils aus biologisch unterschiedlichen Subgruppen bestehen; eine Hypothese, die in umfangreichen molekularen Analysen inzwischen für verschiedene Gliome einschließlich des Glioblastoms eindeutig belegt werden konnte (Ostrom et al., 2015).

Ergänzend zur histologischen Tumordiagnose hat daher die Bestimmung molekularer Biomarker zunehmend an Bedeutung gewonnen (Ostrom et al. 2014). Zu unterscheiden sind dabei diagnostische Biomarker zur Präzisierung der Tumorklassifikation, prognostische Biomarker zur besseren Vorhersage der individuellen Prognose und prädiktive Biomarker, die das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie vorhersagen (Malzkorn et al., 2015).

Die molekulargenetischen Marker der Glioblastome

Fast alle Glioblastome weisen genetische Veränderungen auf, die an der p53-abhängigen Kontrolle von Zellzyklus und Apoptose beteiligt sind (Schlegel et al., 2003). Hierzu gehören neben der TP53-Gen-Mutation eine Amplifikation der Onkogene MDM2 und MDM4 sowie eine homozygote Deletion, Mutation oder Hypermethylierung des Tumorsuppressorgens P14ARF (Ichimura et al., 2000).

Gleichzeitig zeigen über 80% der GBM einen Verlust der Zellzykluskontrolle beim Übergang von der G1- in die S-Phase (Veränderungen von CDK2A, CDK2B, RB1, CDK4, CDK6, CCND1, CCND3) (Ichimura et al., 2000, Büschges et al., 1999, Riemenschneider et al., 1999).

Mehr als zwei Drittel der GBM weisen Allelverluste auf Chromosom 10 auf, wobei Mutationen des Tumorsuppressorgens PTEN (10q23) in etwa 30-40% nachzuweisen sind (Kleihues et al., 2000). Das in Glioblastomen am häufigsten amplifizierte Onkogen ist das EGF-Rezeptorgen auf Chromosom 7p12 (Collins 2002). Diese EGFR-Mutationen lassen sich v.a. beim primären GBM nachweisen in 30-40% der Fälle, wobei sie beim sekundären GBM, dem Riesenzellglioblastom (RGM) sowie dem Gliosarkom (GS) nur selten nachzuweisen sind.

Im Gegensatz dazu finden sich TP53-Mutationen in sekundären GBM und Riesenzellglioblastomen (80% der Fälle) häufiger als beim primären GBM (25-30%) (Schlegel et al., 2003). Bisher konnte jedoch nur für wenige molekulargenetische Veränderungen in Glioblastomen eine signifikante prognostische Bedeutung nachgewiesen werden.

IDH (Isocitratdehydrogenase) – Mutation

Die IDH-Mutation ist ein sehr wichtiger prognostischer Marker beim Glioblastom. Gliome werden primär anhand von Mutationen in den Genen für IDH1 und 2 in IDH-mutierte und IDH-Wildtyp- (nicht-mutierte) Gliome differenziert (Malzkorn et al., 2015).

Mutationen in IDH1 finden sich selten beim primären Glioblastom (weniger als 10%) und häufig beim sekundären Glioblastom (80%) und sind somit ein molekularer Marker für sekundäre Glioblastome. Diese Tumoren gehen üblicherweise mit einer besseren Prognose einher. Zusätzlich zeigen 3% der Glioblastome Mutationen in IDH2, welche für eine oligodendrogliale Herkunft sprechen.

IDH-mutierte Gliome zeigen zudem einen eigenen klinischen Phänotyp: Die Patienten sind signifikant jünger als die Patienten mit IDH-Wildtyp-Gliomen und weisen häufig eine Lokalisation im Frontallappen sowie einen größeren Tumor zum Diagnosezeitpunkt auf. Weiterhin sind sie mit TP53-Mutationen, 1p/19q-Deletionen und MGMT-Promotormethylierung assoziiert (Siegal 2015, Wick et al., 2014, Kalkan et al., 2015).

Die IDH Gen-Mutation ist sowohl ein diagnostischer als auch ein prognostischer Marker. Es handelt sich um eine Punktmutation in Kodon 132 (IDH1) und in Kodon 172 (IDH2) (Aldape et al., 2015).

Diagnostisch ist die IDH-Mutation hilfreich zur Abgrenzung von diffusen Gliomen zu anderen Hirntumoren. Sie findet sich vor allem in Grad-II oder -III-Gliomen und in ca. 80 % der sekundären GBMs sowie bei jüngeren Patienten. Prognostisch hat sich ein Überlebensvorteil für Patienten mit einem anaplastischen Gliom oder einem GBM mit IDH1- oder IDH2-Mutation gezeigt (Yan et al., 2009, Xu et al., 2011).

Das Vorhandensein einer Mutation kann auch als potenzielles therapeutisches Ziel gelten. So richtet sich AGI 5198 gegen IDH1 R132H-Mutationen und AGI 6780 gegen IDH2 R140Q-Mutationen. (Siegal 2015, Wick et al., 2014, Kalkan et al., 2015). Hartmann et al. konnten eine IDH1-Mutation in 7.2 % aller (primären und sekundären) Glioblastome nachweisen. In dieser Studie war der IDH1 Status sogar von größerer prognostischer Bedeutung als das Alter, der WHO-Status (III vs. IV) sowie der MGMT-Status (Hartmann, C et al., 2010).

Die Methylguanin-Methyltransferase (MGMT)-Promotor-Methylierungsanalyse

Ein prognostischer sowie ein prädiktiver Marker für das Therapieansprechen auf alkylierende Chemotherapeutika sowie auf die Radiotherapie ist die Methylguanin-Methyltransferase (MGMT)-Promotor-Methylierungsanalyse. Das MGMT-Gen ist auf Chromosom 10q26 lokalisiert und codiert für ein gleichnamiges DNA-Reparaturenzym, welches Alkylgruppen von der Position O6 des Guanins der DNA entfernt (Gerson 2004). Dies wirkt in aktivem Zustand den zytotoxischen Effekten von Chemotherapeutika entgegen. Die Wirkung einiger Chemotherapeutika (wie z.B. Temozolomid) beruht auf dem Anfügen von Alkylgruppen an die Position O6, dadurch wird die DNA-Synthese und -Transkription gehemmt. Eine Zytotoxizität und Apoptose der Tumorzellen sind die Folge. Eine erhöhte MGMT-Expression und somit erhöhte DNS-Reparaturaktivität können demnach der Wirkung alkylierender Chemotherapeutika entgegenwirken. Die MGMT-Proteinexpression wird über den Promotor des MGMT-Gens reguliert. Eine epigenetische Stilllegung des MGMT-Gens durch Promoter-Hypermethylierung gilt als Hauptursache reduzierter MGMT-Proteinexpression und somit verringerter DNS-Reparaturaktivität.

Liegt jetzt eine Methylierung im MGMT-Promotor vor, wie es bei ca. 40% der primären und bei ca. 70% der sekundären GBM der Fall ist, so führt dies zu einer Stilllegung des Gens und somit zu einem Abschalten von MGMT. Daher ist eine MGMT-Promotormethylierung positiv für eine kombinierte Strahlentherapie und Chemotherapie mit Temozolomid. Eine sekundäre Resistenz gegen Temozolomid kann durch Punktmutationen in TP53 und weiteren Genen des DNA-mismatch-Reparatursystems entstehen.

Tatsächlich konnte in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen MGMT-Promotor-Hypermethylierung und Ansprechbarkeit auf alkylierende Chemotherapeutika gezeigt werden (Esteller

et al., 2000, Herrlinger et al., 2006). Glioblastompatienten, die eine kombinierte Radio-/Chemotherapie erhalten haben, leben mit methyliertem MGMT-Promotor signifikant länger als solche ohne Methylierung (Die mittlere Überlebenszeit ist 21,7 Monate für Patienten mit einem MGMT-positiven Befund und 15,3 Monate mit einem MGMT-negativen) (Hegi et al., 2005).

Nach Diagnose eines Tumorrezidives ist der MGMT-Methylierungsstatus ein wichtiger Faktor für die weitere Therapieentscheidung, da bei Patienten mit negativem Promotormethylierungsstatus ebenfalls ein schlechteres Ansprechen auf alkylierende Chemotherapien postuliert wird (Weller et al., 2013, Weller et al., 2015, Norden et al., 2013).

Die Studien NOA-08 und der Nordic Trial etablieren den Methylierungsstatus des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-(MGMT)-Promotors als prädiktiven Biomarker bei älteren Patienten mit einem Glioblastom, der zur Entscheidung zwischen primärer alleiniger Strahlentherapie und primärer Chemotherapie mit Temozolomid (TMZ), ohne oder mit Strahlentherapie, herangezogen werden sollte (Wick et al., 2012).

1p/19q co-Deletion

Bei der Analyse auf eine 1p/19q co-Deletion handelt es sich um einen diagnostischen und einen positiv prognostischen Marker für oligodendrogliale Tumoren. Des weiteren ist dies ein positiv prädiktiver Marker für Patienten mit einem anaplastisch oligodendroglialen Tumoren für eine Behandlung mit einer PCV (Procarbazin/CCNU/Vincristin)-Therapie. Ca. 2/3 aller oligodendroglialen Tumore zeigen einen kombinierten Verlust der Allele (loss of heterozygosity, LOH) auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p) und dem langen Arm von Chromosom 19 (19q), welcher auf eine unbalancierte Translokation (t(1;19)(q10;p10)) zurückzuführen sein soll. In Glioblastomen finden sich Deletionen auf 1p bzw. kombinierte Deletionen auf 1p und 19q in weniger als 10% der Fälle (Büschges et al., 1999).

Anaplastische Oligodendrogliome, bei denen solch ein kombinierter 1p/19q-Verlust vorliegt, sprechen besser auf eine Chemotherapie an. In mehreren retrospektiven Studien sowie zwei prospektiven randomisierten Phase-III-Studien konnte darüber hinaus der kombinierte 1p/19q-Verlust als unabhängiger Marker für ein besseres Ansprechen auf eine Radio- und Chemotherapie sowie eine verlängerte Überlebenszeit bei diesen Patienten identifiziert werden, wenn diese Patienten postoperativ mit einer kombinierten Radio- und Chemotherapie mit Procarbazin, Lomustin und Vincristin statt mit alleiniger Radiotherapie behandelt wurden. Dieser Überlebenszeitunterschied zeigte sich nicht für Patienten mit anaplastischen Gliomen ohne 1p/19q-Kodeletion (Carincross et al., 2006, Felsberg et al., 2004).

Anders als bei den anaplastisch oligodendroglialen Tumoren ist der prognostische Wert eines kombinierten 1p/19q-Verlustes bei niedriggradigen oligodendroglialen Tumoren weniger eindeutig.

Einige Studien kamen unabhängig voneinander zu dem Ergebnis, dass ein 1p- oder kombinierter 1p/19q-Verlust auch hier mit einem verlängerten Überleben assoziiert ist (Smith et al., 2000, Kanner et al., 2006, Kujas et al., 2005). Patienten mit einem 1p-Verlust auf Therapie mit Temozolomid zeigten ein Ansprechen auf die Therapie (Hoang-Xuan et al., 2004, Levin et al., 2006). Andere Studien konnten dagegen einen kombinierten 1p/19q-Verlust nicht als prognostischen Biomarker für Patienten, die weder radio- noch chemotherapeutisch behandelt wurden, bestätigen (Weller et al., 2007).

Magnetresonanztomografie (MRT) in der Diagnostik von Glioblastomen

Die Durchführung einer kontrastmittelverstärkten kranialen MRT-Untersuchung mit T1, T2 und Flair-Sequenzen ist Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik hirneigener Tumore. Die MRT-Sequenztechniken haben sich in den letzten Jahren rasch entwickelt (Hattingen et al., 2018). In unserer Studie haben wir acht Parameter in vier dieser rasch entwickelten MR-Sequenzen (MR-Spektroskopie, DWI, SWI und Perfusion-MR) verglichen.

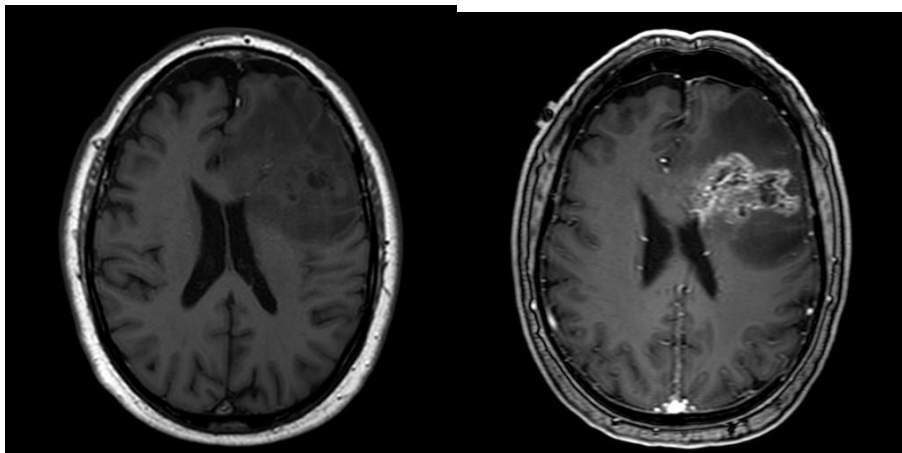


Abbildung 1 MRT mit T1-Sequenzen ohne (links) und mit Kontrastmittel (rechts) zeigen eine irregulär und inhomogen kontrastmittelanreichernde Raumforderung mit zystischen Anteilen links frontal in einer axialen Ausdehnung von ca. 3,9 cm x 4,9 cm (Histologie: Glioblastom). (Prof. Jansen, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, UKSH).

MR-Spektroskopie (MRS)

Diese MR-Technik dient dem Nachweis und der Quantifizierung biologisch wichtiger Moleküle im Gewebe. N-Acetyl-Aspartat (NAA) wird als spektroskopischer Marker von intaktem neuronalen Gewebe, Cholin als Marker der Zellproliferation, Laktat als Indikator von Sauerstoffmangel bzw. anaeroben Stoffwechsel, Lipide von mikro- und makroskopischen Zellnekrosen und Myoinositol als glialer Marker (Narbengewebe im Gehirn) angesehen (Hattingen et al., 2018). Das Summensignal aus phosphoryliertem und nicht-phosphoryliertem Kreatin (Gesamtkreatin, total Cr, tCr) ist entgegen der

weitläufigen Meinung kein Zeichen des gestörten Energiemetabolismus per se. Eine Veränderung von tCr sagt nichts darüber aus, ob energiereiches Phosphokreatin oder sein energieärmerer Gegenpart verändert sind oder eben beide verändert sind. tCr scheint eher ein Marker für aktiviertes Gliagewebe zu sein. In den meisten Gliomen ist es zwar erniedrigt, eine Erhöhung ist aber bei Gliomatosen und Astrozytomen möglich und bei Letzteren mit kürzerem progressionsfreiem Überleben korreliert (Hattingen et al., 2008).

Die Bestimmung des Metabolitengehalts in einem Voxel (Volumenelement) kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Die Konzentration eines Metaboliten ist proportional zur Intensität seines Signals bzw. zur Fläche des sog. Peaks. Ein Metabolit kann jedoch auch als Peakkomplex erscheinen oder die Peaks verschiedener Metabolite können sich überlagern (Hattingen et al., 2018). Die Methode des „peak fittings“ berücksichtigt diese Phänomene (Jansen et al., 2006). Die Signalintensität wird jedoch noch von vielen weiteren Faktoren, die bei einer Absolutquantifizierung zu berücksichtigen sind, bestimmt. Eine Alternative ist die relative Quantifizierung, die die Konzentrationen als Verhältnisse zum Ausdruck bringt, wodurch sich die allgemeinen Einflussfaktoren auf das Signal „herausrechnen“. Weil sich aber bei Tumoren alle Metaboliten in unterschiedlicher Weise verändern können, bedeuten Quotienten verschiedener Metaboliten auch Informationsverlust.

Zur Differenzierung einer Pseudoprogession gegenüber echtem Tumorprogress kann die MR-Spektroskopie neben der MR-Perfusion ebenfalls hilfreich sein (Shim et al., 2013).

Die MRS eignet für folgende Indikationen (Hattingen et al., 2018):

- **Planung stereotaktischer Tumorbiospie:** Differenzierung von Arealen mit viel Lipidsignal (gleichbedeutend mit Nekrosen) und Arealen mit hoher Signalintensität des Cholins
- **Tumorinfiltration:** Angezeigt durch Erhöhung des Verhältnisses tCho/NAA auch in bildgebend normal erscheinendem Hirngewebe
- **Therapiemonitoring:** Bleibende tCho-Erhöhung ist ein relativ zuverlässiger Marker eines Tumorprogresses.

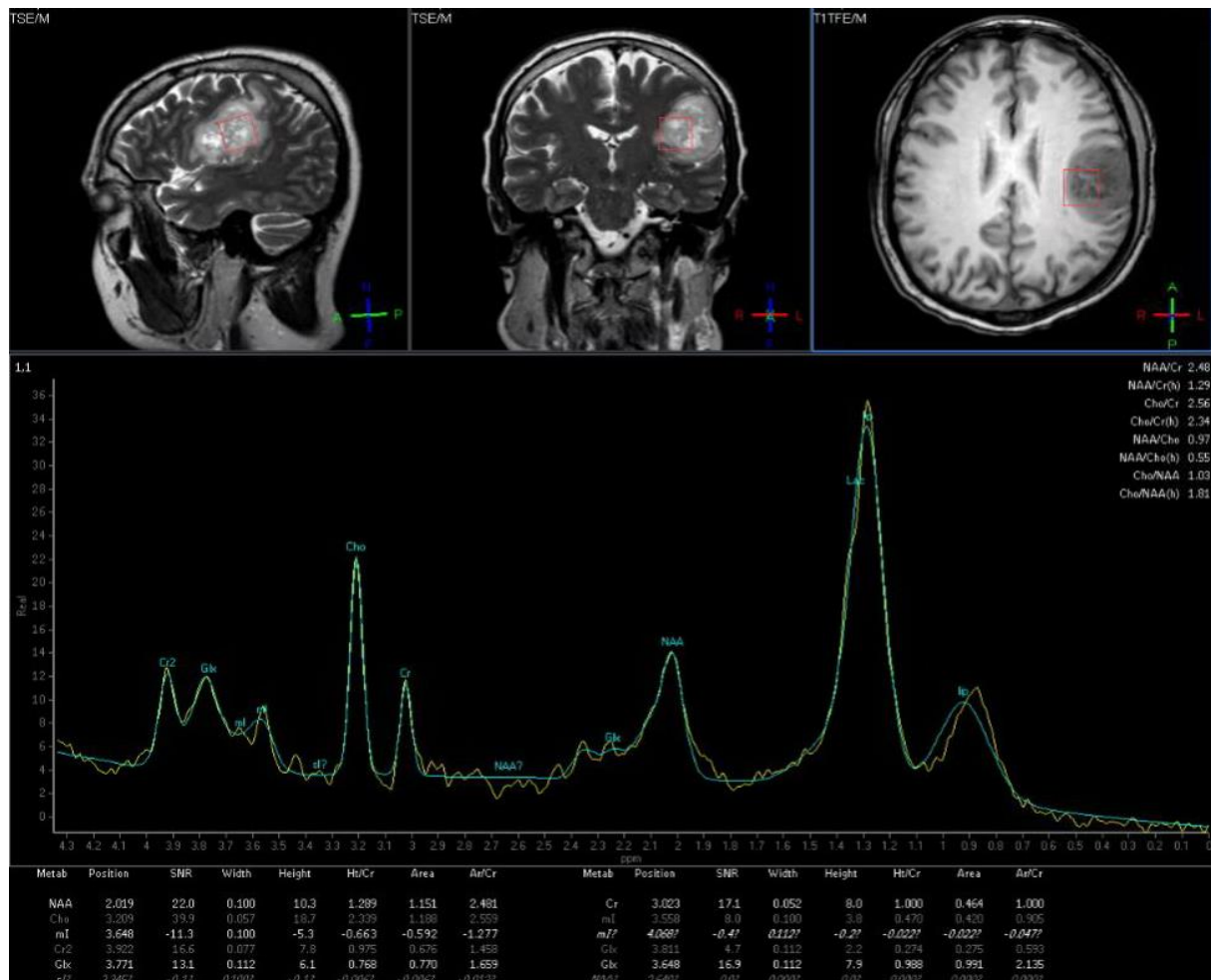


Abbildung 2 MR-Spektroskopie einer links frontalen Raumforderung mit deutlich erhöhtem Cholin-Peak bei relativ vermindertem NAA-Peak. Anteilig auch erhöhter Lipid/Laktat-Peak. (Prof. Jansen, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, UKSH).

Perfusions-MR (Perfusion Weighted Imaging, PWI)

Das Perfusions-MRT misst die Passagezeit eines Kontrastmittelbolus durch das Gewebe als Zeichen des regionalen Blutflusses (rCBF), zur Bestimmung des regionalen Blutvolumens (rCBV) und der Permeabilität von Blutgefäßen (Schuknecht et al., 2011). Viele Läsionen des zentralen Nervensystems weisen gegenüber gesundem Hirngewebe sowohl Veränderungen in ihrer Durchblutung (Perfusion) als auch in der Intaktheit ihrer Blut-Hirn-Schranke (Permeabilität) auf. Zielparameter bei den Hirntumoren sind vor allem das regionale zerebrale Blutvolumen (rCBV) und der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) (Cha et al. 2002). Dabei wird meist der lokal gemessene Wert in Relation zum Wert der (gesunden) kontralateralen Hemisphäre gesetzt und mit einem zusätzlichen „r“ für „relativ“ bezeichnet (z. B. rrCBV). Die MR-Perfusion ist das derzeit am besten erforschte semiquantitative Verfahren zum Tumorgading und Therapiemonitoring von Glioblastomen. Die Neovaskularisation von Tumorgefäßen ist neben der Mitoserate und den Nekrosen wichtigstes Malignitätskriterium der Gliome. Durch die

erhöhte Gefäßdichte korrelieren rCBV- und rCBF-Werte mit zunehmender Malignität der soliden Tumoranteile (Hattingen et al., 2018).

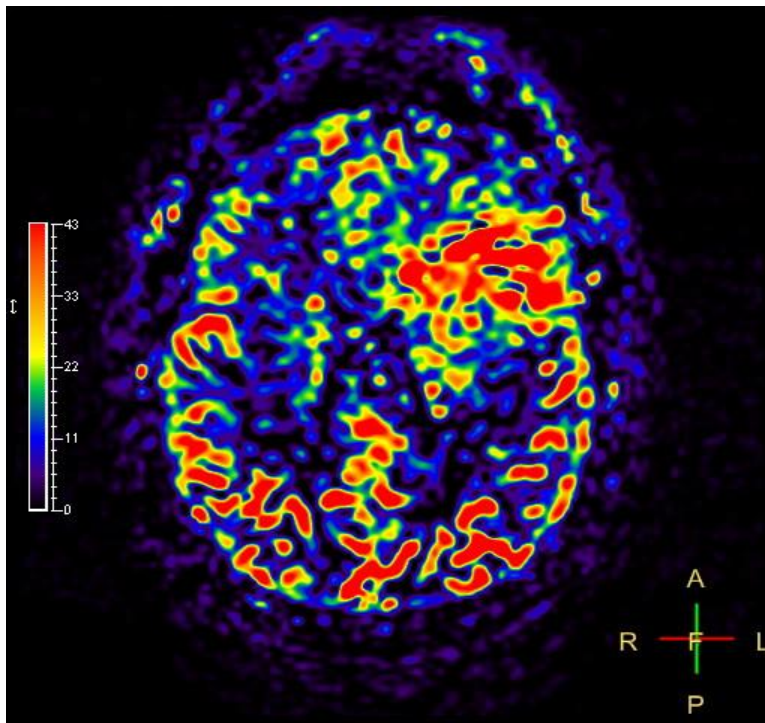


Abbildung 3 MR-Perfusion für denselben Patienten in Abbildung 1 zeigt ein vermehrtes Blutvolumen im Bereich der Raumforderung links frontal. (Prof. Jansen, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, UKSH).

Ein hoher rCBV-Wert des Primärtumors ist zudem ein negativer Prognosemarker für das progressionsfreie Überleben des Glioblastompatienten (Hirai et al., 2008). In Anbetracht der oft deutlichen Heterogenität der Gliome kann zudem die diagnostische Sicherheit bezüglich des Tumorgradings verbessert werden, wenn zum Beispiel die Biopsiestelle in die Region des maximalen rCBV-Werts („hot spots“) liegt (Hattingen et al., 2018). Die MR-Perfusion eignet sich auch zur Differenzialdiagnostik: Das peritumorale rCBV ist bei Glioblastomen im Gegensatz zu Metastasen signifikant erhöht (Server et al., 2011). Zudem lassen sich ZNS-Lymphome durch ein niedrigeres intratumorales rCBV von Glioblastomen unterscheiden (Liao et al., 2009).

Diffusionsgewichtete Bildgebung (Diffusion Weighted Imaging, DWI)

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (Diffusion Weighted Imaging, DWI) basiert auf der thermischen zufälligen Molekularbewegung von Wasser im Intra- und Extrazellularraum als Hinweis auf eine frische Durchblutungsstörung und als Parameter der Zelldichte (Malignität) einer Läsion. Die Molekularbewegung kann durch Messung der aus der primären Diffusionsbildgebung errechenbaren ADC-Werte (Apparent Diffusion Coefficient) quantifiziert werden. In der Onkologie dienen niedrige

und fallende ADC-Werte als Proliferationsmarker, hohe und steigende ADC-Werte zeigen sich bei Zellzerfall und dienen als Therapieresponse (Schuknecht et al., 2011).

In Gewebe mit dicht aneinander liegenden Zellen, wie in Lymphomen oder Medulloblastomen, ist die Diffusion von Wasser stark eingeschränkt, sodass das Signal in der DWI hyperintens bleibt und der ADC-Wert hier entsprechend vermindert ist.

In Glioblastomen ist die Zelldichte randständig oft erheblich erhöht und der Extrazellulärraum ist reduziert. Das Signal in der DWI bleibt im Tumorrand hyperintens zum gesunden Gewebe. Im Zentrum der Glioblastome ist meist nekrotisches Gewebe zu finden. Da Wassermoleküle dort stärker diffundieren können, ist das Signal niedriger und der ADC-Wert entsprechend höher (Hattingen et al., 2018).

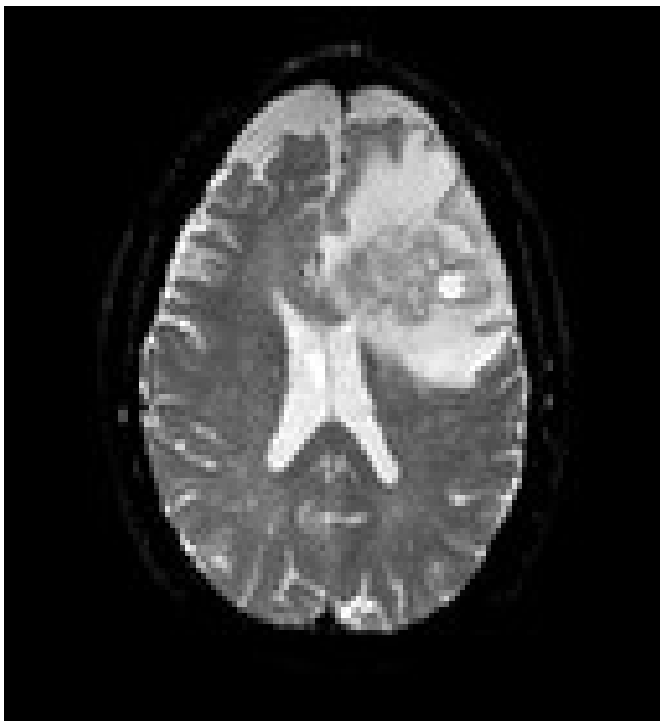


Abbildung 4 Hypointense Struktur als Ausdruck einer zentralen Nekrose in DWI-Sequenz. (Prof. Jansen, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, UKSH).

Die exakte räumliche Trennung von noch tumorinfiltriertem Gewebe zu perifokalem Ödem gelingt jedoch anhand von ADC-Werten nur unzuverlässig (Van Westen et al. 2006). Ebenso kann die DWI nicht sicher zwischen hoch- und niedriggradigen Gliomen trennen.

Die DWI eignet sich auch zum Therapiemonitoring. Radio- und Chemotherapien führen bei Therapieansprechen zu einer verringerten Zelldichte und einer Vergrößerung des Extrazellulärraums. Infolgedessen steigt der ADC-Wert (Hattingen et al. 2018). Die Steigerung des ADC-Wertes korreliert

mit der Dauer und der Dosis der Chemotherapie und stellt einen positiven prognostischen Marker für ein Therapieansprechen beim Glioblastompatienten dar (Moffat et al., 2005).

Ein Ansteigen des ADC-Wertes stellte sich in Studien bis zu 4 Wochen vor Veränderungen im Tumolvolumen ein (Tomura et al., 2006). Hingegen kann eine neu aufgetretene Diffusionsrestriktion bzw. Absinken des ADC-Wertes eines vorbehandelten Tumors einen Tumorprogress anzeigen, bevor eine Schrankenstörung oder eine Veränderung in T2-Wichtung erkennbar wird (Gupta et al., 2011).

Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (Susceptibility-Weighted Imaging, SWI)

Eine Weiterentwicklung ist die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (Susceptibility-Weighted Imaging, SWI), die besonders sensitiv tumorgefäßassoziierte Mikroblutungen detektiert. Die Mikroblutungen lassen sich typischerweise in Glioblastomen, nicht aber in Lymphomen nachweisen lassen. Die SWI-Bildgebung stellt deutlich empfindlicher als die T2*-Bildgebung Grenzen der unterschiedlichen Magnetisierbarkeit des Gewebes dar. Dabei werden para- und diamagnetische Gewebe unterschieden. Während gesundes Hirngewebe überwiegend diamagnetisch ist, sind Blutabbauprodukte grundsätzlich paramagnetisch. Hierzu gehört jedoch auch das Desoxyhämoglobin, so dass in Tumoren wie dem Glioblastom auch der venöse Gefäßanteil pathologischer Tumorgefäßsysteme neben Blutungen erkennbar ist. (Li et al., 2010)

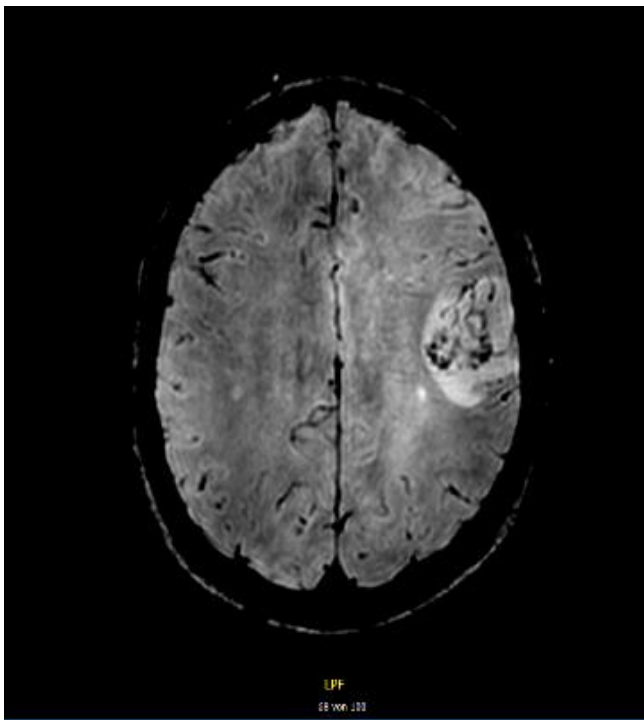


Abbildung 5 Raumforderung im Bereich des linken Gyrus frontalis inferior. Die SWI-Sequenz zeigen Mikrohämorrhagisierungen im soliden Tumoranteil. (Prof. Jansen, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, UKSH).

Ziel der Arbeit

In der Diagnostik und Therapie hirneigener Tumore haben sich molekulare Marker zur präziseren Klassifikation und zur besseren Abschätzung der Prognose sowie des therapeutischen Ansprechens auf Strahlentherapie und Chemotherapie im klinischen Alltag etabliert. Neuropathologie und Neuroradiologie spielen dabei in der Diagnostik eine entscheidende Rolle. Die diffus infiltrativ im Hirngewebe wachsenden Gliome der WHO-Grade II–IV wurden klassischerweise als unterschiedliche Ausprägungen derselben Erkrankung gemeinsam im Rahmen einer malignen Progression betrachtet. Dieses Konzept lässt sich aktuell nicht mehr aufrechterhalten. Die häufige Identifizierung von Mutationen in den Isozitat-Dehydrogenase (IDH-)1- und -2-Genen bei Gliomen der WHO-Grade II und III, nicht jedoch bei Glioblastomen (WHO-Grad IV), zeigt, dass die meisten Glioblastome nicht aus WHO-Grad-II- oder -III-Gliomen hervorgegangen sind. Es wird daher grundsätzlich zwischen Gliomen mit oder ohne IDH-Mutation in der Hirntumorklassifikation unterschieden, wie er auch in die aktuell überarbeitete WHO-Klassifikation eingeflossen ist. Neben dem IDH-Status ist der Verlust genetischen Materials auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p) und dem langen Arm von Chromosom 19 (19q) im Tumorgewebe, kurz 1p/19q-co-Deletion genannt, ein wichtiger molekularer Biomarker bei Gliomen. Dieser Marker ist mit einer oligodendroglialen Tumorphistologie und gutem Ansprechen auf Strahlentherapie oder Chemotherapie oder deren Kombination assoziiert. Diese Veränderungen erlauben eine Einteilung dieser Tumoren in drei große molekulare Gruppen. Diese beruht im Wesentlichen auf dem IDH- und 1p/19q-Status und wird durch andere molekulargenetische Marker unterstützt. Die Verwendung dieser molekularen Marker führt zudem dazu, dass die mit hoher diagnostischer Unsicherheit belastete Gruppe der Mischgliome (Oligoastrozytome) entfällt, da diese Tumoren durch molekulare Testung entweder den oligodendroglialen Tumoren mit IDH-Mutation und 1p/19q-co-Deletion oder den astrozytären Gliomen mit oder ohne IDH-Mutation zugeordnet werden können.

Das Ziel dieser Promotionsarbeit war es zu untersuchen, ob die Expression molekulargenetischer Marker (IDH, 1p/19q und MGMT) mit bildmorphologischen Befunden in den verschiedenen MRT-Sequenzen (DWI, SWI, MR-Perfusion und MR-Spektroskopie) korreliert. Xi und Kollegen haben retrospektiv die T1- und T2- gewichteten Sequenzen für die MGMT(+)- und MGMT(-)-Patienten untersucht und fanden eine Korrelation von bis zu 86% (Xi et al., 2018). Andere Studien untersuchten Perfusion- und Diffusion-MR-Signaturen in Gliome Grad I - III (Leu K et. al 2017) und in Oligodendrogliomen (Latysheva A. et al., 2019). Es findet sich jedoch bis dato keine Studie, die multiple MR-Sequenzen einschließlich der Spektroskopie mit molekulargenetischen Markern in Gliompatienten prospektiv untersucht hat.

Material und Methoden

Patientenkollektiv

Prospektiv geplant dann gesammelt dann untersucht wurden die Daten von 39 konsekutiven Patienten, die zwischen 2016 und 2018 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an einem neudiagnostizierten Glioblastom behandelt wurden. Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität Kiel bewilligt.

MRT-Protokoll

Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 1.5 Tesla Ganzkörper MR-Scanner (Achieva, Philips Healthcare, Niederlande) in der Klinik und Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (Prof. Dr. O. Jansen) durchgeführt.

Nach ausführlicher Aufklärung und Ausschluss von Kontraindikationen des zu untersuchenden Patienten erfolgte die Datenakquisition am MRT.

Aufgenommen wurden

- 1) eine axiale SWI-Sequenz,
- 2) eine axiale DWI- Sequenz,
- 3) eine axiale Perfusions-Sequenz sowie
- 4) eine axiale Spektroskopie-Sequenz.

MRT-Sequenzparameter wurden entsprechend der vorgegebenen Herstellerprotokolle (Achieva, Philips Healthcare, Niederlande) gewählt

Einschlusskriterien:

Es wurden initial alle Patienten in diese Studie eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.08.2016 bis zum 31.07.2018 an einer Glioblastom-verdächtigen Raumforderung in der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig- Holstein Campus Kiel operiert wurden. Die Patienten mussten der Datennutzung nach der Diagnosesicherung zustimmen. 55 Patienten wurden initial eingeschlossen. Keiner der Patienten hat die Teilnahme abgelehnt.

Ausschlusskriterien:

Aus der Studie wurden neun Glioblastom- Patienten ausgeschlossen, bei denen präoperativ weder MR-Perfusion noch MR-Spektroskopie durchgeführt wurde.

7 Patienten mit anderen Tumorentitäten (4 Patienten mit histologisch gesicherten anaplastischen Gliomen WHO-Grad III, Zwei mit Astrozytom Grad II, sowie 1 Patient mit einer Metastase eines Bronchial-CA) wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

Verarbeitung der MRT-Daten

Die am 1,5 Tesla MRT (Achieva, Philips Healthcare Best, Niederlande) angefertigten Bilddaten im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) wurden von der MRT-Einheit digital an einen PC-Arbeitsplatz übertragen.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Software ImageJ des National Institute of Health (NIH). Die Daten der MRT-Spektroskopie mit den bekannten Markern (Cholin-Peak/Creatin-Peak, N-Acetyl-Aspartat (NAA)-Peak/Creatin-Peak, Cholin-Peak/NAA-Peak und Myoinositol-Peak/Creatin-Peak), der MRT-Perfusion (rr.CBF%, rr.CBV%), der SWI-Sequenzen (HEM LS1-5) und der DWI-Sequenzen (ADC-Minimum-Wert) wurden gespeichert und in eine Excel2007-Tabelle (Microsoft Corporation, Seattle, Washington, USA) übertragen.

Molekulargenetische Marker

Die Befundung erfolgte im Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Direktor Prof. Dr. Ch. Röcken). Die Tumorareale wurden aus formalinfixierten paraffineingebetteten ungefärbten Schnitten präpariert und die DNA wurde extrahiert. Dann wurden die Zielregionen im IDH1- (Kodon 132) und IDH2-Gen (Kodon 172) mittels PCR amplifiziert und die PCR-Produkte sequenziert. Die ermittelten DNA-Sequenzen wurden mit der Sequenz des IDH1- und IDH2-Gens verglichen. Die Exone 4-10 des p53-Gens wurden amplifiziert und sequenziert.

Die gewonnene DNA wurde mit Bisulfit behandelt und ein 104 Basenpaare umfassender Bereich aus dem Exon 1 des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Gens vervielfältigt und mittels Pyrosequenzierung sequenziert. Das Ausmaß der Methylierung an den CpG-Stellen 74 bis 78 des MGMT-Promoters wurde anschließend mit der PyroMark Q24-Software (QIAGEN) bestimmt.

Zum Nachweis von Deletionen des kurzen Arms von Chromosom 1 (1p) und des langen Arms von Chromosom 19 (19q) wurde genomische DNA aus Tumorgewebe und peripherem Blut extrahiert. Je fünf polymorphe Mikrosatellitenmarker auf Chromosom 1 (1p) und Chromosom 19 (19q) wurden mittels PCR vervielfältigt und die Amplifikationsprodukte mittels einer fluoreszenzbasierten Fragmentanalyse auf Allelverluste im Tumorgewebe analysiert.

Der neuropathologische Befund inklusive molekulargenetischer Charakterisierung wurde ebenfalls in eine Excel2007-Tabelle übertragen.

Statistische Tests

Die biometrische Evaluierung erfolgte nach Datenerhebung in MS.Excel und SSPS-Programme.

Zuerst soll die Stichprobe beschrieben und diesbezüglich deskriptive Statistiken (Minimum, Maximum, Mittelwert, Median, Standardabweichung) für die erhobenen Daten berechnet werden. Danach befassen wir uns mit der eigentlichen Fragestellung. Wir haben hierbei mit jeweils zwei Patientengruppen bezüglich des ersten (MGMT-Promotor) Markers und zweiten (1p19q) Markers zu tun. Diese Gruppen stellen zwei unabhängige Stichproben dar. Um Mittelwertunterschiede in Bezug auf statistische Signifikanz von zwei unabhängigen Stichproben zu untersuchen, eignet sich das Verfahren des *t-Tests für unabhängige Stichproben* (Bortz und Schuster 2010, Tachtsoglou und König 2017). Die Überprüfung von Mittelwerteunterschieden mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben ist an zwei Voraussetzungen geknüpft (Bortz und Schuster 2010, Eckstein 2016):

- Das untersuchte Merkmal muss in beiden Grundgesamtheiten (Populationen), denen die Stichproben entnommen wurden, normalverteilt sein
- Die Varianzen der zu vergleichenden Grundgesamtheiten (Populationen) sind gleich.

Der t-Test für unabhängige Stichproben ist relativ robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme, sobald der Stichprobenumfang für jede der zwei unabhängigen Stichproben größer als 50 ist (Bortz und Schuster 2010, Eckstein 2016). Da unsere Stichproben diese Zahl nicht überschreiten (s. nächster Abschnitt), findet die Überprüfung der Normalverteilungsannahme mit Hilfe eines Kolmogorov-Smirnov- und eines Shapiro-Wilk-Tests statt (Janssen und Laatz 2017). Falls die Normalverteilung bestätigt wird, dann wird die Annahme über die Gleichheit der Varianzen mit Hilfe eines Levene-Tests stattfinden (Bortz und Schuster 2010, Eckstein 2016). Falls die Normalverteilung nicht bestätigt wird, dann findet die Untersuchung unsere Fragestellung anhand des Mann-Whitney-U-Tests, welche das nicht parametrische Äquivalent des t-Tests für unabhängige Stichproben darstellt (50). Nicht parametrisch heißt hierbei, dass keine Annahmen über die Verteilung der verschiedenen Stichproben in der Grundgesamtheit benötigt werden.

Die statistischen Analysen sind mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 25) durchgeführt worden.

Ergebnisse

Auswertung der Patientendaten

Im Zeitraum vom 01.08.2016 bis zum 31.07.2018 wurden in der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Kiel 39 Patienten mit histologisch gesichertem Glioblastom nach Durchführung einer präoperativen MRT mit den o.g. Sequenzen in unserer prospektiven Studie eingeschlossen. 27 (69,2%) der Patienten waren männlich und 12 (30,8%) waren weiblich. In der endgültigen Studienpopulation von 39 Patienten lag das mittlere Alter bei 63,8 Jahren (43 Jahre bis 82 Jahre).

Molekulargenetische Marker

Bei allen 39 Patienten zeigten sich keine IDH-Mutationen (IDH1- oder IDH2-Mutation). Somit lag bei allen 39 Patienten ein IDH-wildtyp vor. Der Marker konnte somit nicht im Vergleich verwendet werden. 14 von 39 Patienten (35,9%) hatten einen erhöhten Methylierungsgrad des MGMT-Promoters (MGMT positiv) und 25 von 39 Patienten (64,1%) hatten keinen erhöhten Methylierungsgrad des MGMT-Promoters und waren damit MGMT negativ.

1p/19q-Codeletion konnte in 33 Patienten untersucht werden. 5 von/33 Patienten (15,2%) zeigten eine 1p/19q-Codeletion und 28 Patienten (84,8%) zeigten keine 1p/19q-Codeletion.

MRT-Datensatzaquise

Die MRT-Spektroskopie konnte bei 36 Patienten durchgeführt und ausgewertet werden. Die MRT-Perfusion bei 34 Patienten. Alle 39 Patienten erhielten präoperativ eine SWI- und DWI-Sequenz.

Cholin-Peak/ Creatin-Peak

Der Mittelwert des Cholin-Peak/Creatin-Peaks für alle Patienten lag bei 1,85 mit einer Standardabweichung von 0,93.

1. Der Mittelwert des Cholin-Peak/Creatin-Peaks für Patienten mit einem **positiven MGMT-Promotor** war 1,98 mit einer Standardabweichung von 1,04.
2. Der Mittelwert des Cholin-Peak/Creatin-Peaks für Patienten mit einem **negativen MGMT-Promotor** war 1,76 mit einer Standardabweichung von 0,87.
3. Der Mittelwert des Cholin-Peak/Creatin-Peaks für Patienten mit einem **positiven 1p19q** war 2,78 mit einer Standardabweichung von 0,62.
4. Der Mittelwert des Cholin-Peak/Creatin-Peaks für Patienten mit einem **negativen 1p19q** war 1,65 mit einer Standardabweichung von 0,81.

(NAA)-Peak/Creatin-Peak

Der Mittelwert des NAA-Peak/Creatin-Peaks für alle Patienten war 1,26 mit einer Standardabweichung von 0,47.

1. Der Mittelwert des (NAA)-Peak/Creatin-Peaks für Patienten mit einem **positiven MGMT-Promotor** war 1,38 mit einer Standardabweichung von 0,59.
2. Der Mittelwert des (NAA)-Peak/Creatin-Peaks für Patienten mit einem **negativen MGMT-Promotor** war 1,18 mit einer Standardabweichung von 0,37.
3. Der Mittelwert des (NAA)-Peak/Creatin-Peaks für Patienten mit einem **positiven 1p19q** war 1,135 mit einer Standardabweichung von 0,88.
4. Der Mittelwert des (NAA)-Peak/Creatin-Peaks für Patienten mit einem **negativen 1p19q** war 1,29 mit Standardabweichung von 0,41.

Cholin-Peak/NAA-Peak

Der Mittelwert des Cholin-Peak/NAA-Peaks für alle Patienten war 1,83 mit einer Standardabweichung von 1,76.

1. Der Mittelwert des Cholin-Peak/NAA-Peaks für Patienten mit einem **positiven MGMT-Promotor** war 1,85 mit Standardabweichung von 2,21.
2. Der Mittelwert des Cholin-Peak/NAA-Peaks für Patienten mit einem **negativen MGMT-Promotor** war 1,80 mit Standardabweichung von 1,43.
3. Der Mittelwert des Cholin-Peak/NAA-Peaks für Patienten mit einem **positiven 1p19q** war 4,12 mit Standardabweichung von 3,68.
4. Der Mittelwert des Cholin-Peak/NAA-Peaks für Patienten mit einem **negativen 1p19q** war 1,39 mit einer Standardabweichung von 0,84.

Myoinositol-Peak/Creatin-Peak

Der Mittelwert des Myoinositol-Peak/Creatin-Peaks für alle Patienten war 0,38 mit einer Standardabweichung von 0,35.

1. Der Mittelwert des Myoinositol-Peak/Creatin-Peaks für Patienten mit einem **positiven MGMT-Promotor** war 0,44 mit einer Standardabweichung von 0,35.
2. Der Mittelwert des Myoinositol-Peak/Creatin-Peaks für die Patienten mit einem **negativen MGMT-Promotor** war 0,34 mit einer Standardabweichung von 0,35.
3. Der Mittelwert des Myoinositol-Peak/Creatin-Peaks für Patienten mit einem **positiven 1p19q** war 0,75 mit Standardabweichung von 0,54.

4. Der Mittelwert des Myoinositol-Peak./Creatin-Peaks für Patienten mit **einem negativen 1p19q** war 0,35 mit Standardabweichung von 0,31.

rrCBV%

Der Mittelwert des rrCBV für alle Patienten war 230% mit einer Standardabweichung von 69%.

1. Der Mittelwert des rrCBV für Patienten mit einem **positiven MGMT-Promotor** war 247% mit einer Standardabweichung von 65,91%.
2. Der Mittelwert des rrCBV für Patienten mit einem **negativen MGMT-Promotor** war 220% mit einer Standardabweichung von 69,75%.
3. Der Mittelwert des rrCBV für Patienten mit einem **positiven 1p19q** war 172% mit einer Standardabweichung von 101,9%.
4. Der Mittelwert des rrCBV für Patienten mit einem **negativen 1p19q** war 235,2% mit Standardabweichung von 58,5%.

rrCBF%

Der Mittelwert des rrCBF für alle Patienten war 199% mit Standardabweichung von 69%.

1. Der Mittelwert des rrCBF für Patienten mit einem **positiven MGMT-Promotor** war 217% mit einer Standardabweichung von 69,15%.
2. Der Mittelwert des rrCBF für Patienten mit einem **negativen MGMT-Promotor** war 187% mit einer Standardabweichung von 67,3%.
3. Der Mittelwert des rrCBF für Patienten mit einem **positiven 1p19q** war 176 % mit einer Standardabweichung von 81,87%.
4. Der Mittelwert des rrCBF für Patienten mit einem **negativen 1p19q** war 205,3% mit Standardabweichung von 68,5%.

ADC-Minimum: (10^{-6}) mm²/sec

Der Mittelwert des ADC-Minimum für alle Patienten war 619,05 (10^{-6})mm²/sec mit einer Standardabweichung von 115,44.

1. Der Mittelwert des ADC-min für Patienten mit einem **positiven MGMT-Promotor** war 577,07 mit einer Standardabweichung von 83,68.
2. Der Mittelwert des ADC-min für Patienten mit einem **negativen MGMT-Promotor** war 642,56 mit einer Standardabweichung von 125,3.
3. Der Mittelwert des ADC-min für Patienten mit **einem positiven 1p19q** war 656,8 mit Standardabweichung von 115,92.

4. Der Mittelwert des ADC-min für Patienten mit einem **negativen 1p19q** war 618,17 mit Standardabweichung von 120,65.

HEM_LS1-5

Die Wahrscheinlichkeit der Mikroblutung in den SWI-Sequenzen wurde wie oben beschrieben nach der Likert-Skala (L1-L5) definiert. Zur statistischen Bearbeitung haben wir bei den ordinalen Variablen die Häufigkeit berechnet.

1. Für die Patientin mit einem **negativen MGMT-Promotor** hatten 56% eine sichere Mikroblutung (LS-5), 28% eine wahrscheinliche Mikroblutung (LS-4), 12% eine mögliche Mikroblutung (LS-3) und 4% keine Mikroblutung (LS-1).
2. Für die Patientin mit einem **positiven MGMT-Promotor** hatten 50% eine sichere Mikroblutung (LS-5), 35,7% eine wahrscheinliche Mikroblutung (LS-4) und 14,3% eine mögliche Mikroblutung (LS-3).
3. Für die Patientin mit einem **negativen 1p/19q** hatten 57,1% eine sichere Mikroblutung (LS-5), 32,1% eine wahrscheinliche Mikroblutung (LS-4), 7,1% eine mögliche Mikroblutung (LS-3) und 3,6 % keine Mikroblutung (LS-1).
4. Für die Patientin mit einem **positiven 1p/19q** hatten 60% eine sichere Mikroblutung (5), 20% eine wahrscheinliche Mikroblutung (4) und ebenso 20% eine mögliche Mikroblutung (3).

Für die Visualisierung der Ergebnisse und der nachfolgenden statistischen Auswertung habe ich die molekulargenetischen Marker und MRT-Marker wie folgend abgekürzt:

Marker 1:	MGMT-Promotor
Marker 2:	1p19q
A:	Cholin-Peak/ Creatin-Peak
B:	(NAA)-Peak/Creatin-Peak
C:	Cholin-Peak/NAA-Peak
D:	Myoinositol-Peak/Creatin-Peak
E:	rrCBF %
F:	rrCBV %
G:	ADC-Minimum: (10 ⁻⁶) mm ² /sec
H:	HEM_LS1-5

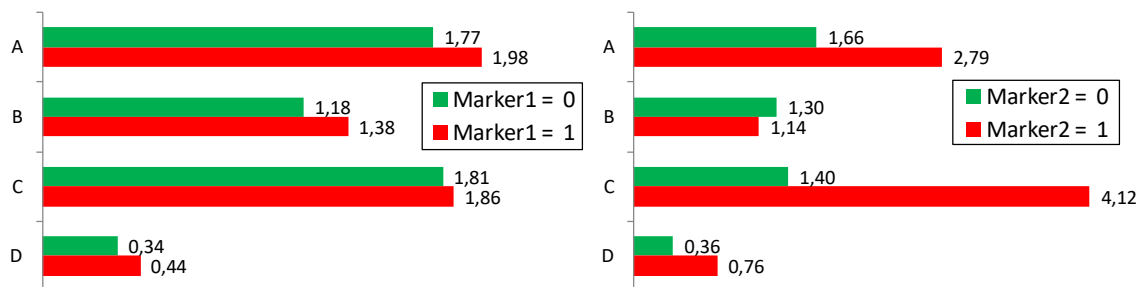


Abbildung 6 Mittwerte der Patienten je nach Marker. Marker 1 : MGMT-Promotor. Marker 2: 1p19q. A: Cholin-Peak/ Creatin-Peak. B: (NAA) –Peak/Creatin-Peak. C: Cholin-Peak/NAA-Peak . D: Myoinositol-Peak./Creatin-Peak

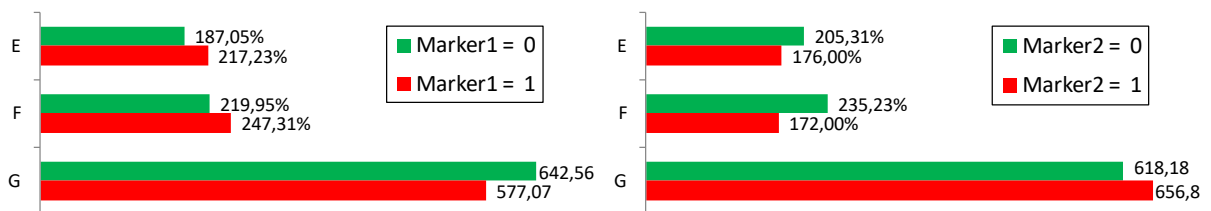


Abbildung 7 Mittwerte der Patienten je nach Marker. Marker 1: MGMT-Promotor. Marker 2: 1p19q. E: rrCBF% . F: rrCBV % . G: ADC-Minimum: (10⁻⁶) mm²/sec. .

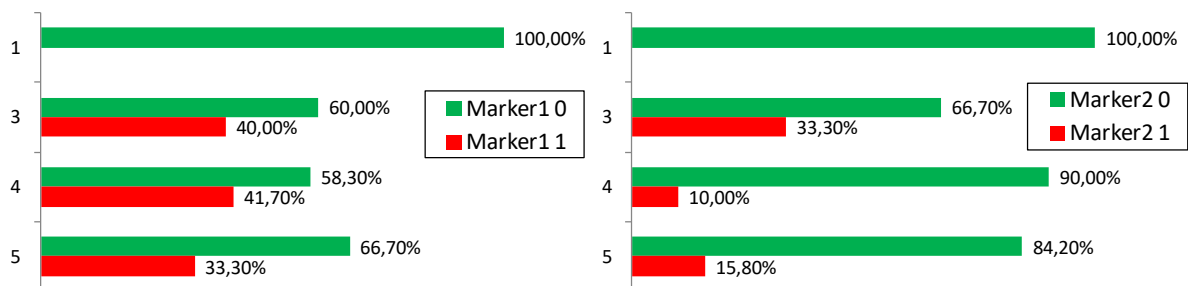


Abbildung 8 Prozentuale Anteile in Bezug auf die Werte der Variable H (Hem LS1-5) je nach Werte der Variablen Marker1(MGMT) und Marker2 (1P/19q)

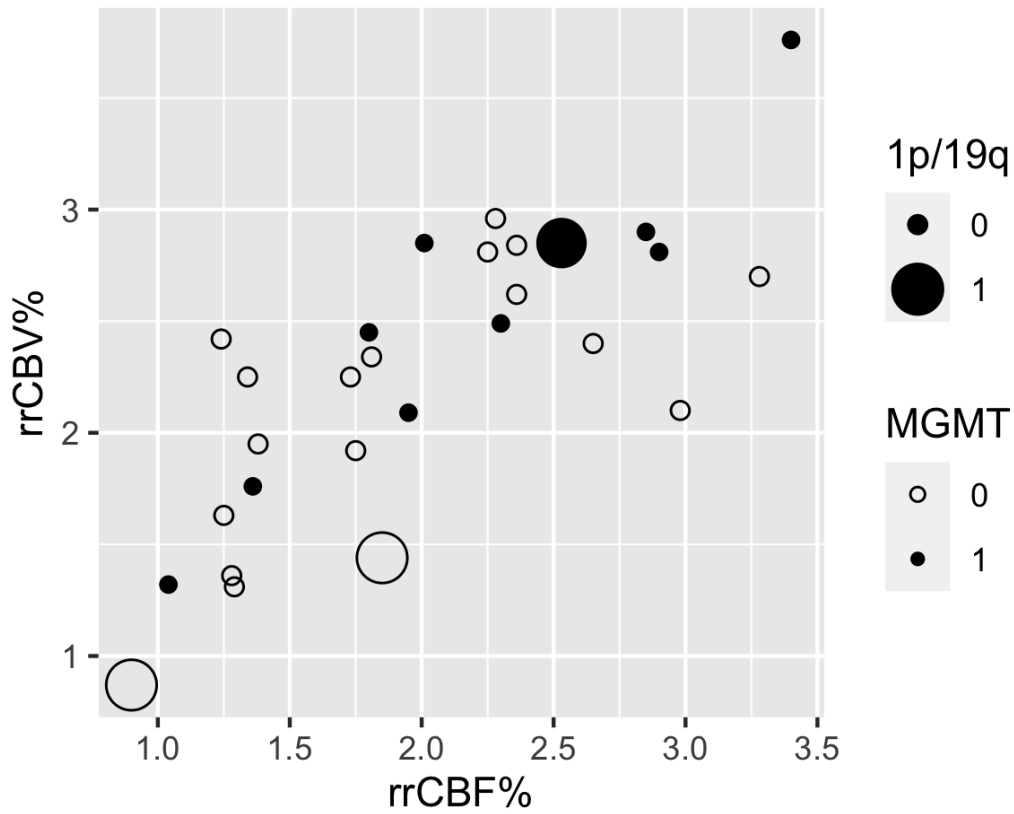


Abbildung 9 9 Visuelle Darstellung der Ergebnisse der MR-Perfusion

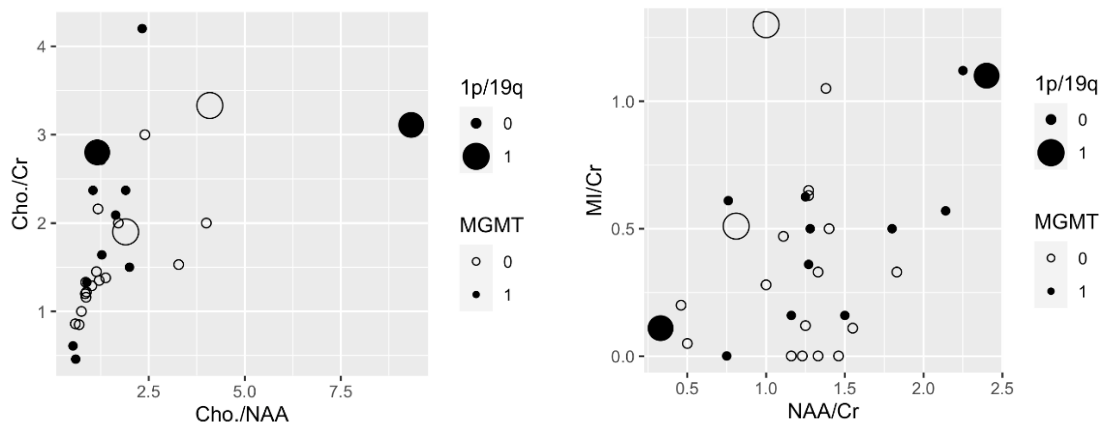


Abbildung 10 Visuelle Darstellung der Ergebnisse der Spektroskopie

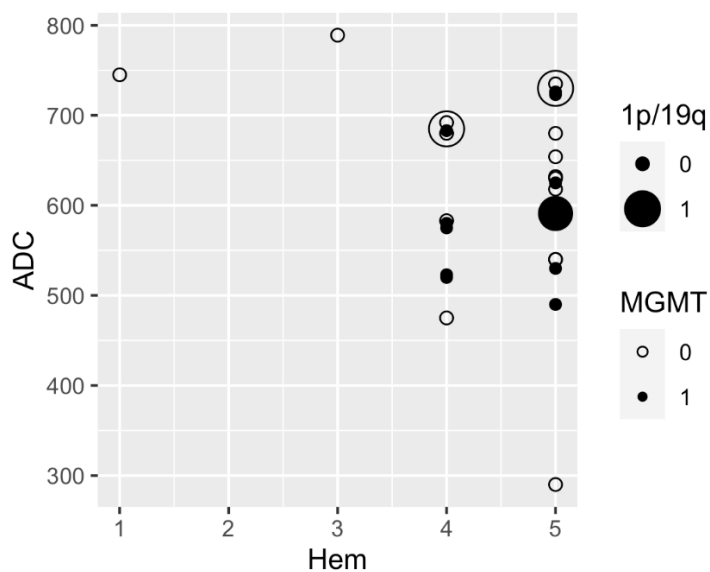


Abbildung 10 Visuelle Darstellung der DWI- und SWI-Untersuchungen

Statistische Auswertung

1. Gibt es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit positiven und negativen MGMT-Status (Marker 1) bezüglich der Variablen A bis H?
2. Gibt es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit positiven und negativen 1p/19q (Marker 2) bezüglich den Variablen A bis

Deskriptive Statistiken

Insgesamt gibt es Erhebungsdaten von 39 Patienten. 27 (69,2%) dieser Patienten sind männlich und 12 (30,8%) weiblich. Die jüngste Person ist 43 und die älteste 82 Jahre alt. Im Durchschnitt sind die Patienten 63,87 Jahre, wobei 50% der Patienten 65 Jahre (Median-Wert) und älter sind. In Bezug auf die Variable Marker 1 (*MGMT*) weisen 25 (64,1%) Patienten den Wert 0 und 14 (35,9%) den Wert 1 auf. In Bezug auf die Variable Marker 2 (*1p/19q*) gibt es 28 (84,8%) Patienten mit dem Wert 0 und nur 5 (15,2%) mit dem Wert 1. Außerdem gibt es 6 Patienten, die hierbei keine Angaben gemacht haben. Tabelle 1 stellt die deskriptiven Statistiken zu den Variablen unserer Studie dar. Dabei ist zu beachten, dass für die Variablen Marker1 und 2 kein Mittelwert bzw. Standardabweichung berechnet werden darf, da diese Variablen nominal skaliert sind. Der Wert des Mittelwertes gibt hierbei den Anteil der Patienten mit dem Wert 1 wieder. Für die Variable *Marker1* beträgt dieser Anteil 36% ($=100 \cdot 0,36$) und für *Marker2* 15%. Ebenfalls darf für die Variable *H* kein Mittelwert und keine Standardabweichung berechnet werden, da diese Variable ordinalskaliert ist.

Tabelle 1: Deskriptive Statistiken

Variable	N	Fehlend	Minimum	Maximum	Mittel-wert	Modalwert	Median	Standard-abweichung
Age	39	0	43	82	63,87	73	65	11,08
MGMT	39	0	0	1	0,36	0	0	-
1P/19q	33	6	0	1	0,15	0	0	-
Cho/Cr	36	3	0,46	4,33	1,85	1,33	1,59	0,94
NAA/Cr	36	3	0,33	2,4	1,26	1,27	1,27	0,47
Cho/NAA	36	3	0,53	9,33	1,83	,75	1,24	1,76
MI/Cr	36	3	0,001	1,3	0,38	0,001	0,32	0,35
rrCBF%	34	5	90%	340%	1,99	90%	190,00%	68,62%
rrCBV%	34	5	87%	376%	2,30	225%	241,00%	68,64%
ADC.min	39	0	290	930	619,05	540	622	115,44
Hem_LS1-5	39	0	1	5	-	5	5	

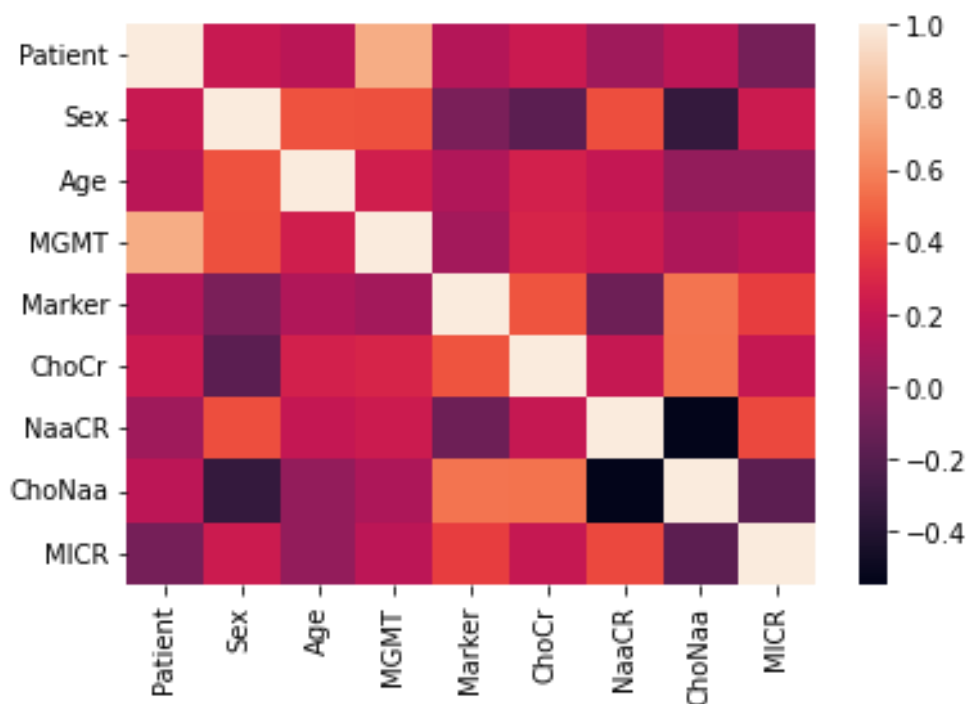


Abbildung 12: Heat- Map. Deskriptive Statistik.

In Abbildung 6 sind die Mittelwerte der Patienten für die Variablen *Cho./Cr.*, *NAA/Cr.*, *Cho./NAA* und *MI/Cr.* je nach Werte des ersten und zweiten Markers zu betrachten. In Bezug auf die Variable *Marker1* (*MGMT*) ist es zu erkennen, dass Patienten mit *Marker1*-Wert 1 höhere Durchschnittswerte als Patienten mit *Marker1*-Wert 0 aufweisen. Hinsichtlich der Variablen A, C und D haben Patienten mit

dem *Marker2*-Wert 1 höhere Durchschnittswerte als Patienten mit *Marker2*-Wert 0. In Bezug auf die Variable *B* ist es umgekehrt.

In Abbildung 7 sind Mittelwerte der Patienten hinsichtlich der Variablen *E*, *F* und *G* je nach Marker-Gruppe dargestellt. Diese Variablen sind getrennt dargestellt, da sie eine größere Skalierung als die Variablen *A*, *B*, *C* und *D* aufweisen. Hinsichtlich der Variablen *E* und *F* haben Patienten der *Marker1*-Gruppe 0 niedrigere Mittelwerte als Patienten der *Marker1*-Gruppe 1. Hinsichtlich der Variable *G* ist dies umgekehrt. In Bezug auf die Variable *Marker2* haben Patienten der Gruppe 0 in den Variablen *E* und *F* höhere und in der Variable *G* niedrigere Durchschnittswerte als Patienten in der Gruppe 1.

In Abbildung 8 sind die prozentualen Anteilswerte der Variable *H* je nach Ausprägungen des ersten und zweiten Markers zu sehen. Für beide Marker-Gruppen gilt, dass die Anteile in der Gruppe 0 höher als die Anteile in der Gruppe 1 sind. Außerdem befinden sich keine Patienten in Kategorie 2. Wie schon erwähnt, untersuchen wir die Beziehung zwischen den beiden Marker-Variablen und der Variable *H* mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests, da die Variable *H* ordinalskaliert ist.

Prüfung statistischer Signifikanz

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse zur Prüfung der Normalverteilungsannahme in Bezug auf die zwei unabhängigen Stichproben von *Marker1* (also die Gruppen 0 und 1) in Zusammenhang mit den Variablen *A* bis *G*. Dabei wird die Nullhypothese überprüft, die besagt, dass die Verteilung der jeweiligen Gruppe in der Grundgesamtheit normal ist. Falls der Wert in der Spalte von Tabelle 2 kleiner als 0,05, dann kann davon ausgegangen werden, dass die Verteilung in der Grundgesamtheit nicht normal ist.

Wir haben die Werte der entsprechenden Teststatistiken, die auf eine Verletzung der Normalverteilungsannahme in der Grundgesamtheit hindeuten, fett markiert. Der Variable *D* ausgenommen zeigen sowohl die Kolmogorov-Smirnov- als auch die Shapiro-Wilk-Teststatistik vergleichende Resultate. Während die Kolmogorov-Smirnov-Teststatistik in Bezug auf die Variable *D* für die Normalverteilungsannahme spricht, deuten die Ergebnisse Shapiro-Wilk-Teststatistik auf eine Verletzung der Normalverteilungsannahme hin.

In Bezug auf die Variablen *B*, *E*, *F* und *G* zeigen die Ergebnisse der beiden Testverfahren, dass man von der Gültigkeit der Normalverteilungsannahmen ausgehen kann. Bezüglich dieser vier Variablen untersuchen wir also die Mittelwerteunterschiede zwischen den beiden Gruppen des ersten Markers mit Hilfe des t-Testverfahrens für unabhängige Stichproben. Für den Rest (Variablen *A*, *C*, *D*) kommt nur das nicht parametrische Verfahren des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung der Unterschiede zwischen den Patienten mit positivem und negativem erstem Marker in Frage, da sich hierbei die Normalverteilungsannahme mindestens in einer der beiden Teststatistiken nicht bewahrheitet hat.

Tabelle 2: Prüfung der Normalverteilungsannahme hinsichtlich der Variablen *A* bis *G* für die *Marker1*-Gruppen

Variablen	MGMT	Kolmogorov-Smirnov-Teststatistik	Signifikanzniveau	Shapiro-Wilk-Teststatistik	Signifikanzniveau
Cho./Cr	0	0,197	0,026	0,838	0,002
	1	0,088	,200	0,971	0,884
NAA/Cr.	0	0,143	,200	0,96	0,493
	1	0,15	,200	0,958	0,691
Cho./NAA	0	0,243	0,002	0,751	0,000
	1	0,344	0,000	0,521	0,000
MI/Cr.	0	0,178	0,067	0,858	0,005
	1	0,159	,200	0,906	0,14
rrCBF%	0	0,148	,200	0,949	0,332
	1	0,111	,200	0,977	0,963
rrCBV%	0	0,10	,200	0,976	0,85
	1	0,182	,200	0,941	0,469
ADC.min	0	0,102	,200	0,962	0,455
	1	0,171	,200	0,892	0,087

In Tabelle 3 sind ähnlich wie in Tabelle 2 die Ergebnisse der Überprüfung der Normalverteilungsannahme für die Gruppen der Variable *Marker2* in Zusammenhang mit den Variablen A bis G zu betrachten. In Bezug auf den Kolmogorov-Smirnov-Test lässt sich für die *Marker2*-Gruppe 1 hinsichtlich der Variablen A bis F das Signifikanzniveau nicht überprüfen, da der Umfang der Stichproben hierbei kleiner als 5 ist. Dagegen hat der Shapiro-Wilk-Test keine Probleme mit dem kleinen Umfang der Stichproben. Die Ergebnisse von der Tabelle 3 deuten darauf hin, dass für die Variablen B, E, F und G ein t-Test für unabhängige Stichproben gerechtfertigt ist. Für den Rest (Variablen A, C und D) macht der Mann-Whitney-U-Test Sinn.

Tabelle 3: Prüfung der Normalverteilungsannahme hinsichtlich der Variablen A bis G für die Marker2-Gruppen

Variablen	1P/19q	Kolmogorov-Smirnov-Teststatistik	Signifikanzniveau	Shapiro-Wilk-Teststatistik	Signifikanzniveau
Cho./Cr.	0	0,177	0,035	0,907	0,023
	1	0,26	-	0,902	0,441
NAA/Cr.	0	0,142	0,187	0,942	0,151
	1	0,31	-	0,892	0,39
Cho./NAA	0	0,209	0,005	0,828	0,001
	1	0,253	-	0,876	0,32
MI/Cr.	0	0,126	,200	0,907	0,023
	1	0,237	-	0,941	0,657
rrCBF%	0	0,145	0,172	0,945	0,177
	1	0,21	-	0,991	0,818
rrCBV%	0	0,111	,200	0,958	0,346
	1	0,275	-	0,943	0,541
ADC.Min	0	0,101	,200	0,964	0,431
	1	0,196	,200	0,964	0,835

Tabelle 4 stellt die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests dar. Hierbei wird die Nullhypothese überprüft, die besagt, dass die Variablen (A, C, D und H) in beide Grundgesamtheiten der ersten Markers (also die Gruppen 0 und 1) die gleichen Verteilungen haben (Janssen und Laatz 2017, S. 653). Dies ist dann der Fall, wenn der Wert in der Spalte *Exakte Signifikanz* von Tabelle 4 Werte größer als 0,05 aufweist. Das ist der Fall für alle Variablen in Tabelle 4. Mit anderen Worten, es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit positivem und negativem erstem Marker bezüglich der Variablen A, C, D und H.

Tabelle 4: SPSS-Output in Bezug auf das Mann-Whitney-U-Test Marker1(MGMT)

	Cho/Cr	Cho/NAA	MI/Cr	Hem
Mann-Whitney-U	128,50	150,00	123,00	168,500
Wilcoxon-W	381,50	255,00	376,000	273,500
Z	-,828	-,130	-1,008	-,211
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,408	,897	,313	,833
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,413	,911	,327	,851

a. Gruppenvariable: Marker1(MGMT)

In Bezug auf die Gruppen von der Variable *Marker2* gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Variablen *A* und *C*, wie man anhand der Analyseergebnisse der Tabelle 5 feststellen kann. Als nächstes stellt sich die Frage, wie groß dieser Unterschied ist. Diese Frage mit Hilfe der Effektstärke φ beantworten, die anhand folgender Formel berechnet werden kann (Bühner und Ziegler 2009):

Für Variable *A*:

$$\varphi = \frac{Z}{\sqrt{n}} = \frac{-2,380}{\sqrt{30}} = -0,434$$

Für Variable *C*:

$$\varphi = \frac{Z}{\sqrt{n}} = \frac{-2,044}{\sqrt{30}} = -0,373$$

Tabelle 5: SPSS-Output in Bezug auf das Mann-Whitney-U-Test Marker 2 (1P/19q)

	Cho/Cr	Cho/NAA	MI/Cr	HEM
Mann-Whitney-U	13,000	18,500	27,500	69,500
Wilcoxon-W	364,000	369,500	378,500	84,500
Z	-2,380	-2,044	-1,499	-,028
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,017	,041	,134	,977
Exakte Signifikanz [2*(1- seitige Sig.)]	,014	,038	,139	,981

a. Gruppenvariable: 1P/19q

Absolute φ -Werte ab 0,30 bis 0,50 deuten auf einen moderaten Effekt hin. Somit kann behaupten werden, dass der Unterschied zwischen den beiden Gruppen des zweiten Markers hinsichtlich der Variable *A*, *C* nicht nur statistisch signifikant ist, sondern auch eine mittlere Stärke aufweist. (Bühner und Ziegler 2012)

Wir wollen nun die Unterschiede zwischen den beiden Marker-Gruppen hinsichtlich der Variablen *B*, *E*, *F* und *G* anhand des t-Test-Verfahrens für unabhängige Stichproben untersuchen, da hierbei die Normalverteilungsannahme gerechtfertigt ist (s. Tabellen 2 und 3). In Tabelle 6 sind die Ergebnisse dieser Analysen für den ersten Marker eingetragen. Zuerst wird anhand des Levene-Tests die Annahme über die Gleichheit der Varianzen kontrolliert. Dabei wird die Nullhypothese überprüft, die besagt, dass die Varianzen in den beiden Gruppen des ersten Markers in der Grundgesamtheit hinsichtlich der Variablen *B*, *E*, *F* und *G* gleich sind (Tachtsoglou und König 2017). Falls der Wert von der *Signifikanz* in

der Spalte *Levene-Test der Varianzgleichheit* kleiner als 0,05 ist, dann ist diese Annahme verletzt. In diesem Fall bezieht sich der t-Test auf die Werte in der Zeile *Varianzen sind nicht gleich*. In unserem Fall sprechen die Ergebnisse des Levene-Tests für die Varianzgleichheit in den beiden Grundgesamtheiten des ersten Markers. In Bezug auf den t-Test für unabhängige Stichprobe besagt die Nullhypothese, dass der Mittelwertunterschied zwischen den beiden Gruppen in der Grundgesamtheit hinsichtlich der Variablen *B, E, F* und *G* null ist. Falls der Wert in der Spalte *Signifikanz (2-seitig)* größer als 0,05 ist, dann kann von der Gültigkeit der Nullhypothese ausgegangen werden. D.h. in diesem Fall gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Marker-Gruppen. In unserem Fall ist der Wert in der Spalte *Signifikanz (2-seitig)* in allen Variablen größer als 0,05. Daher ist der Mittelwertunterschied zwischen den beiden Gruppen des ersten Markers hinsichtlich der Variablen *B, E, F* und *G* nicht signifikant.

Tabelle 6: Levene-Test und t-Test für unabhängige Stichproben für die Gruppen des Markers1 (MGMT) hinsichtlich der Variablen NAA/Cr, rrCBF%, rrCBV% und ADC-min.

	Levene-Test der Varianzgleichheit			t-Test für unabhängige Stichproben	
		F	Signifikanz	T	Signifikanz (2-seitig)
NAA/Cr	Varianzen sind gleich	3,051	0,09	-1,236	0,225
	Varianzen sind nicht gleich			-1,115	0,278
rrCBF%	Varianzen sind gleich	0,00	0,995	-1,257	0,218
	Varianzen sind nicht gleich			-1,249	0,223
rrCBV%	Varianzen sind gleich	0,235	0,631	-1,134	0,265
	Varianzen sind nicht gleich			-1,15	0,26
ADC-min	Varianzen sind gleich	1,042	0,314	1,745	0,089
	Varianzen sind nicht gleich			1,95	0,059

Auch in Bezug auf den zweiten Marker gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Variable *B, E, F* und *G*, wie in der Tabelle 7 festgestellt werden kann.

Tabelle 7: Levene-Test und t-Test für unabhängige Stichproben für die Gruppen des Markers 2 (1P/19q) hinsichtlich der Variablen NAA/Cr, rrCBF%, rrCBV% und ADC-min.

	Levene-Test der Varianzgleichheit			t-Test für unabhängige Stichproben	
		F	Signifikanz	T	Signifikanz (2-seitig)
NAA/Cr	Varianzen sind gleich	3,824	0,061	0,609	0,548
	Varianzen sind nicht gleich			0,356	0,744
rrCBF%	Varianzen sind gleich	0	0,983	0,69	0,496
	Varianzen sind nicht gleich			0,596	0,604
rrCBV%	Varianzen sind gleich	1,818	0,189	1,652	0,11
	Varianzen sind nicht gleich			1,055	0,395
ADC-Min	Varianzen sind gleich	0,001	0,975	-0,663	0,512
	Varianzen sind nicht gleich			-0,682	0,522

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse unserer Analysen nur für den statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit positiven 1P/19q und den Patienten mit negativen 1p/19q hinsichtlich der Spektroskopie-Parameter Cholin/Creatin (P-Value: 0,014) und Cholin/ NAA (P-Value 0,038). Bei allen anderen Patientengruppen konnten wir keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen.

Diskussion

Bei klinischem Verdacht auf ein Glioblastom ist die Magnetresonanztomografie (MRT) ohne und mit Kontrastmittel die diagnostische Methode der ersten Wahl. Die Verwendung eines geeigneten und in der Folge beibehaltenen Protokolls ist für die Qualität der Diagnostik relevant.

Die zunehmend molekular basierte Klassifikation der hirneigenen Tumoren verspricht eine verbesserte prognostische Einteilung und eröffnet Optionen für neue Behandlungsansätze und molekular stratifizierte Studien. Biomarker, die das Ansprechen vorhersagen und letztendlich von einer gegebenen Therapie sowie einer effektiven Behandlung profitieren, sind die Eckpfeiler der präzisen Neuroonkologie. MGMT ist ein Beispiel für einen prädiktiven Biomarker im Bereich der Gliome. Es gibt jedoch keinen offiziell anerkannten (akkreditierten) Test. Es ist außerdem möglich, dass die Vorhersage der Reaktion auf Temozolomid komplexer ist, als die Bestimmung des MGMT-Methylierungsstatus nahelegt.

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob bildgebende Kriterien in unterschiedlichen Sequenztechniken der Magnetresonanztomographie mit molekulargenetischen (Bio-)markern korrelieren.

Das Glioblastom ist der häufigste und bösartigste hirneigene Tumor des Erwachsenen. Die Tumorzellen wachsen diffus ins Gehirn ein und lassen sich darum bei einer Operation niemals vollständig entfernen. Daher sind Rezidive unausweichlich (Louis et al., 2007). Deswegen ist dieser Tumor nach heutigem Wissen nicht heilbar und führt in wenigen Monaten nach der Diagnose zum Tode.

Trotz sich verbessernder Therapien gehört das Glioblastom mit einer mittleren Überlebenszeit von weniger als 1,5 Jahre zu den prognostisch ungünstigsten Tumoren des Menschen.

Im Jahr 2005 wurde in einer großen Studie mit 573 Patienten in 85 Zentren eine mittlere Überlebenszeit von 14.6 Monate mit Radiotherapie und Chemotherapie (mit Temozolomide) und 12.1 Monaten mit Radiotherapie allein gefunden. Die zwei-Jahre-Überlebenszeit war in dieser Studie 26,5% mit Radiotherapie und Temozolomide und lediglich 10.4% mit Radiotherapie allein (Stupp et al., 2005). Eine andere große Studie hat auch im Jahr 2008 eine mittlere Überlebenszeit vom 16.7 Monaten bei totaler Resektion und 11.8 Monaten bei Resttumor dokumentiert (Stummer et al., 2008). Durch ein besseres Verständnis der molekularen Pathogenese von Glioblastome werden neue Ansätze für eine gezielte und besser wirksame Therapie dieser bösartigen Neoplasien erhofft. Das morphologisch definierte Glioblastom erweist sich molekular als Ansammlung verschiedener Tumoren. (Simon M 2018).

Die Glioblastome werden genetisch in 5 Entitäten eingeteilt:

1. NTRK 1-3 mutiert (sehr kleine Kinder)
2. H3F3A/HIST 1 H3B K27M-mutiert (Glioblastome der Mittellinie)

3. H3F3A/G34R/V-mutiert (jugendliche und junge Erwachsene)
4. IDH-mutiert (jüngere Erwachsene)
5. Ordinäre Glioblastome (Typischerweise mit EGFR-Mutationen und Chromosom 10-Deletion).

Bisher konnte jedoch nur für wenige molekulargenetischen Veränderungen in Glioblastomen eine signifikante klinische Bedeutung nachgewiesen werden. Beispiele für vermutete Biomarker sind die Alk-Fusion/Punktmutation, die CDK4/6-Amplifikation, CDKN2A/B-Deletion, Rb-Wildtyp, die mTOR Ser2448-Phosphorylierung, die P53-Wildtyp und MDM2-Amplifikation und die SHH-Amplifikation.

Die Diagnose eines Glioblastoms und der übrigen Hirntumore wird durch eine histopathologische und molekulargenetische Untersuchung vom Tumorgewebe gesichert. Daher ist für die Diagnosesicherung eines Glioblastoms jedes Mal eine Tumorgewebe-Entnahme entweder durch eine Biopsie oder Tumorresektion notwendig. Die Tumorresektion führt neben der Diagnosesicherung auch zu einem besseren Verlauf als nur im Falle einer Biopsie. (Hardesty DA et al., 2012, Brown TJ et al., 2016).

Eine Tumorresektion oder sogar eine Biopsie kann es bei Patienten im hohen Alter und Patienten mit Tumoren in eloquenten Arealen oder Mittellinientumoren schwierig werden. Sodass in solchen Fällen, in den eine Probengewinnung erschwert ist, weitere diagnostische Möglichkeiten notwendig sind. Auch bei Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv wären alternative diagnostische Möglichkeiten zu der Biopsie wichtig, um hier zwischen einem Rezidiv und einem Pseudoprogress unterscheiden zu können. In den letzten Jahren wurde intensiv auch in Entwicklung von zusätzlichen Diagnostikmöglichkeiten bei Hirntumoren geforscht. Ein Einsatz ist hierzu die Bestimmung von genetischen Markern im Liquor (Juratli et al., 2018, Wang et al., 2015). So konnte die Arbeitsgruppe Juratli et al. im Jahr 2018 zeigen, dass der Nachweis von der Mutation des TERT Promotors im Liquor bei Patienten mit einem Glioblastom mit dem Outcome verbunden war. Wang et al. konnten im Jahr 2015 den MGMT Promotormethylierung mit hoher Sensitivität im Liquor als im Serum nachweisen. Auch eine EGFR Amplifikation und EGFRvIII Mutation konnte im Liquor der Patienten mit Glioblastom dokumentiert werden (Figueroa et al., 2017).

Gleichzeitig macht die Entwicklung der MRT in der genauen Diagnostik und Differenzierung der Glioblastome und anderen Hirntumoren große Fortschritte. So konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der MR- Spektroskopie, die auch eine Ermittlung von 2-Hydroxyglutarat ermöglicht, Hirntumore mit einer IDH1 Mutation nachgewiesen werden können. Die Tumorzellen der IDH1-mutierten Gliomen zeigen eine vermehrte Produktion von 2-Hydroxyglutarat. Tietze et. al konnten im Jahr 2017 nachweisen, dass in Vivo MR- Spektroskopie für 2-Hydroxyglutarat den Status der IDH-Mutation in 88.6% korrekt gezeigt hat (Tietze et al., 2017)

Einige Studien konnten zeigen, dass die 2-Hydroxyglutarat-Konzentration mit dem Tumorgrad und auch Ansprechen auf Therapien korreliert. (Wick, W 2017)

In dieser Arbeit haben wir die Korrelation zwischen drei klinisch relevanten molekulargenetischen Markern mit den neuen MRT-Sequenzen prospektiv untersucht. Die molekulargenetischen Marker, die wir in der Studie untersucht haben, sind: die IDH 1- und 2-Mutationen, der MGMT-Promotor-Methylierungsstatus und die 1P/19q-co-Deletion.

Die Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) 1- und 2-Mutationen sind mit einer günstigen Prognose der Glioblastomen und der anaplastischen Gliomen assoziiert (Chen et. al 2016, Juratli et. al 2012). Mutationen im IDH1-Gen (seltener auch IDH2-Gen) finden sich vor allem in astrozytären oligodendroglialen Tumoren sowie den sekundären Glioblastomen (SongTao et.al 2011). In den primären Glioblastomen sind diese Mutationen mit ca. 3-7% selten. In unserer Arbeit waren alle 39 Patienten von IDH-Wildtyp, sodass der Vergleich bezüglich dieser Mutation nicht durchgeführt werden konnte. Dieser Vergleich sollte, aufgrund der wichtigen prognostischen Rolle der IDH-Mutationen in einer anderen größeren Studie durchgeführt werden. In der Literatur findet sich ein Artikel für eine Studie im Jahr 2018 in der Abteilung für Neurochirurgie in der Universität Niigata in Japan, die erhöhte 2-Hydroxyglutarate (2HG) in den Spektroskopie-Sequenzen der Patienten mit IDH-Mutation im Vergleich mit den Patienten mit IDH-Wildtyp gezeigt hat. Der Unterschied war statistisch signifikant (Natsumeda et al., 2018).

Der MGMT-Promotor-Methylierungs-Status ist nicht nur ein prognostischer Marker. Er ist außerdem ein prädiktiver Marker für die Therapie mit Temozolomide und Radiatio. Er spielt eine wichtige Rolle in der Therapieentscheidung, insbesondere in Rezidiven und bei älteren Patienten. (Wick et al., 2012). Die erhöhte Methylierung im MGMT-Promotor findet sich bei ca. 40% der primären und ca. 70% der sekundären GBMs. In unserer Studie hatten 14 / 39 Patienten (35,9%) einen erhöhten Methylierungsgrad des MGMT-Promoters.

Die kombinierten Deletionen auf 1p und 19q (1p/19q co-Deletion), die lediglich in weniger als 10% der Glioblastome nachzuweisen sind (Büschges et al. 1999), scheinen bei Glioblastomen mit einer etwas günstigeren Prognose assoziiert zu sein (Schlegel et al. 2003). In unserer Studie wurde die 1p/19q co-Deletion in 15,15% der Patienten gefunden.

In oligodendroglialen Tumoren allerdings kommen diese Deletionen häufiger vor und sind hier von prognostischer, diagnostischer und prädiktiver Relevanz. Bereits im Jahr 2004 beschrieb Van den Bent, dass die Oligodendrogliome mit kombiniertem 1p/19q-Verlust typische Eigenschaften bei der MRT-Bildgebung, einschließlich undeutlicher Grenzen und einer gemischten Signalintensität bei T2-gewichteten Bildern, aufweisen (Van den Bent 2004).

Glioblastome stellen sich in MRT-Untersuchungen als randständig irregulär Kontrastmittelanreichernde Raumforderungen dar (Hattingen et al. 2018), mit überwiegender Lokalisation im Frontal- oder Temporallappen. In T2-gewichteten und FLAIR-Untersuchungen zeigen sich ausgedehnte Hyperintensitäten des umgebenden Parenchyms. Solide Tumoranteile können DWI-

Signalsteigerungen aufweisen, die hinweisend auf Zellreichtum sind. In Perfusionssequenzen zeigt sich oft eine Erhöhung des rCBV im Vergleich zu niedriggradigen Gliomen. In MR-spektroskopischer Analyse zeigt sich eine Erhöhung des Cholin- und Laktat/Lipid-Peaks sowie eine Absenkung des NAA(N-Acetyl-Aspartat)- und Kreatinin-Peaks.

In unserer Studie haben wir vier verschiedene MRT-Sequenztechniken verwendet und aus diesen acht MRT-Marker extrahiert und miteinander verglichen.

Diese MR-Sequenz spielt zurzeit eine wichtige Rolle in der Diagnostik, der Biopsieplanung, der Strahlenfeldbestimmung und dem Monitoring der Patienten mit Glioblastomen. Die große Rolle der MR-Spektroskopie in der differentialen Diagnose der Glioblastome wurde in verschiedenen Studien gezeigt. Shim et al. beschrieb bereits im Jahr 2013, dass die MR-Spektroskopie neben der MR-Perfusion zur Differenzierung einer Pseudoprogression gegenüber echtem Tumorprogress hilfreich sein kann (Shim et al. 2013). Verschiedene Moleküle, vor allem die 2-Hydroxyglutarat als Marker für IDH1-mutierten Gliomen, wurden in zahlreichen Studien untersucht (Natsumeda et al., 2018, Tietze et al., 2017, Wick W, 2017). In unserer Studie haben wir vier wichtige Moleküle quantifiziert (Cholin, Creatin, N-Acetylaspartat und Myoinositol). Dann haben wir die folgenden Quotienten zwischen den Patienten mit positiven und negativen molekulargenetischen Markern verglichen.

Erhöhte Cholin-Peak/Creatin-Peak-Werte sind mit einer erhöhten Zellproliferation verbunden. In unserer Studie hatten die Patienten mit positivem MGMT-Promotor höhere Werte als die Patienten mit negativem MGMT-Promotor. Der Unterschied war mit P-Wert von 0,509 statistisch nicht signifikant. Auch die Patienten mit positivem 1p/19q hatten höhere Werte als die Patienten mit negativem Marker. Der Unterschied war mit $p = 0,014$ statistisch signifikant.

In unserer Studie hatten die Patienten mit positivem MGMT-Promotor höhere NAA-Peak/Creatin-Peak Werte als die Patienten mit negativem MGMT-Promotor, der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Die Patienten mit positivem 1p/19 q hatten hingegen niedrigere Werte als die Patienten mit negativem Marker, wobei auch hier der Unterschied nicht statistisch signifikant war.

Erhöhte Cholin-Peak/NAA-Peak-Werte sind auch, wie die erhöhte Cholin-Peak/Creatin-Peak-Werte, mit erhöhten Zellproliferation verbunden. Stadlbauer et al. Beschrieb im Jahr 2011, dass der Quotient Cho/NAA, wegen der immer gegensinnigen Veränderung dieser Metaboliten, ein sehr sensitiver (wenn auch nicht spezifischer) Marker für die Gliominfiltration ist (Stadlbauer et al. 2011). In unserer Studie hatten die Patienten mit positivem MGMT-Promotor leicht höhere Werte als die Patienten mit negativem MGMT-Promotor ohne statistische Signifikanz. Die Patienten mit positivem 1p/19 q hatten deutliche höhere Werte als die Patienten mit negativem Marker. Der Unterschied war auch mit $p=0,038$ statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der MRT-Marker 1 (Cholin-Peak/Creatin-Peak) und 3 (Cholin-Peak/NAA-Peak) weisen darauf hin, dass die Zellproliferation sowie die Glia-Konzentration bei den Patienten mit positivem 1p/19q höher ist als bei den Patienten mit negativem Marker ist.

Eine aktuelle Studie zeigt den Stellenwert der MRS bei Glioblastompatienten mit IDH-Wildtyp. Die Spezifität der MRS zum Nachweis von IDH1/2-Mutationen ist mit 81,3% höher als ursprünglich berichtet (72,2 %). Der Nachweis von 2HG (2-Hydroxyglutarat) mittels MRS kann die Diagnose von seltenen, nicht IDH1-R132H IDH1- und IDH2-Mutationen in Gliomen unterstützen (Natsumeda et al., 2021). Weitere Studien, die eine Korrelation zwischen MR-spektroskopischer Analyse (Cholin-Peak/Creatin-Peak, Cholin-Peak/NAA-Peak) und molekulargenetischer Parameter (1p/19q-Marker) bei Patienten mit einem Glioblastom untersucht haben, finden sich aktuell nicht.

In unserer Studie haben wir diesen Marker, der lediglich bei 10% der Glioblastome positiv ist, für seine prognostische Signifikanz (Schlegel et al. 2003) ausgewählt. Unsere Ergebnisse zeigten, dass die Cholin-Werte bzw. die Vergleichsparameter Cholin-Peak/Creatin-Peak und Cholin-Peak/NAA-Peak bei positiver 1p/19q co-Deletion höher als bei negativer 1p/19q co-Deletion sind. Dieser zeigt eine erhöhte Proliferationsrate bei den Patienten mit positiver 1p/19q co-Deletion, was eher für eine ungünstige Prognose spricht. Die Ergebnisse waren, bei der kleinen Zahl der Patienten in unserer Studie, nach statistischer Überprüfung statistisch signifikant. Falls diese Ergebnisse durch größere Studien bestätigt werden könnten, käme die prognostische Signifikanz dieses molekulargenetischen Markers bei Glioblastomen in Frage.

In unserer Studie hatten die Patienten mit positivem MGMT-Promotor höhere MI-Peak/Creatin-Peak Werte als die Patienten mit negativem MGMT-Promotor. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Auch die Patienten mit positivem 1p/19q hatten höhere Werte als die Patienten mit negativem Marker. Der Unterschied war auch statistisch nicht signifikant.

Die Zweite MRT-Sequenz, die wir in unsere Studie untersucht haben, war die MRT-Perfusion. Wir haben den relativen regionalen cerebralen Blutfluß (rrCBF%) und das relative regionale cerebrale Blutvolumen (rrCBV%) im Tumoreal im Vergleich mit der gesunden Gegenseite verglichen. In unserer Studie hatten die Patienten mit positivem MGMT-Promotor höhere Werte als die Patienten mit negativem MGMT-Promotor. Die Unterschiede waren für den rrCBF% und für das rrCBV% statistisch nicht signifikant. Hingegen hatten die Patienten mit positivem 1p/19q niedrigere Werte als die Patienten mit negativem Marker. Der Unterschied war für den rrCBF% und rrCBV% auch statistisch nicht signifikant. Die dritte MRT-Sequenz war die diffusionsgewichtete Sequenz (DWI). Hier haben wir die ADC-Minimum-Werte verglichen. Die ADC-Werte wurden in verschiedenen Studien bei Glioblastomen untersucht. Sie haben ihre Überlegenheit gegenüber den Standard-MR-Sequenzen gezeigt. Zum Beispiel fanden Verbarg et al. im Jahr 2020, dass die Kombination von ADC und FET-PET die Infiltration der Glioblastome besser als die Standard-MRT-Sequenzen und FET-PET erkennen kann.

(Verburg et al., 2020). Unsere Ergebnisse zeigten erhöhte ADC-Werte bei den Patienten mit negativem MGMT-Promotor im Vergleich mit den Patienten mit positivem MGMT-Promotor. Hingegen hatten die Patienten mit positivem 1p/19q höhere Werte als die Patienten mit negativem Marker. Der Unterschied für die MGMT-Gruppe und für die 1p/19q-Gruppe war statistisch nicht relevant. Die vierte MRT-Sequenz war die Suszeptibilitätsgewichtete Sequenz (SWI). Hier haben wir die Häufigkeit der Mikroblutung zwischen den Gruppen nach Likert Skala verglichen. Die Unterschiede waren für beide Gruppen statistisch nicht signifikant.

Zielgerichtete Therapien haben die Behandlungsergebnisse beim Glioblastom verbessert. Dabei zeigt sich, dass Therapiekombinationen mit unterschiedlichen Targets im entscheidenden Signalweg die Effektivität erhöhen. Retrospektive Studien wie die von Park et al. (2020) zeigen Modelle für die nichtinvasive Identifikation von Schlüssel-Signalwegen (hier RKI-Signalweg und P53-Signalweg) mit diffusions- und perfusionsgewichteten MRT-Radiomics. Das von Park vorgestellte kombinierte Modell mit anatomischer, diffusions- und perfusionsgewichteter Bildgebung übertraf die diagnostische Performanz der ausschließlich anatomischen Vorhersage beim RTK- und Retinoblastom-Signalweg und die perfusionsassoziierte Prädiktion des p53-Signalwegs. Im Validierungsset mit 35 Patienten, die an einem Isocitratdehydrogenase (IDH)-Wildtyp Glioblastom erkrankt waren, bestätigten sich die Ergebnisse. Die AUC betrugen für den RTK-Signalweg 0,88 (95 %-Konfidenzintervall KI 0,74–1), für den p53-Signalweg 0,76 (95 %-KI 0,59–0,92) und für den Retinoblastom-Signalweg 0,81 (95 %-KI 0,64–0,97). Dieses diffusions- und perfusions-gewichtete Modell mit MRT-Radiomics charakterisiert die wesentlichen Signalwege bei IDH-Wildtyp-Glioblastomen. Dies könne die Therapiesteuerung erleichtern, so Park. Maßgeschneiderte Kombinationen, z. B. aus RTK-Inhibitoren und ihrer Liganden, seien möglich. Veränderungen der radiogenomischen Landschaft im Verlauf, sogenannte Delta-Radiomics, könnten als prädiktive Marker hilfreich sein, da Wiederholungsbiopsien und erneute Gensequenzierungen oft unterblieben.

Die Prognose und Behandlung von niedriggradigen Gliomen Grad II/III hängt wesentlich davon ab, ob Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) vorliegen. Bei Grad IV-Gliomen besteht häufiger ein IDH-Wildtyp als bei weniger aggressiven Gliomen. Zusätzlich zur Abgrenzung des IDH-Wildtyps (IDH wt) vom mutierten Typ (IDH mut) ist bei letztgenannter Gruppe eine Deletion 1p19q bedeutsam (IDH mut /1p19q), bei der eine höhere Empfindlichkeit für alkylierende Substanzen besteht. Drei Radiologen werteten in einer aktuellen Studie insgesamt 290 MRT-Datensätze in Unkenntnis der Diagnosen und der Ergebnisse der anderen Begutachter aus (Maynard et al. (2020)). Nach der Entwicklung eines Modells für die IDH-Voraussage erfolgte eine Testung mit MRT von 49 Patienten mit neu diagnostizierten Gliomen (IDH wt n=9, IDH mut /1p19q intakt n=21 und IDH mut /1p19q del n=19).

Die Eta 2 -Analyse für die Messung der Effektstärke ergab eine signifikante Assoziation zwischen den apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) und Gliom-Subtypen bei nicht anreichernden und anreichernden Tumoren. Bei Randanreicherungen bestand dieser Zusammenhang nicht. Bei einer Ratio mittlerer ADC (ADC mean) und ADC normale weiße Substanz (ADC NAWM) von 1,8 betrugen die Sensitivität und Spezifität für den IDH-Status 87 % und 66 %. In die Formel für die Prädiktion des genetischen Musters flossen zusätzlich das Alter, die Kontrastanreicherung, Randanreicherung, Tumorlokalisation, Kalzifikationen (Modell A) oder Zysten (Modell B) ein. Mit beiden Formeln konnte der IDH-Status der Gliome zuverlässig differenziert werden: Modell A 231 von 252 (91,6 %; AUC 0,96) und Modell B 259 von 285 (90,9 %; AUC 0,94). Die numerischen Ergebnisse wurden in eine Software eingespeist und die IDH wt -Wahrscheinlichkeit in der Testgruppe überprüft. Modell A identifizierte den IDH-Status mit einer Sensitivität von 89 % und mit einer Spezifität von 80 %. Für das Modell B ergaben sich 67 % und 90 %. Zwei Algorithmen aus klinischen Standardsequenzen ermöglichen laut Maynard et al. Somit die Prädiktion des IDH-Status von Grad-II/III-Gliomen. Wesentliche Parameter waren die ADC, das Alter und morphologische Kriterien. Die Genauigkeiten für die Bestimmung des IDH-Genotyps betrugen 92 % und 91 %.

Seligman et al. (2019) untersuchten insgesamt 41 Patienten in ihrer Studie. 20 Patienten litten unter einem Gliom Grad IV; bei den übrigen Patienten wurde ein Gliom WHO-Grad-III (16 anaplastische Astrozytome, 4 anaplastische Oligodendrogliome, 1 anaplastisches gemischt glioneurales Gliom) diagnostiziert. Bei 63 % der Patienten wurde eine Sequenzierung durchgeführt: Dabei fanden sich Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH, 7 Patienten), der Telomerase-Reverse-Transkriptase (TERT, 17), Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK, 13), p53 (11) und dem Retinoblastom-Pathway (RB, 17). 10 Patienten litten unter einem Tumor mit O 6 -MGMT-Promotermethylierung. Eine RTK-Mutation war assoziiert mit einer geringeren Permeabilität, während eine Mutation im IDH-Gen am stärksten mit einer geringeren FDG-Aktivität assoziiert war. Sie konnten zeigen, dass die MRT-Perfusion der FDG-PET-Untersuchung überlegen war.

Limitation und methodische Schwäche unserer Studie war die begrenzte Zahl eingeschlossener Patienten. Alle Patienten waren IDH-Wildtyp, sodass kein Vergleich bezüglich dieses prognostisch sehr wichtigen Markers durchgeführt werden konnte. Die Anzahl der Patienten, die positiv für 1p/19 q waren, lag in unserer Studie nur bei 5 Patienten. Deswegen ist die Bestätigung unserer Ergebnisse bei größerer Studie mit größerer Patientenzahl erforderlich.

Zusammenfassung

Das Glioblastom ist, mit einer Inzidenz von 3,2 von 100.000 Menschen/ Jahr, der häufigste und bösartigste hirneigene Tumor beim Erwachsenen. Dieser Tumor ist nach heutigem Wissen unheilbar und gehört mit einer mittleren Überlebenszeit von weniger als 14 Monate zu den prognostisch ungünstigsten Tumoren des Menschen. Aktuell wird weltweit eine Vielzahl an interdisziplinären Studien mit Glioblastompatienten durchgeführt mit dem gemeinsamen Ziel, die Prognose der betroffenen Patienten weiter zu verbessern. Die molekularen Marker der Glioblastome bedingen heute bedeutende prognostische und therapeutische Unterschiede bei Patienten mit einer trotz allem erheblich eingeschränkten Lebenserwartung. Durch ein besseres Verständnis der molekularen Pathogenese von Glioblastome werden neue Ansätze für eine gezieltere und besser wirksame Therapie dieser bösartigen Neoplasien erwartet. Parallel dazu können durch die Weiterentwicklung der MRT-Diagnostik, insbesondere der MR-Spektroskopie, als ein nicht invasives Verfahren, zusätzliche Hinweise auf die vorliegende Entität einer intracerebralen Raumforderung geben. Durch die rasante weitere Entwicklung der MRT-Sequenzen verbessert sich täglich die Differenzierung und Diagnosestellung dieser Tumoren. Unklar ist, ob MRT-Befunde auch Rückschlüsse auf die molekularen Charakteristiken eines Glioblastoms geben können und ob so über eine nicht-invasive Methode frühzeitig therapie- und prognoserelevante Vorhersagen und Entscheidungen getroffen werden könnten.

Das Ziel dieser Promotionsarbeit war es herauszufinden, ob es eine Korrelation zwischen bestimmten molekulargenetischen Markern (MGMT, 1p19q, IDH) und den bildmorphologischen Befunden verschiedener MRT-Sequenzen gibt, die eine bessere Diagnosestellung, Prognose-Einschätzung sowie Therapieempfehlung ermöglichen könnten. Neununddreißig Glioblastom-Patienten wurden prospektiv in unsere Studie für diese Korrelation untersucht. Vier MR-Sequenzen (MR-Spektroskopie, MR-Perfusion, Diffusionsgewichtete Sequenz (DWI) und Suszeptibilitätsgewichtete Sequenz (SWI)) wurden präoperativ durchgeführt. Dann haben wir acht MR-Marker:

(Cholin-Peak/Creatin-Peak, Cholin-Peak/NAA-Peak, NAA-Peak/Creatin-Peak, MI-Peak/Creatin-Peak, rrCBF%, rrCBV%, ADC-Minimum, und die Mikroblutung nach Likert Skala 1-5) wurden untersucht und zwischen den Patienten mit positiven und negativen klinisch relevanten molekulargenetischen Markern verglichen.

Die Arbeit hat statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit positivem und den Patienten mit negativem 1p/19q-Marker bezüglich der Spektroskopie-Markern: Cholin-Peak/Creatin-Peak (Signifikanzniveau 0,014) und Cholin-Peak/NAA-Peak (Signifikanzniveau: 0,038) gezeigt.

Aktuell existieren keine Studien, die den Vergleich zwischen diese MR-Spektroskopie-Werte (Cholin-Peak/Creatin-Peak, Cholin-Peak/NAA-Peak) bei den Glioblastom-Patienten in Anbetracht des

1p/19 q-Markers, der nur bei 10% der Glioblastome positiv ist. Eine prognostische Signifikanz für diesen Marker bei Glioblastome wurde bei Schlegel et al im Jahr 2003 beschrieben. Unsere Ergebnisse zeigten, dass die Cholin-Werte bzw. die Vergleich-Parameter Cholin-Peak/Creatin-Peak und Cholin-Peak/NAA-Peak bei positiver 1p/19q co-Deletion höher als bei negativer 1p/19q co-Deletion sind. Dieser zeigt eine erhöhte Proliferationsrate und erhöhte Glia-Konzentration bei den Patienten mit positiver 1p/19q co-Deletion. Die Ergebnisse waren, bei der kleinen Zahl der Patienten in unserer Studie, nach statistischer Überprüfung statistisch signifikant. Falls diese Ergebnisse durch größere Studien bestätigt werden könnte, käme die positive prognostische Signifikanz des 1p/19q bei Glioblastome in Frage. Außerdem bei Bestätigung dieser Ergebnisse durch größere Studien könnte in der Zukunft eine Differenzierung der Patienten bzw. eine molekulargenetischen Klassifikation anhand der MRT-Spektroskopie durchgeführt werden. Diese könnte ferner zu einer Diagnosestellung und Therapie ohne die Notwendigkeit einer invasiven Hirnbiopsie durchzuführen. Diese könnte insbesondere bei inoperablen Patienten oder bei älteren Patienten mit einem schlechten klinischen Zustand vielversprechend sein. Auch eine Unterscheidung zwischen einem möglichen Glioblastom-Rezidiv und Pseudoprogress wäre für viele Patienten für die weitere Therapie sowie Verlauf entscheidend. Die Unterschiede in den MRT-Sequenzen zwischen den Patienten mit negativem und positivem MGMT-Promotor waren nicht statistisch signifikant für alle 8 MRT-Marker. In unserer 39 Patienten konnte keine IDH-Mutation molekulargenetisch nachgewiesen werden. Eine folgende größere Studie zur Untersuchung dieses prognostisch sehr wichtigen Markers ist zu empfehlen.

Rohdaten

Patient	Sex: M:1/W:	Age	MGMT	18/19q	Cho/Cr	NAA/Cr	Cho/NAA	MI/Cr	CBF_rel%	CBV_rel%	Hem_LS1-5	ADC_min
1	1	47	0	0	1,29	1,27	1,02	0,65	225%	281%	5	735
2	1	50	0	0	1,22	1,38	0,88	1,05	9999	9999	5	541
3	1	67	0	0	1,2	1,4	0,85	0,5	181%	234%	5	632
4	1	67	0	9999	1,69	0,78	2,16	0,13	260%	328%	4	748
5	1	55	0	0	2	0,5	4	0,05	124%	242%	4	680
6	1	46	0	0	1,35	1,11	1,21	0,47	328%	270%	5	654
7	2	73	0	0	1,16	1,33	0,87	0,33	173%	225%	4	583
8	1	62	0	9999	4,33	0,7	6,5	0,66	90%	130%	5	622
9	1	54	0	0	2,16	1,83	1,18	0,33	128%	136%	5	540
10	1	75	0	0	3	1,25	2,4	0,12	236%	284%	5	680
11	1	73	0	9999	1,17	1,29	0,9	0,05	180%	344%	4	520
12	1	50	0	0	9999	9999	9999	9999	298%	210%	5	630
13	1	57	0	0	1,38	1	1,38	0,28	236%	262%	1	745
14	1	62	0	0	2	1,16	1,71	0,001	125%	163%	5	580
15	1	78	0	1	3,33	0,81	4,09	0,51	9999	9999	5	785
16	2	72	0	0	1,45	1,27	1,14	0,63	9999	9999	3	930
17	1	79	0	0	1,53	0,46	3,28	0,2	138%	195%	5	290
18	1	53	0	0	0,86	1,46	0,59	0,001	228%	296%	5	618
19	2	69	0	0	1,33	1,55	0,86	0,11	134%	225%	3	789
20	1	47	0	0	0,85	1,23	0,69	0,001	175%	192%	4	692
21	1	51	0	1	1,9	1	1,9	1,3	90%	87%	4	685
22	1	52	0	0	9999	9999	9999	9999	129%	131%	4	475
23	2	73	1	0	0,61	1,16	0,53	0,16	180%	245%	5	723
24	2	81	1	1	2,8	2,4	1,16	1,1	253%	285%	5	591
25	2	72	1	0	2,37	2,25	1,05	1,12	290%	281%	4	520
26	1	79	1	9999	1,75	1,37	1,27	0,31	128%	156%	3	480
27	2	71	1	0	0,46	0,76	0,6	0,61	254%	287%	5	530
28	1	63	1	0	2,09	1,27	1,64	0,36	230%	249%	4	580
29	2	64	1	0	1,33	1,5	0,89	0,16	201%	285%	5	490
30	2	82	1	0	2,71	2,14	1,27	0,57	136%	176%	4	575
31	2	43	1	0	1,64	1,28	1,28	0,5	340%	376%	5	625
32	1	65	1	0	4,2	1,8	2,33	0,5	285%	290%	4	523
33	2	74	1	9999	0,8	1,06	0,75	0,06	228%	244%	5	540
34	2	74	0	1	9999	9999	9999	9999	185%	144%	5	730
35	1	57	1	1	3,11	0,33	9,33	0,11	9999	9999	3	493
36	1	71	1	0	1,5	0,75	2	0,001	104%	132%	4	683
37	1	68	0	9999	2,66	1,88	1,41	0,11	9999	9999	3	640
38	1	60	0	0	1	1,33	0,75	0,001	265%	240%	5	540
39	1	55	1	0	2,37	1,25	1,9	0,625	195%	209%	5	726

LITERATURVERZEICHNIS

Alidape K, Mansouri G, S. et al. (2015): Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 129, 829–848 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1432-1>.

Bortz J, Schuster, C (2010): Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 7 Auflage. S.120-122. Springer Lehrbuch.

Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, Patel AS, Rizk EB, Suki D, Sawaya R, Glantz M. (2016): Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016 Nov 1;2(11):1460-1469. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1373. PMID: 27310651; PMCID: PMC6438173.

Bühner M, Ziegler M (2009): Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler. S 265-266. Pearson Studium.

Büsches R ; Weber R. G. ; Actor, B. ; Lichter, P. ; Collins, V. P. ; Reifenberger, G. (1999): Amplification and expression of cyclin D genes (CCND1, CCND2 and CCND3) in human malignant gliomas. In: *Brain pathology* (Zurich, Switzerland) 9 (1999), Nr. 3, S. 435-42; discussion 432-3.

Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Mehta M, Curran W. (2006): Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:2707–2714.

Cha S, Knopp EA, Johnson G et al. (2002) Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology* 223: 11–29.

Chen JR, Yao Y, Xu HZ, Qin ZY. (2016): Isocitrate Dehydrogenase (IDH)1/2 Mutations as Prognostic Markers in Patients With Glioblastomas. *Medicine* (Baltimore). 2016 Mar;95(9):e2583. doi: 10.1097/MD.0000000000002583. PMID: 26945349; PMCID: PMC4782833.

Collins V. Peter (2002): Cellular mechanisms targeted during astrocytoma progression. In: *Cancer letters* 188 (2002), 1-2, S. 1–7.

Eckstein Peter P (2016): Angewandte Statistik mit SPSS. Praktische Einführung für Wirtschaftswissenschaftler. S.124. Springer Gabler.

Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG. (2000) Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:1350–1354.

Felsberg J, Erkwow A, Sabel MC, Kirsch L, Fimmers R, Blaschke B, Schlegel U, Schramm J, Wiestler OD, Reifenberger G. (2004): Oligodendroglial tumors: Refinement of candidate regions on chromosome arm 1p and correlation of 1p/19q status with survival. *Brain Pathol.* 2004;14:121–130.

Figueroa JM, Skog J, Akers J, Li H, Komotar R, Jensen R, Ringel F, Yang I, Kalkanis S, Thompson R, LoGuidice L, Berghoff E, Parsa A, Liao L, Curry W, Cahill D, Bettegowda C, Lang FF, Chiocca EA, Henson J, Kim R, Breakefield X, Chen C, Messer K, Hochberg F, Carter BS. (2017): Detection of wild-type EGFR amplification and EGFRvIII mutation in CSF-derived extracellular vesicles of glioblastoma patients. *Neuro Oncol.* 2017 Oct 19;19(11):1494-1502. doi: 10.1093/neuonc/nox085. PMID: 28453784; PMCID: PMC5737576.

Gerson SL. (2004): MGMT: Its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat. Rev. Cancer.* 2004 ;4:296–307.

Gupta A, Young RJ, Karimi S, et al. (2011): Isolated diffusion restriction precedes the development of enhancing tumor in a subset of patients with glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(7):1301-1306. doi:10.3174/ajnr.A2479.

Hardesty DA, Sanai N. (2012): The value of glioma extent of resection in the modern neurosurgical era. *Front Neurol.* 2012 Oct 18;3:140. doi: 10.3389/fneur.2012.00140. PMID: 23087667; PMCID: PMC3474933.

Hartmann C ; Hentschel B ; Wick W ; Capper D ; Felsberg J; Simon M ; Westphal M; Schackert G ; Meyermann R; Pietsch T; Reifenberger G ; Weller M ; Loeffler M; Deimling A (2010): Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. In: *Acta Neuropathologica* 120 (2010), Nr. 6, S. 707–718.

Hattingen E, Keil V, Müller A (2018). Bildgebende Diagnostik von Gliomen: Elke Hattingen, Vera Keil, Andreas Müller. Springer-Verlag GmbH Deutschland 2018 M. Simon (Hrsg.), Gliomchirurgie, https://doi.org/10.1007/978-3-662-48694-8_2

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. (2005): MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997-1003. doi:10.1056/NEJMoa043331.

Herrlinger U, Rieger J, Koch D, Loeser S, Blaschke B, Kortmann RD, Steinbach JP, Hunsberger T, Wick W, Meyermann R, Tan TC, Sommer C, Bamberg M, Reifenberger G, Weller M. (2006) Phase II trial of lomustine plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: UKT-03. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:4412–4417.

Hirai T, Murakami R, Nakamura H et al. (2008). Prognostic value of perfusion MR imaging of high-grade astrocytomas. Long-term follow-up study. *AJNR Am J Neuroradiol* 29: 1505-10.

Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, Polivka M, Criniere E, Marie Y, Mokhtari K, Carpentier AF, Laigle F, Simon JM, Cornu P, Broet P, Sanson M, Delattre JY. (2004): Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J. Clin. Oncol.* 2004;22:3133–3138.

Ichimura K, Bolin M. B, Goike H. M. ; Schmidt E. E. ; Moshref, A , Collins V. P. (2000): Deregulation of the p14ARF/MDM2/p53 pathway is a prerequisite for human astrocytic gliomas with G1-S transition control gene abnormalities. In: *Cancer research* 60 (2000), Nr. 2, S. 417–424.

Jansen JF, Backes WH, Nicolay K, Kooi ME (2006) : MR spectroscopy of the brain: absolute quantification of metabolites. *Radiology* 240: 318–32. Review.

Janssen J, Laatz W (2017): Statistische Datenanalyse mit SPSS. Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests. S. 249. S. 653. Springer Gabler.

Juratli TA, Kirsch M, Geiger K, Klink B, Leipnitz E, Pinzer T, Soucek S, Schrock E, Schackert G, Krex D. (2012): The prognostic value of IDH mutations and MGMT promoter status in secondary high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2012 Dec;110(3):325-33. doi: 10.1007/s11060-012-0977-2. Epub 2012 Sep 27. Erratum in: *J Neurooncol.* 2013 Jan;111(1):95. Schrock, E [corrected to Schrock, E]. PMID: 23015095.

Juratli TA, Stasik S, Zolal A, Schuster C, Richter S, Daubner D, Juratli MA, Thowe R, Hennig S, Makina M, Meinhardt M, Lautenschlaeger T, Schackert G, Krex D, Thiede C. **(2018)**: *TERT* Promoter Mutation Detection in Cell-Free Tumor-Derived DNA in Patients with *IDH* Wild-Type Glioblastomas: A Pilot Prospective Study. *Clin Cancer Res*. 2018 Nov 1;24(21):5282-5291. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3717. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29941484.

Kalkan R, Atli Eİ, Özdemir M, et al. **(2015)**: IDH1 mutations is prognostic marker for primary glioblastoma multiforme but MGMT hypermethylation is not prognostic for primary glioblastoma multiforme. *Gene*. 2015;554(1):81-86. doi:10.1016/j.gene.2014.10.027.

Kanner AA, Staugaitis SM, Castilla EA, Chernova O, Prayson RA, Vogelbaum MA, Stevens G, Peereboom D, Suh J, Lee SY, Tubbs RR, Barnett GH. **(2006)**: The impact of genotype on outcome in oligodendroglioma: validation of the loss of chromosome arm 1p as an important factor in clinical decision making. *J. Neurosurg*. 2006;104:542–550.

Kleihues P, Sobin L. H. **(2000)** : World Health Organization classification of tumors. In: *Cancer* 88 (2000), Nr. 12, S. 2887.

Kujas M, Lejeune J, Benouaich-Amiel A, Criniere E, Laigle-Donadey F, Marie Y, Mokhtari K, Polivka M, Bernier M, Chretien F, Couvelard A, Capelle L, Duffau H, Cornu P, Broet P, Thillet J, Carpentier AF, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY. **(2005)**: Chromosome 1p loss: a favorable prognostic factor in low-grade gliomas. *Ann. Neurol*. 2005;58:322–326.

Latysheva A, Emblem KE, Brandal P, et al. **(2019)**: Dynamic susceptibility contrast and diffusion MR imaging identify oligodendroglioma as defined by the 2016 WHO classification for brain tumors: histogram analysis approach. *Neuroradiology*. 2019;61(5):545-555. doi:10.1007/s00234-019-02173-5

Levin N, Lavon I, Zelikovitsh B, Fuchs D, Bokstein F, Fellig Y, Siegal T. **(2006)** Progressive low-grade oligodendrogliomas: response to temozolomide and correlation between genetic profile and O6-methylguanine DNA methyltransferase protein expression. *Cancer*. 2006;106:1759–1765.

Leu K, Ott GA, Lai A, et al. **(2017)**: Perfusion and diffusion MRI signatures in histologic and genetic subtypes of WHO grade II-III diffuse gliomas. *J Neurooncol*. 2017;134(1):177-188. doi:10.1007/s11060-017-2506-9.

Li C, Ai B, Li Y, Qi H, Wu L **(2010)** : Susceptibility-weighted imaging in grading brain astrocytomas. *Eur J Radiol*. 2010;75(1):e81-e85. doi:10.1016/j.ejrad.2009.08.003.

Liao W, Liu Y, Wang X, et al. **(2009)**. Differentiation of primary central nervous system lymphoma and high-grade glioma with dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*. 2009;50(2):217-225. doi:10.1080/02841850802616752.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. **(2007)**: WHO classification of tumours of the central nervous system, 4. ed. World Health Organization classification of tumours, vol 1. IARC Press, Lyon.

Malzkorn B, Felsberg J, Reifenberger, G. **(2015)**: Integrierte histologische und molekulare Diagnostik von Gliomen. Trillium Krebsmedizin 2015 Band 24 Heft 5.

Maynard J. et al . (2020) World Health Organization Grade II/III Glioma Molecular Status: Prediction by MRI Features and Apparent Diffusion Coefficient. *Radiology*; 296: 111-121 . doi:10.1148/radiol.2020191832

Moffat BA, Chenevert TL, Lawrence TS, et al. **(2005)**: Functional diffusion map: a noninvasive MRI biomarker for early stratification of clinical brain tumor response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(15):5524-5529. doi:10.1073/pnas.0501532102.

Natsumeda M, Motohashi K, Igarashi H, et al. **(2018)**: Reliable diagnosis of IDH-mutant glioblastoma by 2-hydroxyglutarate detection: a study by 3-T magnetic resonance spectroscopy. *Neurosurg Rev*. 2018;41(2):641-647. doi:10.1007/s10143-017-0908-y.

Natsumeda M, Igarashi H, et al. **(2021)** Detection of 2-Hydroxyglutarate by 3.0-Tesla Magnetic Resonance Spectroscopy in Gliomas with Rare IDH Mutations: Making Sense of "False-Positive" Cases *Diagnostics (Basel)* Nov 16;11(11):2129. doi: 10.3390/diagnostics11112129.

Norden AD, Lesser GJ, Drappatz J, Ligon KL, Hammond SN, Lee EQ, et al. **(2013)**:Phase 2 study of dose-intensive temozolomide in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2013;**15**:930–5

Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., Rouse C., Chen Y., Dowling J., Wolinsky Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J. CBTRUS **(2014)**: Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol*.

Ostrom Q.T., Gittleman H., Fulop J., Liu M., Blanda R., Kromer C., Wolinsky Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS **(2015)**: Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro Oncol*.

Park JE. et al. (2020) Prediction of Core Signaling Pathway by Using Diffusion- and Perfusion-based MRI Radiomics and Next-generation Sequencing in Isocitrate Dehydrogenase Wild-type Glioblastoma. *Radiology* 2020; 294: 388-397

Riemenschneider M. J, Büschges R, Wolter M, Reifenberger J, Kraus, J. A, Schlegel U, Reifenberger G. **(1999)** : Amplification and overexpression of the MDM4 (MDMX) gene from 1q32 in a subset of malignant gliomas without TP53 mutation or MDM2 amplification. In: *Cancer research* 59 (1999), Nr. 24, S. 6091–6096.

Schlegel Uwe, Bode, Udo **(2003)**.
Schlegel, Uwe et al. Thieme,2003.Referenz-Reihe Neurologie: Klinische Neurologie: Neuroonkologie.

Schuknecht B, Baràth K **(2011)**. Fortschrittliche MR-Techniken in der Neuroradiologie. MRT-Newsletter Ausgabe 1, 2011 aus dem medizinischen radiologischen Institute, Zürich.

Seligman L, Kovanlikaya I, Pisapia DJ. et al. **(2019)** Integrated PET-MRI for Glioma Surveillance: Perfusion-Metabolism Discordance Rate and Association With Molecular Profiling. *Am J Roentgenol*; 212: 883-891

Server A, Orheim T.E.D., Graff B.A. et al. **(2011)**: Diagnostic examination performance by using microvascular leakage, cerebral blood volume, and blood flow derived from 3-T dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging in the differentiation of glioblastoma multiforme and brain metastasis. *Neuroradiology* **53**, 319–330 (2011). <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0740-3>.

Shim H, Holder CA, Olson JJ **(2013)**: Magnetic resonance spectroscopic imaging in the era of pseudoprogression and pseudoresponse in glioblastoma patient management. *CNS Oncol* 2: 393–6.

Siegal T. (2015): Clinical impact of molecular biomarkers in gliomas. *J Clin Neurosci.* 2015;22(3):437-444. doi:10.1016/j.jocn.2014.10.004.

Simon M (2018): Gliomchirurgie. Springer-Verlag GmbH Deutschland 2018.

Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM, Kimmell D, Yates A, Burger PC, Scheithauer BW, Jenkins RB. (2000): Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J. Clin. Oncol.* 2000;18:636–645.

SongTao Q, Lei Y, Si G, YanQing D, HuiXia H, XueLin Z, LanXiao W, Fei Y. (2011): IDH mutations predict longer survival and response to temozolomide in secondary glioblastoma. *Cancer Sci.* 2012 Feb;103(2):269-73. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02134.x. Epub 2011 Nov 28. PMID: 22034964.

Stadlbauer A, Buchfelder M, Doelken MT et al (2011): Magnetic resonance spectroscopic imaging for visualization of the infiltration zone of glioma. *Cent Eur Neurosurg* 72:63–69. doi:10.1055/s-0030-1253410.

Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, et al. (2008):Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008;62(3):564-576. doi:10.1227/01.neu.0000317304.31579.17.

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. (2005): Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-996. doi:10.1056/NEJMoa043330.

Tachtsoglou S, König J (2017): Statistik für Erziehungswissenschaftlerinnen und Erziehungswissenschaftler. S.329, S.352. Springer VS.

Tietze A, Choi C, Mickey B, Maher EA, Parm UHøi B, Sangill R, Lassen-Ramshad Y, Lukacova S, Østergaard L, von Oettingen G. (2017): Noninvasive assessment of isocitrate dehydrogenase mutation status in cerebral gliomas by magnetic resonance spectroscopy in a clinical setting. *J Neurosurg.* 2018 Feb;128(2):391-398. doi: 10.3171/2016.10.JNS161793. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28298040.

Tomura N, Narita K, Izumi J, et al. (2006): Diffusion changes in a tumor and peritumoral tissue after stereotactic irradiation for brain tumors: possible prediction of treatment response. *J Comput Assist Tomogr.* 2006;30(3):496-500. doi:10.1097/00004728-200605000-00024.

van den Bent MJ. (2004): Advances in the biology and treatment of oligodendrogliomas. *Curr Opin Neurol.* 2004 Dec;17(6):675-80. doi: 10.1097/00019052-200412000-00006. PMID: 15542975.

Verburg N, Koopman T, Yaqub MM, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Barkhof F, Pouwels PJW, Reijneveld JC, Heimans JJ, Rozemuller AJM, Bruynzeel AME, Lagerwaard F, Vandertop WP, Boellaard R, Wesseling P, de Witt Hamer PC. (2020) : Improved detection of diffuse glioma infiltration with imaging combinations: a diagnostic accuracy study. *Neuro Oncol.* 2020 Mar 5;22(3):412-422. doi: 10.1093/neuonc/noz180. PMID: 31550353; PMCID: PMC7058442.

Wang Y, Springer S, Zhang M, McMahon KW, Kinde I, Dobbyn L, Ptak J, Brem H, Chaichana K, Gallia GL, Gokaslan ZL, Groves ML, Jallo GI, Lim M, Olivi A, Quinones-Hinojosa A, Rigamonti D, Riggins GJ, Sciubba DM, Weingart JD, Wolinsky JP, Ye X, Oba-Shinjo SM, Marie SK, Holdhoff M, Agrawal N, Diaz LA Jr, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Bettegowda C. (2015) : Detection of tumor-derived DNA in cerebrospinal fluid of patients with primary tumors of the brain and spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Aug 4;112(31):9704-9. doi: 10.1073/pnas.1511694112. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26195750; PMCID: PMC4534284.

Weller M, Berger H, Hartmann C, Schramm J, Westphal M, Simon M, Goldbrunner R, Krex D, Steinbach JP, Ostertag CB, Loeffler M, Pietsch T, von Deimling A. **(2007)**: Combined 1p/19q loss in oligodendroglial tumors: predictive or prognostic biomarker? Clin. Cancer Res. 2007;13:6933–6937.

Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. **(2013)**: Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma—are we there yet? Neuro Oncol 2013;15:4–27

Weller M, Tabatabai G, Kästner B, Felsberg J, Steinbach JP, Wick A, Wick W et al. **(2015)**: MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. 10.1158/1078-0432.CCR-14-2737 Published May 2015.

Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. **(2012)**: Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:707–15.

Wick W, Weller M, van den Bent M, et al. **(2014)**: MGMT testing--the challenges for biomarker-based glioma treatment. Nat Rev Neurol. 2014;10(7):372-385. doi:10.1038/nrneurol.2014.100.

Wick, W. **(2017)**: Neuer Marker für IDH-mutierte Gliome. InFo Neurologie 19, 23 (2017). <https://doi.org/10.1007/s15005-017-2141-1>

Xi YB, Guo F, Xu ZL, et al. **(2018)**: Radiomics signature: A potential biomarker for the prediction of MGMT promoter methylation in glioblastoma. J Magn Reson Imaging. 2018;47(5):1380-1387.

Xu JL, Shi DP, Dou SW, Li YL, Yan FS. **(2011)**: Distinction between postoperative recurrent glioma and delayed radiation injury using MR perfusion weighted imaging. J Med Imaging Radiat Oncol. 2011;55:587–594.

Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. **(2009)** IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med 2009;360:765–773.

DANKSAGUNG

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Univ.- Prof. Dr. med. M. Synowitz, mein Doktorvater und der Direktor der Klinik für Neurochirurgie des UKSH, Campus Kiel für die Anregung, Themenfindung, Betreuung und sehr intensive Hilfe, vor allem bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Ein herzlicher Dank an Herrn Univ.-Prof. Dr. Med. O. Jansen, der Direktor der Klinik für Neuroradiologie des UKSH für die Unterstützung und der kollegialen Kooperation.

Ein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. C. Riedel, der ehemalige Leitender Oberarzt der Klinik für Neuroradiologie des UKSH-Kiel, der Chefarzt für die Neuroradiologie in Universitätsklinik Göttingen für die Unterstützung und kompetente Durchführung und Entwicklung des neuroradiologischen Teils dieser Arbeit.

Bei meinem Kollegen Herrn Dr. Ahmeti, Stellvertretender Direktor der Klinik für Neurochirurgie des UKSH, Campus Kiel bedanke ich mich herzlich für seine Kooperation und Betreuung meiner Arbeit.

Außerdem danke ich meine liebe Kollegin, Frau Prof. Dr. A-K. Helmers für ihre Unterstützung, Ratschläge und Hilfsbereitschaft.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern, Serhan und Samira, für die lebenslange Unterstützung und bei meiner Schwester Loujain Liekah für ihre Unterstützung sowie bei meiner Frau Zainab für ihre liebevolle Begleitung.

Meine Arbeit ist meinen Eltern, meiner Frau und meiner lieben Tochter Maya gewidmet.