

Bildgebende Diagnostik von Gliomen

Elke Hattingen, Vera Keil, Andreas Müller

- 2.1 Computertomografie (CT) – 30**
- 2.2 Magnetresonanztomografie (MRT) – 32**
 - 2.2.1 Konventionelle Magnetresonanztomografie – 32
 - 2.2.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung – 34
 - 2.2.3 Perfusionsbildgebung – 36
- 2.3 MR-Spektroskopie (MRS) – 39**
- 2.4 Funktionelle Bildgebung – 41**
 - 2.4.1 Funktionelle MRT (fMRT) – 41
 - 2.4.2 Fiber-Tracking oder Traktografie – 42
- Literatur – 43**

Die Bildgebung dient zur präoperativen Differenzialdiagnostik einer zerebralen Raumforderung, zur Operationsplanung und -kontrolle sowie zum Therapiemonitoring. Wichtigste Methode ist hierbei die Magnetresonanztomografie (MRT), die aufgrund ihres hohen Weichteilkontrasts und der 3D-Hirndarstellung anderen bildgebenden Verfahren bei den meisten Fragestellungen überlegen ist. Dieses Kapitel gibt einen Einblick in wichtige Grundzüge, Möglichkeiten und Grenzen der Bildgebung in der Tumordiagnostik. In Zukunft wird das molekulare Profil der Tumore für Diagnose, Prognose und Therapieentscheidung immer bedeutender; entsprechend wird sich die Rolle der Bildgebung ändern. Vor diesem Hintergrund werden nur die wichtigsten Differenzialdiagnosen in der präoperativen Bildgebung sowie die Bedeutung verschiedener MR-Methoden für Operationsplanung und Therapiemonitoring genannt.

Die Abhandlung aller Differenzialdiagnosen der Gliome in der Bildgebung würde den Rahmen dieses Kapitels sprengen, zumal diese nicht nur von den bildgebenden Eigenschaften, sondern auch von Lokalisation und Patientenalter abhängen.

➤ **Bislang gibt es in Deutschland keine verbindlichen Standards für die Tumorbildgebung.**

Durch unterschiedliche Untersuchungsprotokolle ist oft die Vergleichbarkeit von Verlaufskontrollen erschwert oder die MR-Bildgebung ist für die klinische Fragestellung unzureichend, sodass der behandelnde Arzt nicht selten patientenbelastende Doppeluntersuchungen anfordern muss.

2.1 Computertomografie (CT)

Aufgrund der weiten Verbreitung und der kurzen Untersuchungszeit ist die **kranielle CT (CCT)** das Untersuchungsverfahren der Wahl in der neurologischen Notfallversorgung. Daher ist die CCT oft die 1. Untersuchungsart, die bei Hirntumormpatienten, die mit akuten neurologischen Ausfällen oder mit einem 1. epileptischen Anfall zur Aufnahme kommen, angewendet wird. Zum Einsatz kommen heute sog. Spiralscanner, bei denen der Patient mit konstantem Tischvorschub entlang seiner Längsachse bewegt wird, während sich Röntgenröhre und Strahlendetektor mit konstanter Rotationsgeschwindigkeit um den Patienten bewegen. In der Nachbearbeitung lassen sich aus den gewonnenen Rohdaten durch spezielle Rekonstruktionsalgorithmen überlagerungsfreie Schnittbilder des Körpers berechnen.

➤ **Obwohl die CCT der MRT im Hinblick auf den zerebralen Weichteilkontrast eindeutig unterlegen**

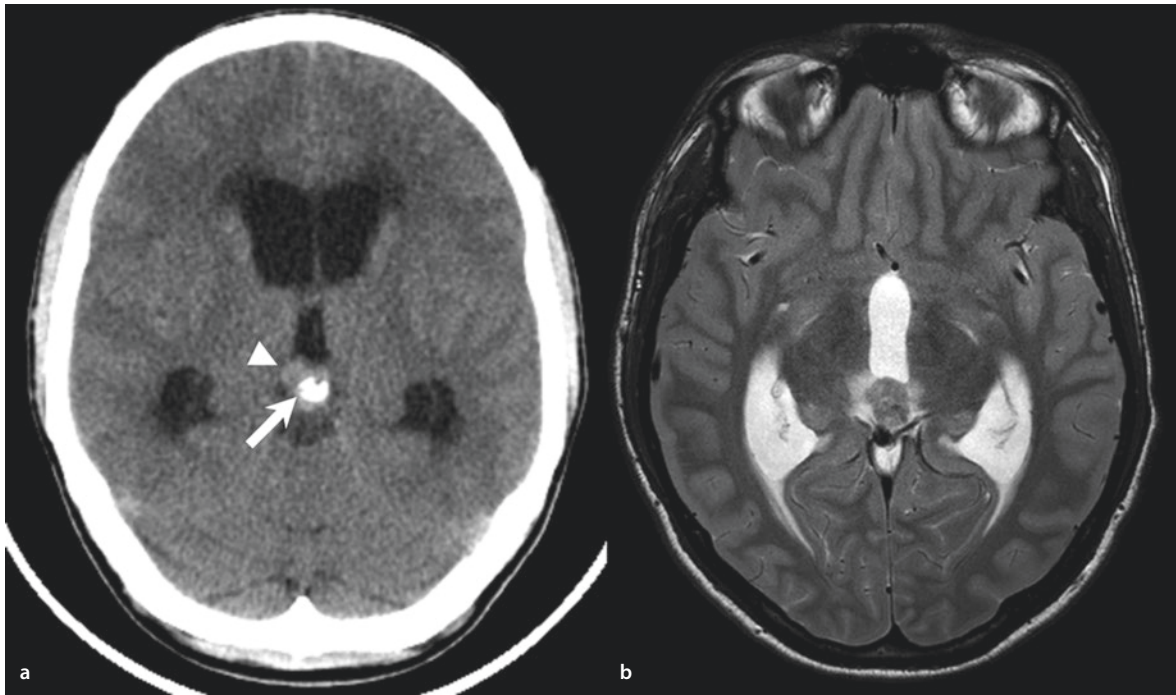
ist, lässt sich in der Regel bereits ohne Kontrastmittelgabe eine Raumforderung mit angrenzendem Ödem erkennen.

Eine weiterführende CT-Diagnostik mit intravenöser Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel bleibt nur Patienten mit Kontraindikationen für ein MRT vorbehalten. In der Akutdiagnostik macht eine Kontrastmittelgabe bei Patienten mit Hirntumoren keinen Sinn. Die Durchblutung von Tumorgewebe kann mit einer **dynamischen Perfusions-CT** gemessen werden. Im klinischen Alltag ist die CT-Perfusion in der Diagnostik von Hirntumoren aufgrund der Strahlenexposition und der Möglichkeiten der MR-Perfusion allerdings nicht etabliert und bleibt Fällen vorbehalten, bei denen eine Kontraindikation für die Durchführung einer zerebralen MRT besteht.

In der diagnostischen Abklärung eines bekannten Hirntumors ist die CCT selten indiziert. In besonderen Fällen kann sie jedoch wichtige **differenzialdiagnostische Informationen** liefern:

- Hier ist die Bestätigung von **Tumorverkalkungen** vor allem bei suprasellären Raumforderungen zu nennen. Kraniopharyngeome haben meist mehr oder weniger ausgeprägte Verkalkungen, während Makroadenome selten verkalken, dafür aber häufig einbluten. Auch wenn neue suszeptibilitätsgewichtete MR-Sequenzen Kalk und Blut unterscheiden können, ist die CCT immer noch eine schnelle und zuverlässige Methode zur Differenzierung dieser beiden Merkmale.
- Eine weitere wichtige Indikation mit erheblicher therapeutischer Relevanz betrifft **Germinome**, die neben der Pinealisregion am zweithäufigsten suprasellär am Hypophysenstiel vorkommen (■ Abb. 2.1). Größere Germinome sind hierbei schwer von hypothalamisch-chiasmalen Gliomen (WHO-Grad I) zu differenzieren (Warmuth-Metz et al. 2004). Während Germinome zwingend einer Therapie bedürfen, ist bei Gliomen in dieser Lokalisation auch eine abwartende Haltung gerechtfertigt, da sie operativ meist nicht entfernbar sind. Germinome sind zeldichte Tumore und entsprechend hirniso- bis hyperdens. Die Low-Grade-Gliome dieser Region sind hingegen nahezu immer hypodens, sodass die Differenzialdiagnose hier mittels CCT sehr zuverlässig getroffen werden kann.

Auch bei **Gliomen** kann die CCT die Diagnostik erleichtern. Typische intrazerebrale Tumoren mit Verkalkungen sind Oligodendrogliome und glioneuronale Tumore (■ Abb. 2.2). Bei Hirntumormpatienten unter antiangiogener Therapie mit Bevacizumab treten Verkalkungen besonders häufig auf und sind bei Patienten ein Indikator für gutes Therapieansprechen (Bähr et al. 2011).



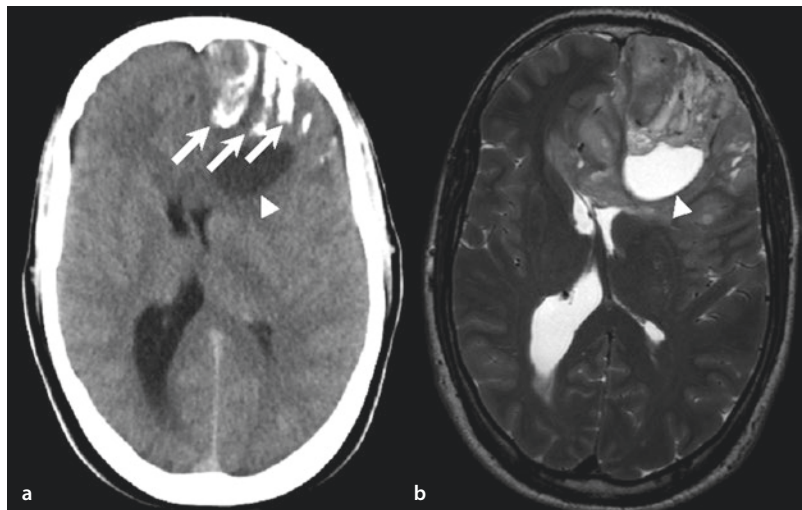
■ **Abb. 2.1** CCT eines Patienten mit einem Germinom der Pinealisregion (a). Der Tumor (Pfeilspitze, ►) stellt sich typischerweise hyperdens dar, was durch die hohe Zelldichte zu erklären ist. Die CCT weist eine hohe Sensitivität für Verkalkungen auf. Die typischen Verkalkungen der Glandula pinealis (Pfeil) werden vom Tumorgewebe umschlossen. In T2-Wichtung stellt sich der zellreiche Tumor typischerweise hypointens dar (b)

Bei unklaren Läsionen erlaubt eine **CT-gesteuerte stereotaktische Probenentnahme** eine definitive pathologische Diagnose. So kann z. B. eine eindeutige Unterscheidung zwischen tumorösen oder entzündlichen Veränderungen getroffen werden. Die CT-gesteuerte Probenentnahme wird insbesondere bei multifokalem Läsionsmuster und bei Lokalisation in eloquenten Arealen durchgeführt. Sie

zeichnet sich durch minimale Invasivität und, damit einhergehend, geringes perioperatives Risiko sowie hohe diagnostische Genauigkeit aus (Owen a. Linskey 2009).

➤ **Die CT-gesteuerte Probenentnahme nimmt einen wichtigen Stellenwert im Management von Gliompatienten ein.**

■ **Abb. 2.2 a, b** CCT (a) eines Patienten mit linksfrontalem Glioblastom mit vorwiegend oligodendrogliärer Komponente. In der CCT finden sich schollige, kortikale Verkalkungsstrukturen (Pfeile), die typisch für Oligodendrogliome sind. Dorsal weist der Tumor auch zystische Anteile auf, die in der CCT hypodens abgebildet werden (Pfeilspitze, ►). Die MRT (b) stellt aufgrund des höheren Weichteilkontrasts die Binnenarchitektur besser dar. Die Tumorverkalkungen sind in dieser T2-gewichteten Spinechosequenz nicht abgrenzbar. Die zystischen Tumoranteile weisen ein hyperintenses Signal auf



2.2 Magnetresonanztomografie (MRT)

2.2.1 Konventionelle Magnetresonanztomografie

Diagnostik

Die MRT kann als einzige Methode unterschiedliche Gewebe- bzw. Tumoreigenschaften darstellen und z. T. auch quantifizieren. Hierdurch lassen sich biologische Tumoreigenschaften wie die Zelldichte und die Integrität der Blut-Hirn-Schranke charakterisieren. Andererseits erschweren gerade die vielfältigen technischen und methodischen Variationsmöglichkeiten die Vergleichbarkeit unterschiedlicher MR-Untersuchungen.

- Die Bildgebung der Gliome ist im Gegensatz zu anderen Raumforderungen und den meisten systemischen Tumoren durch ihre infiltrativen Eigenschaften geprägt.

Durch die diffuse Infiltration in das gesunde Hirngewebe hebt sich die Tumormasse im Kontrast teilweise nur gering vom normalen Gewebe ab und das im MRT normal aussehende Hirngewebe kann ebenfalls von Tumorzellen infiltriert sein. Insbesondere WHO-Grad-II-Gliome haben oft kein oder nur wenig **Umgebungsödem**, sodass scharfe Tumorgrenzen oft fehlen. Das Umgebungsödem ist bei Gliomen ebenfalls häufig von bildgebend „unsichtbaren“ Tumorzellen infiltriert. Bislang gibt es keine zuverlässige und insbesondere keine direkte Methode, dieses „unsichtbare“ Tumorgewebe zu detektieren.

Im MRT unterscheidet sich tumorinfiltriertes von gesundem Hirngewebe durch eine höhere Dichte an Wasserstoffprotonen (höherer Wassergehalt) und durch verlängerte T1- und T2-Relaxationszeiten.

Hieraus resultieren das höhere Signal (Hyperintensität) in den T2- und Protonendichte-gewichteten Sequenzen und das geringere Signal (Hypointensität) in T1-gewichteten Sequenzen. Das Signal der FLAIR basiert zwar hauptsächlich auf der T2-Relaxationszeit (hyperintens), wird jedoch auch von der T1-Relaxationszeit maßgeblich beeinflusst (hypointens), sodass es im Einzelfall zu einer Kontrastabschwächung des Tumors kommen kann.

- Die tumorbedingten Signalveränderungen sind keinesfalls pathognomonisch.

Hauptsächlich raumfordernde Veränderungen berücksichtigend, sind diese Signalveränderungen vor allem auch bei entzündlichen Prozessen, venösen Stauungen und subakuten Infarkten zu finden.

Dennoch gibt es ein bildgebendes Merkmal, das relativ charakteristisch für die Tumordinfiltration ist: Tumorzellen

machen vor anatomischen Grenzen keinen Halt, sondern infiltrieren oft auch die graue Hirnsubstanz. Hierdurch wird die Rinden-Mark-Grenze oft unscharf und der infiltrierte Kortex wirkt „aufgequollen“ (Pope et al. 2005). Wenn auch nicht pathognomonisch, so erlaubt dieses Zeichen nicht selten die Differenzialdiagnose vor allem zu Metastasen (Abb. 2.3).

Die Signalsteigerung in T1-gewichteten Sequenzen nach intravenöser Gabe von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel, die sog. Anreicherung bzw. das Enhancement, ist Zeichen einer **gestörten Blut-Hirn-Schranke**. Bei einer solchen Störung können sich Gadolinium-haltige Moleküle im angrenzenden Hirn- bzw. Tumorgewebe anreichern. Pathologische Tumorgefäße sind ein wesentliches Charakteristikum der **Neovaskularisation** maligner Hirntumore und führen zu einer deutlichen Störung der Blut-Hirn-Schranke.

- Daumenregel bei Gliomen: Eine Kontrastmittelanreicherung des Tumors bedeutet Malignität.

Dabei gilt es zu bedenken:

- Ungefähr ein Drittel der malignen WHO-Grad-III-Astrozytome reichert kein Kontrastmittel an (Scott et al. 2002).
- Umgekehrt reichern gerade niedriggradige und prognostisch günstige Oligodendrogliome zu ungefähr 50% an (White et al. 2005) und können eine deutliche Erhöhung des regionalen zerebralen Blutvolumens (rCBV) in der Perfusionsbildgebung aufweisen (Abschn. 2.2.3), beides normalerweise Merkmale für erhöhte Malignität (Lev et al. 2004); nichtinfiltrativ wachsende WHO-Grad-I-Gliome und glioneuronale Tumore reichern sogar regelhaft bzw. häufig Kontrastmittel an (Abb. 2.4).

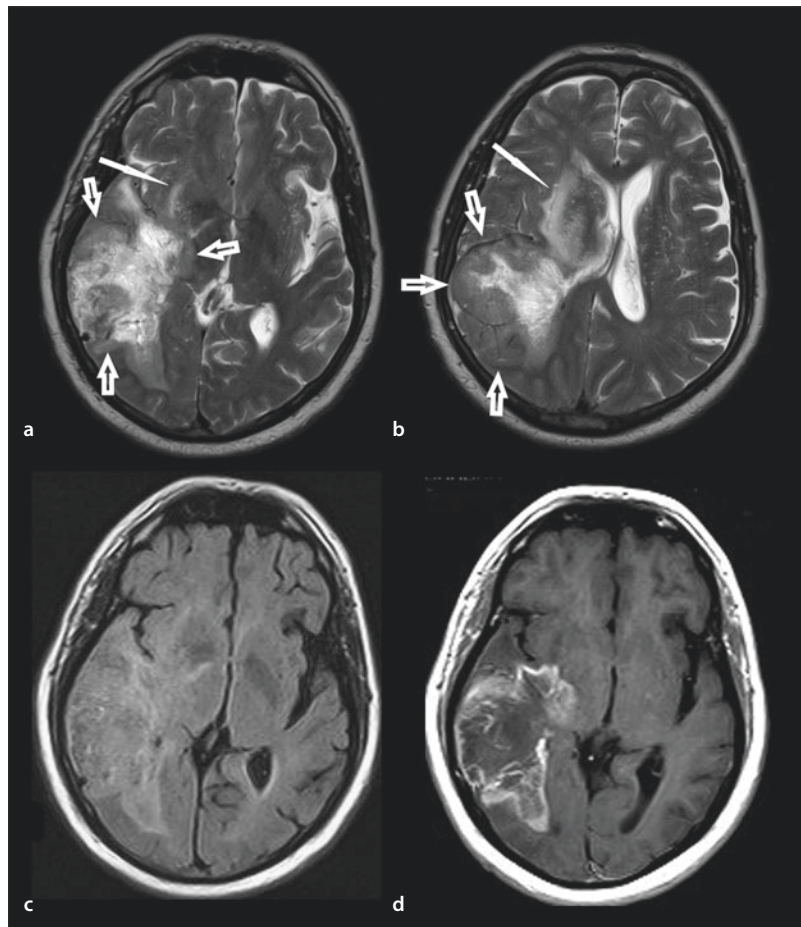
- Die Rolle der Kontrastmittelanreicherung zum Grading der Hirntumore wird oft überschätzt.

T2*-gewichtete Sequenzen erfassen Blutungen und Verkalkungen im Tumor. Eine Weiterentwicklung ist die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (Susceptibility-Weighted Imaging, SWI), die besonders sensitiv tumorgefäßassoziierte Mikroblutungen detektiert, die sich typischerweise in Glioblastomen, nicht aber in Lymphomen nachweisen lassen (Peters et al. 2012).

Welche Sequenzen bei Gliomen?

- T1-Wichtung vor und nach Kontrastmittel mit **identischen** Parametern, axial geschichtet.
- T2-Wichtung in selbiger Orientierung.

■ **Abb. 2.3 a–d** Patient mit Glioblastom rechts temporoparietal. Der solide, Kontrastmittel (KM) anreichernde Tumoranteil ist in der T2-Wichtung nahezu kortexisointens (*Pfeile*) und vorwiegend kortikal lokalisiert (**a, b**). Die Nekrose ist in T2-Wichtung inhomogen hyperintens. Hingegen zeichnet sich das Ödem homogen hyperintens ab und dehnt sich vorwiegend in der weißen Substanz aus (*schmale Pfeile*). Diese Gewebedifferenzierung ist in der FLAIR-Wichtung deutlich eingeschränkt (**c**). Die KM-Anreicherung im soliden Tumoranteil ist bei malignen Gliomen ein indirektes Zeichen der Neuvaskularisation (**d**)



- Eine zweite Ebene in der Sequenz, die den Tumor am besten abgrenzt. Das ist gerade bei infiltrierenden nichtnekrotischen Gliomen oft **nicht** die T1-Wichtung nach Kontrastmittel, sondern eine T2-gewichtete Sequenz.
- Die FLAIR-Wichtung ist sehr sensitiv zur Detektion jeglicher Pathologie, ist aber keinesfalls durch eine T2-Wichtung ersetzbar (zusätzliche T1-Effekte, sehr abhängig von Gerät, Feldstärke und Sequenzparametern, daher schwer vergleichbar).
- Eine diffusionsgewichtete Sequenz (► [Abschn. 2.2.2](#)).
- Eine T2*-gewichtete Sequenz (idealerweise SWI).

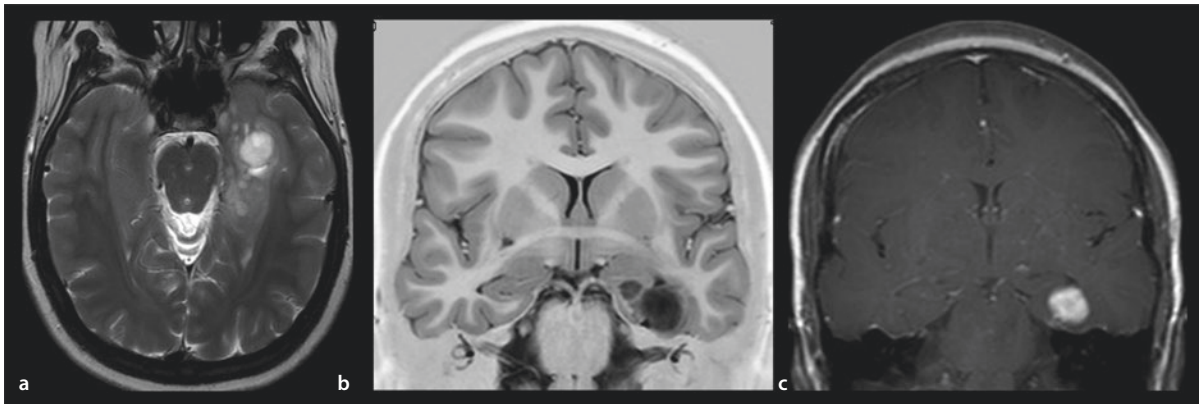
Therapiemonitoring

Zur Beurteilung der MR-Bildgebung beim Tumormonitoring liegen internationale und auch in Deutschland anerkannte Kriterien vor, die sog. **RANO-Kriterien**

(Arbeitsgruppe „Response Assessment in Neuro-Oncology“; Wen et al. 2010). Die Einführung dieser Kriterien hat bereits zu einer deutlichen Vereinheitlichung des Therapiemonitorings insbesondere bezüglich der Kriterien „progressionsfreies Intervall“ und „Therapieversagen“ geführt. Dennoch können solche Standards nicht darüber hinwegtäuschen, dass die meisten Probleme der Bildgebung bezüglich der Differenzierung von Therapieansprechen, therapieassoziierten Veränderungen und Progression der Gliome weitestgehend ungelöst sind.

Die wichtigsten Punkte seien hier kurz aufgezählt:

- Unter der Standardtherapie mit Radiotherapie und Temozolomid kommt es häufig zu therapieassoziierten Schrankenstörungen, die ein Tumorwachstum imitieren können. Dieses Phänomen wird **Pseudo-progression** genannt (Brandsma et al. 2008), wenn die Zunahme über 25% der kontrastmittelanreichernden Querschnittsfläche beträgt (ausgenommen Nekrosen und, bezogen auf die Schichtdicke, zu kleine Läsionen) und in einer nochmaligen Kontrolle ohne Therapieumstellung wieder zurückgeht.



■ **Abb. 2.4 a–c** Junge Patientin mit langjährigen Temporallappenanfällen und kortikalem Gangliogliom (WHO-Grad I) links temporomesial, typische Merkmale des hierdurch oft epileptogenen Tumors. Die T2-Wichtung (a) zeigt eine für den Tumor typischen nodulären Aspekt mit angrenzend kleinzystischen Veränderungen. Die T1-gewichtete Inversion-Recovery-Sequenz zeigt die scharfe Begrenzung des nichtinfiltrativ wachsenden Tumors (b). Nach KM-Gabe reichert der Tumor homogen an (c)

- Zuverlässige MR-Kriterien zur Unterscheidung der Pseudoprogression von echtem Tumorprogress gibt es nicht. Die Pseudoprogression sollte somit nicht als Therapieversagen fehlinterpretiert werden.
- Das Phänomen der Pseudoprogression kommt signifikant häufiger bei Glioblastomen vor, die den prognostisch günstigen positiven Methylierungsstatus der MGMT-Promotorregion aufweisen.
- Sie tritt oft 3 Monate nach Bestrahlung auf, ein späteres Auftreten ist jedoch durchaus auch möglich. Weiterführende MR-Methoden, insbesondere die MR-Perfusion und die MR-Spektroskopie (vgl. ■ [Abb. 2.9](#) und ■ [Abb. 2.10](#)), und Aminosäure-PET können in der Differenzialdiagnose hilfreich sein.
- Antiangiogene Therapie führt durch Rückbildung pathologischer Tumorgefäße und durch Abnahme der Gefäßpermeabilität zur Rückbildung der Kontrastmittelanreicherung. Dies muss jedoch nicht zwangsläufig eine Rückbildung des Tumorgewebes an sich bedeuten. Ist in den T2-gewichteten Bildern offensichtlich, dass das Tumorgewebe nicht zurückgebildet ist, spricht man von „Pseudoresponse“.
- Anders als bei systemischen Parenchymtumoren wachsen die Hirntumore wie erwähnt nicht verdrängend und damit sphärisch, sondern infiltrierend entlang anatomischer Strukturen. Damit sind der 3-dimensionalen Ausmessung der Tumore Grenzen gesetzt. Zudem erschweren Nekrosen, die sowohl Ausdruck der Malignität als auch des Therapieansprechens sein können, die Ausmessung kontrastmittelanreichernder Areale.

Die RANO-Kriterien haben die Begrifflichkeiten Pseudoprogression und Pseudoresponse eingeführt und definiert. Zudem wird den nichtanreichernden Tumoranteilen in T2/FLAIR-Wichtung eine größere Rolle als bislang beigemessen. Dennoch bleibt die Einschätzung gerade der nichtanreichernden Tumormanifestationen und die Messung der kontrastmittelanreichernden Areale nekrotischer Tumore auch unter RANO ein Problem.

2.2.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung

Wassermoleküle sind aufgrund der brownischen Molekularbewegung immer in Bewegung. Die diffusionsgewichtete Bildgebung (Diffusion-Weighted Imaging – DWI) misst diese Bewegung der Wassermoleküle im Extrazellarraum mithilfe von starken Dephasierungs- bzw. Diffusionsgradienten, die in der Stejskal-Tanner-Pulsfolge zu einer T2-gewichteten echoplanaren Sequenz (EPI) geschaltet werden (Stejskal a. Tanner 1965). Die Stärke dieser Diffusionsgradienten wird durch den sog. **b-Wert** (auch b-Faktor; s/mm^2) gekennzeichnet.

Typische b-Werte in der Neurobildgebung liegen zwischen 0 und 1000 s/mm^2 . Werden mindestens 2 Messungen mit unterschiedlich starken Diffusionsgradienten akquiriert, lässt sich aus den relativen Signalintensitäten die Stärke der Wasserbeweglichkeit berechnen, diesen berechneten Wert nennt man **Diffusionskoeffizient** (mm^2/s). Je ausgeprägter die brownischen Molekularbewegung, desto ausgeprägter ist mit steigenden b-Werten (z. B. $b = 500 \text{ s/mm}^2$ und $b = 1000 \text{ s/mm}^2$) in der DWI ein Signalverlust zu sehen.

Die Diffusion der Wassermoleküle im Gewebe wird vor allem durch natürliche Grenzen wie Zellmembranen eingeschränkt. Der Diffusionskoeffizient wird jedoch nicht nur

von der eigentlichen Diffusion beeinflusst, sondern auch von Temperatur und Mikroperfusion; daher kann mit der DWI nur der **scheinbare Diffusionskoeffizient** (Apparent Diffusion Coefficient, **ADC-Wert**) des Gewebes bestimmt werden, der in Parameterkarten z. B. graukodiert dargestellt werden kann (ADC-Karte) (Le Bihan et al. 1986).

In Gewebe mit dicht aneinander liegenden Zellen, wie in Lymphomen, ist die Diffusion stark eingeschränkt, sodass das Signal in der DWI auch bei hohen b-Werten hyperintens bleibt und der ADC-Wert hier entsprechend vermindert ist (■ Abb. 2.5).

Gliome

In Glioblastomen ist die Zelldichte randständig oft erheblich erhöht und der Extrazellularraum ist reduziert (■ Abb. 2.6). Das Signal in der DWI bleibt im Tumorrand demnach auch bei hohen b-Werten (z. B. $b = 1000 \text{ s/mm}^2$) hyperintens zum gesunden Gewebe (■ Abb. 2.6). Im Zentrum der Glioblastome ist meist nekrotisches Gewebe zu finden. Da Wassermoleküle dort stärker diffundieren können, ist das Signal bei hohen b-Werten niedriger und der ADC-Wert entsprechend höher.

Verhält sich der ADC-Wert nicht gegensätzlich zum Signal bei hohen b-Werten, so kann es sich um Flüssigkeit oder Gewebe mit langen T2-Relaxationszeiten statt um diffusionsgestörtes Tumorgewebe handeln. Man spricht dann von einem **T2-Shine-through-Effekt**. Zu erkennen ist er durch den relativen Signalabfall in DWI-Bildern mit steigenden b-Werten. 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.

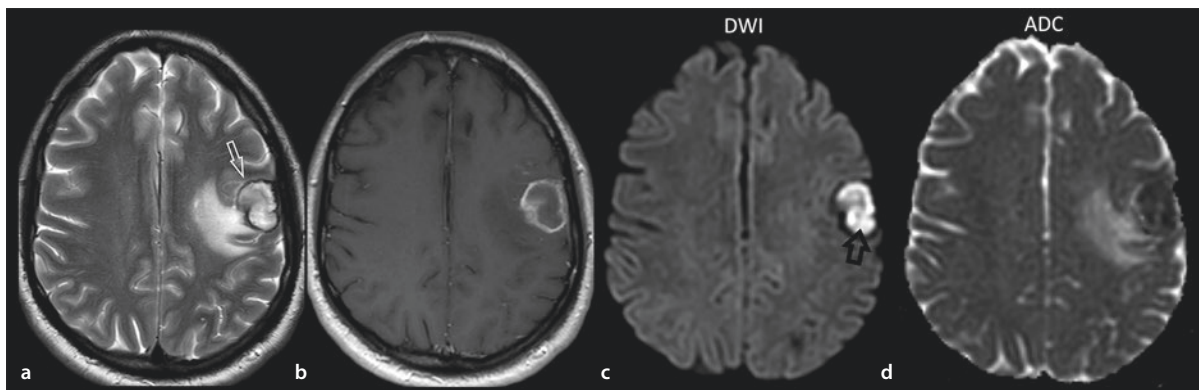
Die DWI ist sehr wertvoll, um Glioblastome von Abszessen abzugrenzen (■ Abb. 2.5).

Beide stellen sich in T1-gewichteten Sequenzen nach Kontrastmittelgabe als randständig schrankengestört dar (■ Abb. 2.5, ■ Abb. 2.6). Der Eiter der Abszesshöhle schränkt jedoch im Gegensatz zur eher zellarmen Nekrose der Glioblastome die Diffusion stark ein, sodass die Abszesshöhle in der DWI selbst bei hohen b-Werten „leuchtet“ und die korrespondierenden ADC-Werte niedrig sind (■ Abb. 2.5). Das primäre ZNS-Lymphom oder das bei Kindern häufige Medulloblastom weisen als sehr zeldichte Tumore typischerweise eine starke Diffusionsrestriktion auf (■ Abb. 2.7).

Die DWI eignet sich auch zum **Therapiemonitoring**. Radio- und Chemotherapien führen bei Therapieansprechen zu einer verringerten Zelldichte und einer Vergrößerung des Extrazellularraums. Infolgedessen steigt der ADC-Wert.

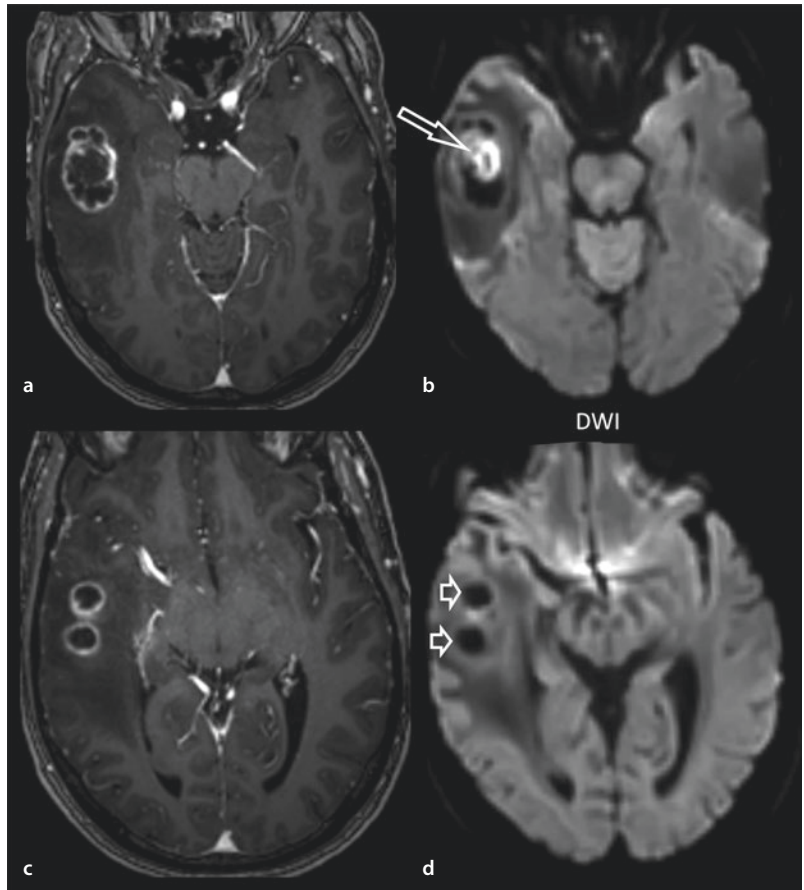
Die Steigerung des ADC-Wertes korreliert mit der Dauer und der Dosis der Chemotherapie und stellt einen positiven prognostischen Marker für ein Therapieansprechen beim Glioblastompatienten dar (Moffat et al. 2005).

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 Progress anzeigen bevor eine Schrankenstörung oder eine Veränderung in T2-Wichtung erkennbar wird (Gupta et al. 2011). Insbesondere Rezidive der Medulloblastome, die entweder lokal oder entlang des Liquorraums entstehen, reichern oft kein Kontrastmittel an. DWI ist gerade hier hilfreich, solche Rezidive frühzeitig zu erkennen.



■ **Abb. 2.5 a–d** Abszess in der linken lateralen Zentralregion bei einem Patienten mit Mitralklappenendokarditis und der Symptomatik einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA). Die Abszesskapsel ist hypointens in T2-Wichtung (a), und reichert kräftig KM an (b). Im Gegensatz dazu ist der Höhleninhalt deutlich hyperintens in der DWI (b-Wert 1000 s/mm^2) (c), bedingt durch eine Diffusionsrestriktion, die sich durch niedrige ADC-Werte auf der ADC-Parameterkarte objektivieren lässt (d). Durch zentrale Diffusionsrestriktion lässt sich der Abszess von den wichtigsten zentralen nekrotischen Tumoren, wie z. B. den Metastasen und den Glioblastomen, differenzieren

Abb. 2.6 a–d Gliosarkom rechts temporal, größtenteils nekrotisch und randständig anreichernd (a). In der DWI ist das Tumorzentrum vorwiegend hypointens (Pfeil, b), dennoch finden sich auch signalgesteigerte Areale, die Einblutungen entsprechen. Gerade in der postoperativen Bildgebung ist die subakute Blutung (ebenfalls signalreich in der DWI, mit abgesenkten ADC-Werten) die wichtigste Differenzialdiagnose zum Abszess. Die oberen Anteile des nekrotischen Tumors (c) zeigen jedoch keinerlei Diffusionsrestriktion und erhärten die Diagnose des malignen Tumors (kurze Pfeile, d)



2.2.3 Perfusionsbildgebung

Viele ZNS-Läsionen weisen gegenüber gesundem Hirngewebe sowohl Veränderungen in ihrer Durchblutung (Perfusion) als auch in der Intaktheit ihrer Blut-Hirn-Schranke (Permeabilität) auf. Diese Veränderungen lassen sich durch Kontrastmittel-basierte Methoden quantifizieren.

T2*-gewichtete Dynamic-Susceptibility-Contrast-(DSC-)Perfusion

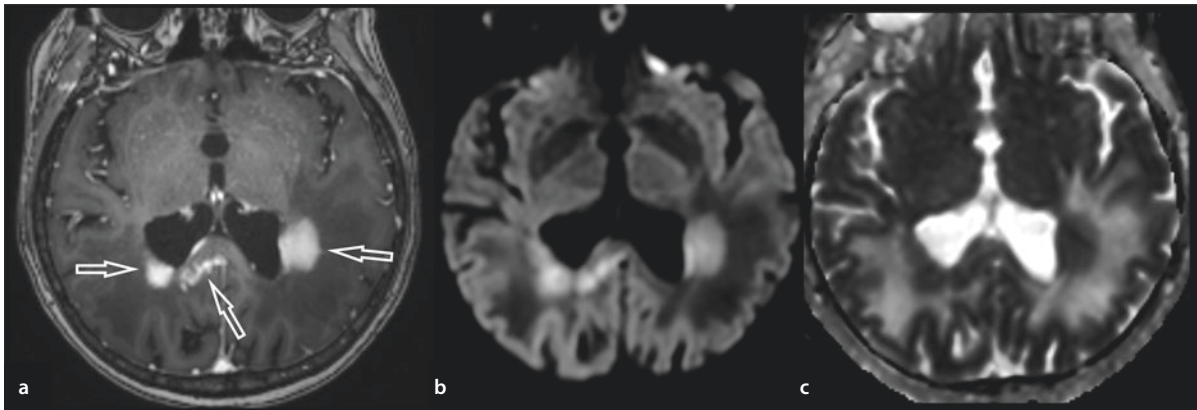
Die DSC-Perfusion ist ein Verfahren, bei dem die paramagnetische Wirkung von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel genutzt wird. Hierdurch kommt es unmittelbar um die Gefäße zu einer zur Kontrastmittelkonzentration korrelierenden **Verkürzung der T2*-Relaxationszeit**.

Gemessen wird der Effekt in dynamischen (um 1 s/ Bild), stark T2*-gewichteten Sequenzen, auf denen die T2*-Zeit-Verkürzung zu einem starken Signalabfall führt. Je mehr blutdurchflossene Gefäße in einem Messvolumen enthalten sind, desto ausgedehnter und stärker ist die T2*-Relaxationszeit verkürzt, erkennbar an einem starken Signalabfall.

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 Berechnung der Perfusionswerte wird neben der Kontrastmitteldynamik und dem verwendeten Perfusionsmodell auch von etwaigen Störungen der Blut-Hirn-Schranke beeinflusst: Eine erhöhte Permeabilität führt zu zusätzlichen T1-Effekten, durch die das rCBV falsch zu niedrig gemessen wird. Allein zur Korrektur dieses Effekts, aber auch als eigener Tumorparameter, ist die getrennte Messung der Permeabilität wünschenswert (siehe T1-gewichtete Dynamic-Contrast-Enhanced-[DCE-]MRT; [Abb. 2.8](#)).

Die DSC-Perfusion ist das derzeit am besten erforschte semiquantitative Verfahren zum Tumorgading und Therapiemonitoring von Glioblastomen ([Abb. 2.8](#)). Die Neovaskularisation von Tumorgefäßen ist neben Mitoserate und Nekrosen wichtigstes Malignitätskriterium der Gliome. Durch die erhöhte Gefäßdichte korrelieren rCBV- und



■ **Abb. 2.7 a–c** Patient mit multifokalem ZNS-Lymphom, homogen anreichernd in der T1-Wichtung nach KM-Gabe (Pfeile, a), deutlich hyperintens in der DWI (b), korrespondierend sind die ADC-Werte deutlich abgesenkt (c). Das ZNS-Lymphom ist bei solide anreichernden Raumforderungen die wichtigste Differenzialdiagnose zum Glioblastom. Weiterhin typisch sind seine Lokalisation nahe den Liquorräumen und die Multifokalität (bei Immunkompetenten in 20–40%). Cave: Unter Steroidgabe kommt es zur Rückbildung der Lymphominfiltrate. Daher bei Verdacht auf ein Lymphom immer auf die Steroidgabe bis zur (meist) bioptischen Diagnosesicherung verzichten!

rCBF-Werte mit zunehmender Malignität der soliden Tumoranteile.

- **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 man die Biopsiestelle in die Region des maximalen rCBV-Werts („hot spots“) legt.

Die DSC-Perfusion eignet sich auch zur Differenzialdiagnostik: Das peritumorale rCBV ist bei Glioblastomen im Gegensatz zu Metastasen signifikant erhöht (Server et al. 2011, Blasel et al. 2015). Zudem lassen sich ZNS-Lymphome durch ein relativ niedrigeres intratumorales rCBV von Glioblastomen unterscheiden (Liao et al. 2009).

- **Das rCBV kann auch zur Differenzierung zwischen therapieassoziierten Veränderungen und reellem Tumorprogress dienen (vgl. ■ Abb. 2.8 und ■ Abb. 2.10).**

T1-gewichtete Dynamic-Contrast-Enhanced-(DCE-)MRT

Die DCE-MRT ist ein kontrastmittelbasiertes dynamisches Verfahren zur Berechnung der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke (Permeabilität) und ermöglicht Rückschlüsse auf das Verhältnis von intravasalem zu intrazellulärem Flüssigkeitsvolumen (■ Abb. 2.8).

Ausgehend von einer Messung der Kontrastmittelkonzentration über die Zeit in einem zuführenden Referenzgefäß (Arterial Input Function, AIF) wird die Verteilung des Kontrastmittels im Zielgewebe berechnet. Dabei stellt die Kontrastmittel-Austrittskonstante zwischen Gefäß und Interstitium (K_{trans}) die Gefäßpermeabilität bzw. die Blut-Hirn-Schranken-Störung dar. Der relative Anteil des Kontrastmittels im Interstitium am Gesamt-Kontrastmittelvolumen im Zielgewebe (v_e) spiegelt den Volumenanteil des Interstitiums am Gesamtgewebe wider. Er wird aus dem Verhältnis von K_{trans} zur Kontrastmittel-Rückflusskonstante (k_{ep}) berechnet und kann definitionsgemäß maximal 100% betragen.

Die Berechnungen beruhen auf dem Kety-Tofts-Modell und sind unter anderem auch vom Blutvolumen und der Perfusion im Voxel abhängig:

- Ist die Blut-Hirn Schranke relativ intakt, stellt K_{trans} primär einen Messwert der Permeabilität dar.
- Ist die Schranke jedoch sehr durchlässig und/oder ist die Perfusion deutlich reduziert, wird K_{trans} hauptsächlich durch die Perfusion des Gewebes beeinflusst (Tofts et al. 1999).
- Zudem können falsch zu hohe K_{trans} -Werte entstehen, wenn im Voxel viel intravasales Kontrastmittel enthalten ist („Pseudopermeabilität“).

Das ist bei der kritischen Beurteilung der Messergebnisse zu bedenken. Die Methode ist sehr anfällig für Bewegungsartefakte und stark vom AIF-Modell abhängig.

Die Parameter der DCE-Perfusion eignen sich trotz dieser methodischen Einschränkungen zur **Differenzierung von Gliomen** unterschiedlicher WHO-Grade (Zhang et al. 2012). K_{trans} kann dabei sehr sensitiv subtile

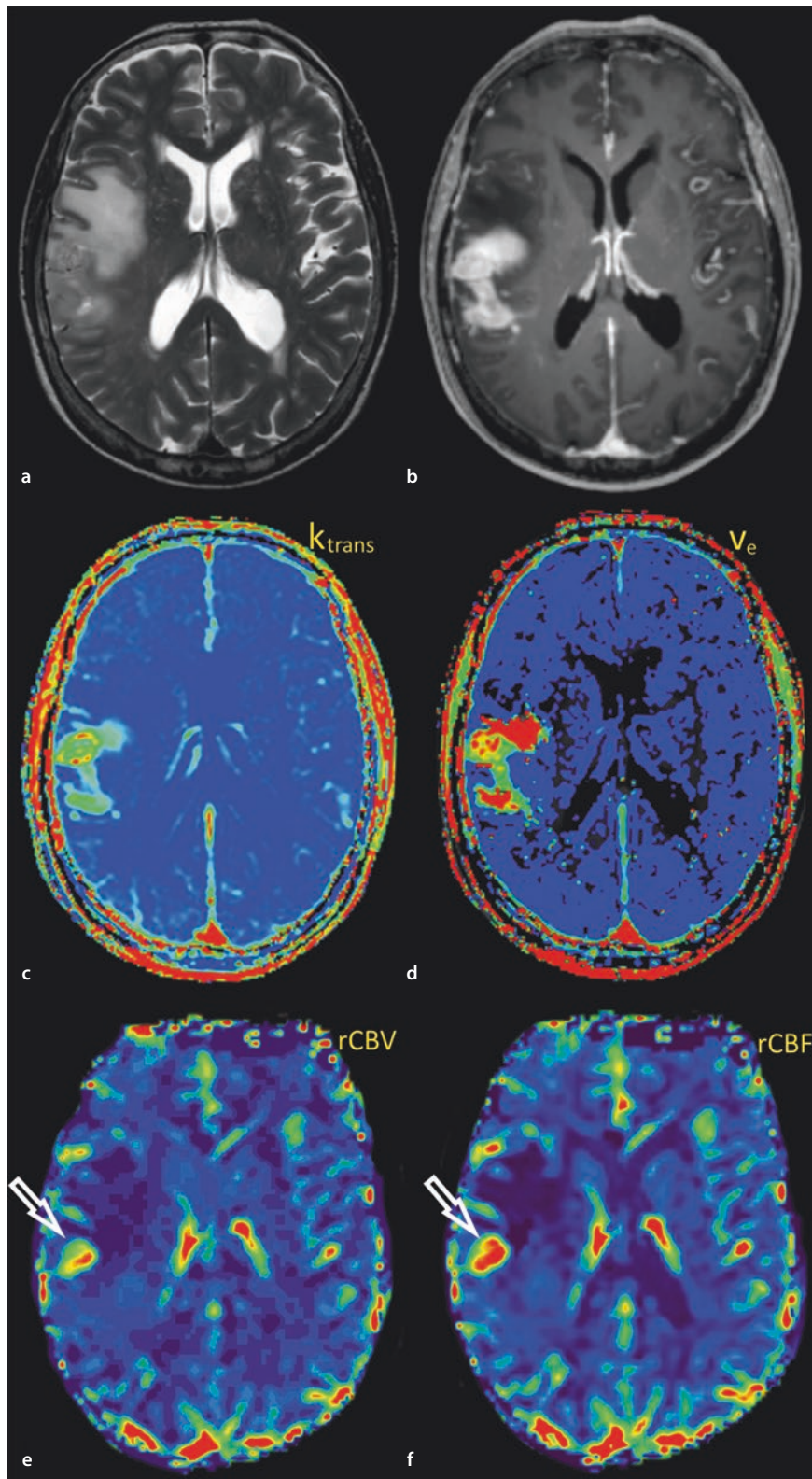


Abb. 2.8 a–f Patientin mit Erstdiagnose eines Glioblastoms rechts temporoparietal, mit soliden Tumorknoten in der T2-Wichtung (a) und homogener Anreicherung nach Kontrastmittelgabe (b). Zur Tumorcharakterisierung wurden eine T1-gewichtete DCE-MRT (c, d) und eine T2*-gewichtete DSC-Perfusion (e, f) durchgeführt. Die DCE-MRT dient zur Messung der Transferkonstante (K_{trans} , c) und des interstitiellen KM-Volumenanteils (V_e , d), während die DSC-Perfusion das regionale zerebrale Blutvolumen (rCBV, e) und den regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF, f) misst. Das Areal mit der erhöhten Permeabilität (c, K_{trans}) deckt sich ungefähr mit dem KM-anreichernden Areal, während das durch das hohe rCBV markierte Areal deutlich kleiner ist und dem Areal mit erhöhter Gefäßdichte entspricht. *Cave:* Durch eine hohe Gefäßpermeabilität kann das rCBV mit der DSC-Methode falsch zu niedrig gemessen werden. Die deutliche fokale CBV-Erhöhung hilft bei der Differenzialdiagnose zum ZNS-Lymphom

2.3 · MR-Spektroskopie (MRS)

Schrankenstörungen nachweisen, die in den T1-gewichteten Bildern nach Kontrastmittelgabe nicht zu sehen sind. Ebenso erscheint eine **Unterscheidung zwischen ZNS-Lymphomen und Glioblastomen** anhand der v_e -Werte möglich (Abe et al. 2015). Erste Studien zeigen auch, dass ein Ansprechen auf Radiochemotherapie mit einem Absinken der Permeabilität einhergeht und die Methode zur **Unterscheidung von Progression und Pseudoprogression im Glioblastom** verwendet werden kann (Thomas et al. 2015).

In der vergleichenden Bildgebung mit DSC-Perfusion und T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe wird deutlich: Regionen erhöhter rCBV-Werte sind nicht deckungsgleich mit Regionen erhöhter Permeabilität. Damit wird anschaulich, dass die Bestimmung der Perfusionsparameter und der Permeabilität die Komplexität der Tumorbiologie eher erfassen als nichtquantitative Standardmethoden (■ Abb. 2.8).

2.3 MR-Spektroskopie (MRS)

➤ Die MR-Spektroskopie misst Frequenzverschiebungen von Atomkernen mit ungerader Kernladungszahl (in der Regel ^1H , aber auch ^{31}P , ^{23}Na oder ^{13}C), die durch deren chemische Integration in bestimmte Moleküle bzw. Hirnmetaboliten entstehen. Das Signal (bzw. der Peak) an einer bestimmten Position im Frequenzspektrum charakterisiert dabei einen bestimmten Metaboliten.

Bezüglich der detaillierten methodischen Grundlagen sei auf einschlägige Literatur verwiesen.

- Bislang wird vor allem die **Einzelvolumenspektroskopie** (Single Volume Spectroscopy, **SVS**) angewandt, bei der ein einzelnes Volumen im Tumor lokalisiert angeregt wird, um das entsprechende metabolische Profil in diesem Volumenelement (Voxel) zu messen.
- Beim **Chemical Shift Imaging (CSI)** wird im Gegensatz zur SVS zwar auch ein – in diesem Fall größeres – lokalisiertes Volumen angeregt, aber dieses wird durch Phasenkodierung 2- oder 3-dimensional in mehrere kleine Volumina unterteilt. Die Spektren dieser kleinen Volumina lassen sich räumlich-anatomisch zuordnen. Daher rührt auch die Bezeichnung „spektroskopische Bildgebung“ bzw. **MRS-Imaging (MRSI)**.

➤ Die MRSI stellt im Gegensatz zur SVS die metabolische Heterogenität der Gliome dar.

Wesentliche Einschränkung der ^1H -MRS allgemein ist die Empfindlichkeit gegenüber Feldinhomogenitäten, die vor-

allem an der Schädelbasis und durch postoperativen Metallabrieb bzw. Blutablagerungen auftreten können.

Es gibt nur einen spektroskopisch messbaren Metaboliten (Choi et al. 2012), den man als **Tumormetaboliten** bezeichnen kann, da er in gesundem Gewebe nicht in messbaren Konzentrationen vorkommt und nur durch pathologischen Tumormetabolismus entsteht:

➤ **2-Hydroxyglutarat wird in IDH1- und IDH2-mutierten Gliomen gebildet.**

In vivo ist der spektroskopische Nachweis von 2-Hydroxyglutarat jedoch komplex und artefaktanfällig, sodass die spektroskopische Messung von 2-Hydroxyglutarat bislang keine Rolle in der Routinediagnostik spielt.

3 weitere Metaboliten lassen sich häufiger in Gliomen, nicht aber in gesundem, reifen Hirngewebe nachweisen:

- Die Aminosäure **Glycin**, die vor allem in malignen Gliomen erhöht ist (Hattingen et al. 2009)
- **Lipidsignale**, die durch mikro- und makroskopische Zellnekrosen entstehen
- **Laktat**, das als Marker für anaeroben Stoffwechsel gilt.

Diese 3 Metaboliten lassen sich aber auch in anderen Raumforderungen, insbesondere in Abszessen nachweisen. Im Gegensatz zu Glycin und Lipid kommt Laktat auch bei niedriggradigen Gliomen und Tumorzysten vor.

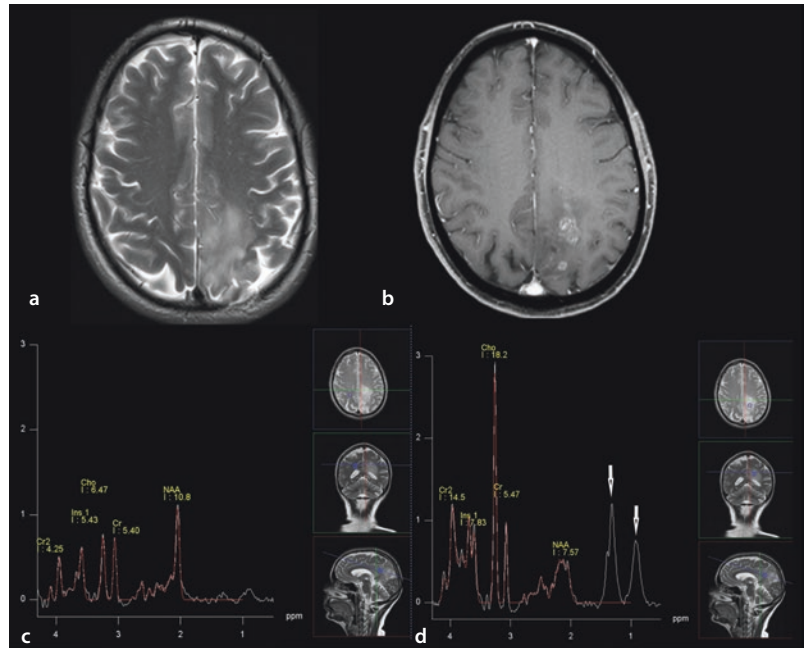
Die übrigen ^1H -Metaboliten werden auch in gesundem Hirngewebe gemessen, jedoch führt die Hirninfiltration der Gliome zu charakteristischen Veränderungen ihrer Signalintensitäten (■ Abb. 2.9):

- Das **N-Acetylaspartat (NAA)**, ein in den Mitochondrien der Neurone gebildeter Metabolit, ist als Marker für gesundes neuronales Hirngewebe in Hirntumoren unspezifisch erniedrigt.
- Demgegenüber ist die Signalintensität des **Cholins (Cho)**, ein Summensignal cholinhaltiger Phospholipidbestandteile, in zeldichten und/oder stark proliferierenden Gliomen erhöht. Diese cholinhaltigen Metaboliten (total Cho, tCho) können spektroskopisch nachgewiesen werden, wenn sie durch gesteigerten Zellmembranumsatz aus dem Membranverbund herausgelöst sind.

➤ Eine gesteigerte Proliferationsaktivität führt zu einem Anstieg der Signalintensität des Cholins (Herminghaus et al. 2002).

- Das Summensignal aus phosphoryliertem und nichtphosphoryliertem **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

Abb. 2.9 a–d Patientin mit einem WHO-Grad-II-Astrozytom (a), das wegen der beginnenden Infiltration in die Zentralregion nur biopsiert und später wegen T2/FLAIR-Progress bestrahlt wurde. Anschließend zeigte sich eine neue Kontrastmittelanreicherung (b). Gegenüber dem Cholinpeak im Spektrum der gesunden Hemisphäre (c) war der Cholinpeak im Tumor („Cho“, d) drastisch erhöht; Lipdsignale (Pfeile) können Folge der Therapie sein oder im Rahmen einer zunehmenden Tumormalignisierung auftreten. Die Histopathologie erbrachte ein sekundäres Glioblastom



energiereiches Phosphokreatin oder sein energieärmerer Gegenpart verändert sind oder eben beide. 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 kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Die Konzentration eines Metaboliten ist proportional zur Intensität seines Signals bzw. zur Fläche des sog. Peaks (Abb. 2.9). Ein Metabolit kann jedoch auch als Peakkomplex erscheinen oder die Peaks verschiedener Metabolite können sich überlagern. Die Methode des „peak fittings“ berücksichtigt diese Phänomene (Jansen et al. 2006). Die Signalintensität wird jedoch noch von vielen weiteren Faktoren bestimmt, die bei einer Absolutquantifizierung zu berücksichtigen sind.

Die Alternative ist die **relative Quantifizierung**, 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.

Da bei der MRSI auch gesundes Gewebe der gegenseitigen Hemisphäre mitgemessen werden kann, hat sich der **Quotient Metabolit x_{tumor} / Metabolit x_{gesund}** vor allem auch zum Tumorgading bewährt (Senft et al. 2009).

Der **Quotient $t\text{Cho}_{\text{tumor}} / \text{NAA}_{\text{tumor}}$** ist wegen der immer gegensinnigen Veränderung dieser Metaboliten ein sehr sensibler (wenn auch nicht spezifischer) Marker für die Gliominfiltration (Stadlbauer et al. 2011).

Zur Differenzierung einer Pseudoprogression gegenüber echtem Tumorprogress kann die MR-Spektroskopie neben der MR-Perfusion ebenfalls hilfreich sein (Shim et al. 2013) (Abb. 2.10).

Eignung der MRSI bei welchen Fragestellungen?

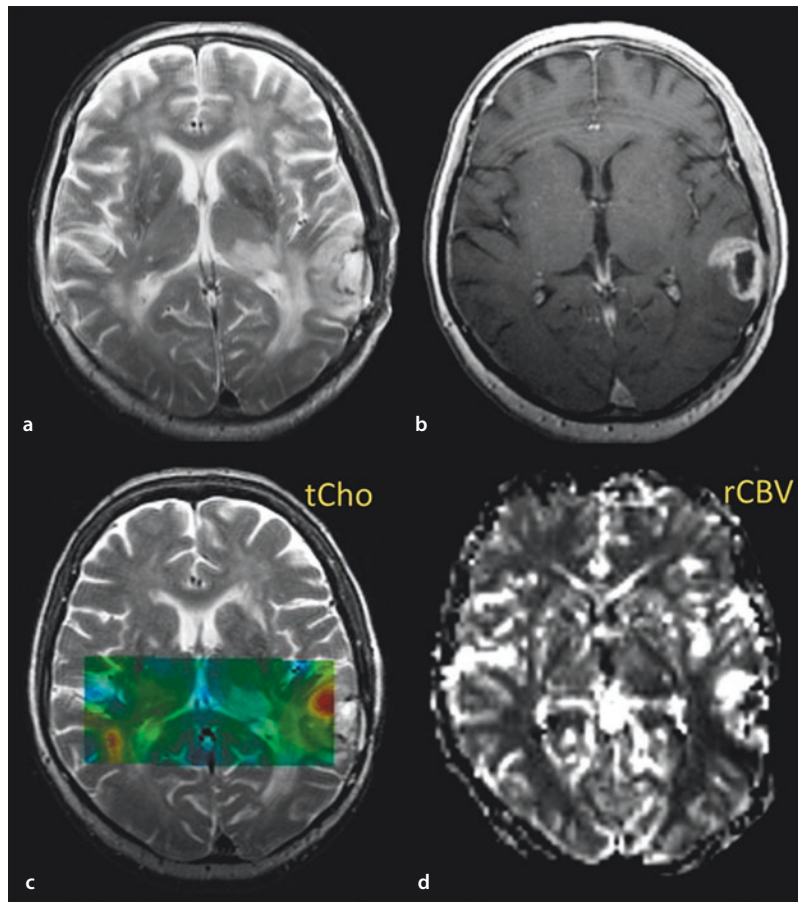
Planung stereotaktischer Tumorbiospie:

- Areale mit viel Lipidsignal – gleichbedeutend mit Nekrosen – vermeiden.
- Areale mit hoher Signalintensität des Cholins eignen sich besonders.

Tumordinfiltration: Anzeigt durch Erhöhung des Verhältnisses $t\text{Cho} / \text{NAA}$ auch in bildgebend normal erscheinendem Hirngewebe; kann z. B. zur Bestimmung des Bestrahlungsfeldes berücksichtigt werden.

Therapiemonitoring: Eingeschränkte Aussagekraft der Spektroskopie unter Therapie (operationsbedingte Artefakte, unzureichendes vitales Tumorgewebe wegen therapiebedingter Nekrosen usw.) beachten!

■ **Abb. 2.10 a–d** Patient mit bifokalem Gliom in Thalamus und Temporallappen, letzteres wurde reseziert und wegen der Diagnose Glioblastom anschließend mit Radiochemotherapie behandelt. In der 3-Monats-Kontrolle fand sich um den Defekt (a) eine erneute KM-Anreicherung (b) mit Verdacht auf Pseudoprogression. Die Intensitätskarte des Cholinsignals zeigte eine fokale Erhöhung des Gesamtcholins (tCho, c) am vorderen Resektionsrand, an selbiger Stelle war in der Perfusionskarte (d) das rCBV deutlich erhöht. Wegen des hierauf gestellten Verdachts eines frühen Glioblastomrezidivs wurde erneut reseziert und es bestätigte sich der Rezidivtumor



- Therapiebedingte reaktive Gliaaktivierungen können zu vorübergehendem Cholinanstieg führen.
- Bleibende tCho-Erhöhung ist ein relativ zuverlässiger Marker eines Tumorprogresses.

Ergebnisse erheblich, indem sie patientenbezogenen Schwellenwerte bzw. Auswertelgorithmen anpassen, um die zu erwartenden Resultate zu erzielen. Eine unkritische Anwendung, begünstigt durch automatisierte Programme, birgt die Gefahr, Fehlerquellen zu übersehen und damit dem Patienten zu schaden.

2.4 Funktionelle Bildgebung

- **Funktionelle Bildgebung in der präoperativen Tumordiagnostik dient vor allem der Darstellung primärer Hirnrindenfelder der Motorik und Sensorik, wichtiger Sprachregionen sowie ihrer jeweiligen axonalen Faserverbindungen.**

Die entsprechenden MR-Methoden und Auswerteprogramme visualisieren diese Hirnareale jedoch nur indirekt, wobei die entsprechenden Resultate von physikalischen, technischen und methodischen Faktoren abhängig sind. Aber auch Untersucher und Auswerter beeinflussen die

- Für das Diffusion-Tensor-Imaging (DTI), ▶ **Abschn. 2.4.2**) als auch für die funktionelle MRT sind die zugrunde liegenden MR-Sequenzen artefaktanfällig. Daher sollte deren Qualität immer vor Beginn der Analyse kontrolliert werden.

2.4.1 Funktionelle MRT (fMRT)

- Die fMRT kann funktionell aktive Hirnareale indirekt sichtbar machen. Der klinische Einsatz ist in der Hirntumorchirurgie zur präoperativen Risikoeinschätzung und Planung des operativen Zugangs wichtig, ersetzt aber niemals das intraoperative Monitoring.

Im Vordergrund steht präoperativ die Darstellung der primär-motorischen Areale und der Sprachareale, die es zu schonen gilt, um dem Patienten lebens einschränkende neurologische Defizite zu ersparen. Eine wichtige Indikation des Sprach-MRTs ist die Bestimmung der sprachdominanten Hemisphäre bei frontotemporalen oder insulären Gliomen insbesondere bei linkshändigen Patienten (Spreer et al. 2002).

➤ **Mittels fMRT wird nicht direkt die Hirnfunktion gemessen, sondern die durch neurovaskuläre Kopplung entstehenden zeitlichen Änderungen des Desoxyhämoglobin-(Desoxy-Hb-)Gehalts in der Mikrovaskulatur (Ogawa et al. 1990).**

Neuronale Aktivität führt durch erhöhten O_2 -Verbrauch initial zur kurzfristigen Zunahme des **Desoxy-Hb-Gehalts** in den angrenzenden Kapillaren und Venen. Dann erhöht sich mit einer Latenz von einigen Sekunden durch eine reaktive Vasodilation der Blutfluss um 10–40%, wobei die auslösenden Faktoren für diese Reaktion noch nicht vollständig bekannt sind. Durch diese sog. neurovaskuläre Kopplung kommt es zu einer Luxuserfusion, das heißt, der relative Sauerstoffgehalt des Blutes nimmt zu und der Desoxy-Hb-Gehalt fällt ab.

Desoxy-Hb hat paramagnetische Eigenschaften und verbiegt dadurch im übertragenen Sinne das lokale Magnetfeld um die Gefäße. Je höher der Gehalt an Desoxy-Hb, desto inhomogener das lokale perivaskuläre Magnetfeld. Die Zeitkonstante $T2^*$ beschreibt den durch solche lokalen Feldinhomogenitäten entstehenden Abfall des MR-Signals über die Zeit und ist damit ein indirektes Maß für den Desoxy-Hb-Gehalt im entsprechenden Voxel. Dieses vom Desoxy-Hb-Gehalt abhängige Signal wird **Blood Oxygenation Level-Dependent (BOLD) Contrast** genannt (Ogawa et al. 1990). Da nun der relative Desoxy-Hb-Gehalt durch die Luxuserfusion während neuronaler Aktivität abnimmt, werden auch die lokalen Feldinhomogenitäten weniger und die $T2^*$ -Zeit länger.

In zeitlich hochauflösenden $T2^*$ -gewichteten Sequenzen lassen sich somit Änderungen der neuronalen Aktivität im funktionell aktiven Hirngewebe messen. In der präoperativen Routine verwendet man vor allem das Blockdesign, bei dem sich Ruhephasen mit Aktivität abwechseln. Während der Messung im MR-Scanner führt der Patient dabei einfache Bewegungen durch oder ihm werden visuell einfache Sprachaufgaben präsentiert. Die mit den Aktivitätsphasen korrelierenden Änderungen des MR-Signals markieren die entsprechend aktiven Hirnareale, die durch aufwendige Programme identifiziert und bildlich dargestellt werden. Nach Bewegungskorrektur und Koregistrierung mit anatomischen 3D-Datensätzen lassen sich die als funktionell aktiv identifizierten Hirnareale in bildgestützte Navigationssysteme einspielen.

2.4.2 Fiber-Tracking oder Traktografie

Die Traktografie basiert auf der Diffusionsbildgebung (► Abschn. 2.2.2). Uneingeschränkte, das heißt isotrope Diffusion finden wir in der Hirnflüssigkeit, während im ungeordneten Zellhaufen die Diffusion in allen Raumrichtungen eingeschränkt wird. Die in einem Fasertrakt der weißen Hirnsubstanz parallel angeordneten Nervenfasern stellen vor allem senkrecht zu ihrer Verlaufsrichtung Diffusionsbarrieren dar. Dadurch wird die Diffusion entlang der Bahnen gerichtet. Diese Gerichtetheit, auch Anisotropie genannt, ist eine besondere Eigenschaft der weißen Hirnsubstanz.

➤ **Diffusion-Tensor-Imaging (DTI) ist eine Methode, die den Verlauf der wichtigen Fasertrakte aufzeigen kann (Le Bihan et al. 2001).**

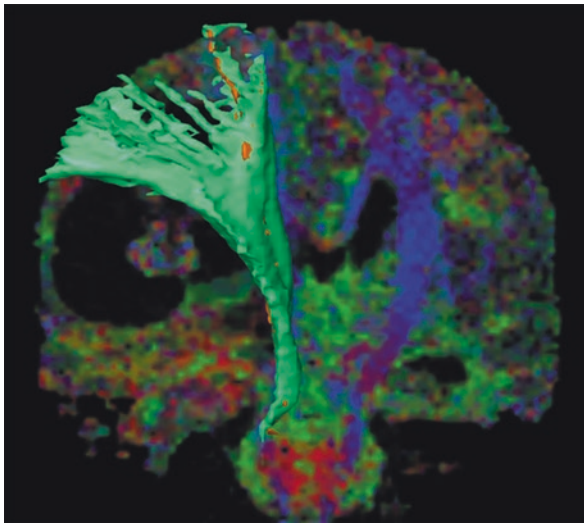
Der Tensor ist eine räumliche Matrix mit einem vom Scanner unabhängigen internen Koordinatensystem, dessen Diffusionskoeffizienten für jeden gemessenen Voxel die Richtung der Diffusion und die Diffusionslänge definieren.

Mit der Entwicklung der DTI trat die Frage auf, welche Struktur diese Anisotropie verursacht. Untersuchungen an Riesenaxonen des Flussneunauges und an Axonen des Hechtes haben gezeigt, dass die Axone wichtigstes Korrelat für diese Anisotropie sind und die Myelinisierung die Anisotropie nur bis zu einem gewissen Maß zusätzlich verstärkt (Beaulieu a. Allen 1994b). Bei der Hirnreifung nimmt die Anisotropie vor der Myelinisierung zu und wird durch die Verdichtung und parallele Organisation der Axone verstärkt (Partridge et al. 2004).

➤ **Das DTI hilft nicht nur die Areale mit starker Anisotropie zu erkennen, sondern auch die Hauptrichtung dieser Diffusion darzustellen, die mathematisch durch den größten Diffusionskoeffizienten definiert ist.**

Algorithmen, die dem Richtungsverlauf der größten Diffusionskoeffizienten folgen, rekonstruieren damit indirekt den Verlauf größerer Nervenfaserbündel (► Abb. 2.11). Diese Methode wird als **Traktografie** bezeichnet. Der zugehörige Rechenalgorithmus ist im übertragenen Sinn mit einer Wandschaft zu vergleichen, bei der man an jeder Abzweigung den am wenigsten von der bisherigen Richtung winkelabweichenden Weg nimmt. Bei der Traktografie wird der hinterlassene Weg nach linearer Interpolation in Form 3-dimensionaler Linien dargestellt.

Die Traktografie funktioniert nur mit dem anatomischen Vorwissen, wo der jeweilige Fasertrakt beginnt, das heißt, man braucht einen Startpunkt („seed point“), von dem aus die Bahnrekonstruktion beginnen soll. Zur Darstellung



■ **Abb. 2.11** Traktografie der Pyramidenbahn (grün) zur Operationsplanung bei einem Patienten mit einem Tumor in der lateralen Zentralregion. Dieser verlagert die Fasern der Pyramidenbahn deutlich nach medial, deren Integrität scheint aber insgesamt erhalten zu sein (kein Abbruch des „Tracking-Algorithmus“). Auf der koronaren „Direction-Encoded Color Map“ (richtungskodierten Farbkarte) im Bildhintergrund kann die Richtung der Faserverläufe abgelesen werden. Die Hauptrichtung der Wasserdiffusion (Richtung des größten Diffusionskoeffizienten) erhält je nach Verlauf eine andere Farbe: rot für rechts-links, blau für kranial-kaudal und grün für rostral-dorsal

der Pyramidenbahn setzt man den Saatpunkt z. B. in die Capsula interna oder in den Hirnschenkel und die Zielregion kann durch die oben erwähnten fMRT-Areale definiert werden.

In ► **Abschn. 10.3.2** wird die Traktografie in Kombination mit fMRT näher beschrieben.

Literatur

- Abe T, Mizobuchi Y, Nakajima K, Otomi Y, Irahara S, Obama Y, Majigsuren M, Khashbat D, Kageji T, Nagahiro S, Harada M (2015) Diagnosis of brain tumors using dynamic contrast-enhanced perfusion imaging with a short acquisition time. Springerplus 24;4: 88.
- Bähr O, Hattingen E, Rieger J, Steinbach JP (2011) Bevacizumab-induced tumor calcifications as a surrogate marker of outcome in patients with glioblastoma. Neuro Oncol 13: 1020–9.
- Blasel S, Jurcoane A, Franz K, Morawe G, Pellikan S, Hattingen E (2010) Elevated peritumoural rCBV values as a mean to differentiate metastases from high-grade gliomas. Acta Neurochir (Wien) 152:1893–9.
- Beaulieu C, Allen PS (1994a) Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. Magn Reson Med 1994;31: 394–400.
- Beaulieu C, Allen PS (1994b) Water diffusion in the giant axon of the squid: implications for diffusion-weighted MRI of the nervous system. Magn Reson Med 32: 579–83.
- Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ (2008) Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. Lancet Oncol 9: 453–61.
- Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D (2002) Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. Radiology 223: 11–29.
- Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ et al. (2012) 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. Nat Med 18: 624–9.
- 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 32: 1301–6.
- Hattingen E, Lanfermann H, Quick J, Franz K, Zanella FE, Pilatus U (2009) ^1H MR spectroscopic imaging with short and long echo time to discriminate glycine in glial tumours. MAGMA 22: 33–41.
- Hattingen E, Raab P, Franz K, Lanfermann H, Setzer M, Gerlach R, Zanella FE, Pilatus U (2008) Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. Neuroradiology 50: 759–67.
- Herminghaus S, Pilatus U, Möller-Hartmann W, Raab P, Lanfermann H, Schlote W, Zanella FE (2002) Increased choline levels coincide with enhanced proliferative activity of human neuroepithelial brain tumors. NMR Biomed 15: 385–92.
- 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.
- Jansen JF, Backes WH, Nicolay K, Kooi ME (2006) ^1H MR spectroscopy of the brain: absolute quantification of metabolites. Radiology 240: 318–32. Review.
- Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H (2001) Diffusion tensor imaging: concepts and applications. J Magn Reson Imaging 13: 534–46. Review.
- Le Bihan DL, Breton E, Lallemand D et al. (1986) MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology 161: 401–7.
- Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW et al. (2004) Glioma tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas [corrected]. AJNR Am J Neuroradiol 25: 214–21. Erratum in: AJNR Am J Neuroradiol 25: B1.
- Liao W, Liu Y, Wang X, Jiang X, Tang B, Fang J, Chen C, Hu Z (2009) Differentiation of primary central nervous system lymphoma and high-grade glioma with dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion magnetic resonance imaging. Acta Radiol 50: 217–25.
- 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 USA 102: 5524–9.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci USA 87: 9868–72.
- Owen CM, Linskey ME (2009) Frame-based stereotaxy in a frameless era: current capabilities, relative role, and the positive- and negative predictive values of blood through the needle. J Neurooncol 93(1): 139–49.
- Partridge SC, Mukherjee P, Henry RG, Miller SP, Berman JI, Jin H, Lu Y, Glenn OA, Ferriero DM, Barkovich AJ, Vigneron DB (2004) Diffusion tensor imaging: serial quantitation of white matter tract maturity in premature newborns. Neuroimage 22: 1302–14.
- Peters S, Knöß N, Wodarg F, Cnyrim C, Jansen O (2012) Glioblastomas vs. lymphomas: more diagnostic certainty by using susceptibility-weighted imaging (SWI). Röfo 184: 713–8.
- Pope WB, Sayre J, Perlina A, Villablanca JP, Mischel PS, Cloughesy TF (2005) MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas. AJNR Am J Neuroradiol 26: 2466–74.

- Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ (2002) How often are non-enhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 59: 947–9.
- Senft C, Hattingen E, Pilatus U, Franz K, Schänzer A, Lanfermann H, Seifert V, Gasser T (2009) Diagnostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in the noninvasive grading of solid gliomas: comparison of maximum and mean choline values. *Neurosurgery* 65: 908–13.
- Server A, Orheim TE, Graff BA, Josefsen R, Kumar T, Nakstad PH (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: 319–30.
- 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.
- Spreer J, Arnold S, Quiske A et al. (2002) Determination of hemisphere dominance for language: comparison of frontal and temporal fMRI activation with intracarotid amytal testing. *Neuroradiology* 44: 467–474.
- Stadlbauer A, Buchfelder M, Doelken MT, Hammen T, Ganslandt O (2011) Magnetic resonance spectroscopic imaging for visualization of the infiltration zone of glioma. *Cent Eur Neurosurg* 72: 63–9.
- Stejskal EO, Tanner JE. (1965) Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time dependent field gradient. *J Chem Phys* 42: 288–92.
- Thomas AA, Arevalo-Perez J, Kaley T, Lyo J, Peck KK, Shi W, Zhang Z, Young RJ (2015) Dynamic contrast enhanced T1 MRI perfusion differentiates pseudoprogression from recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 125(1): 183–90.
- Tofts PS, Brix G, Buckley DL et al. (1999) Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 10: 223–32.
- Tomura N, Narita K, Izumi J, Suzuki A, Anbai A, Otani T, Sakuma I, Takahashi S, Mizoi K, Watarai J (2006) Diffusion changes in a tumor and peritumoral tissue after stereotactic irradiation for brain tumors: possible prediction of treatment response. *J Comput Assist Tomogr* 30: 496–500.
- van Westen D, Lätt J, Englund E et al. (2006) Tumor extension in high-grade gliomas assessed with diffusion magnetic resonance imaging: values and lesion-to-brain ratios of apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy. *Acta Radiol* 47: 311–9.
- Warmuth-Metz M, Gnekow AK, Muller H, Solymosi L (2004) Differential diagnosis of suprasellar tumors in children. *Klin Padiatr* 216: 323–30.
- Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al. (2010) Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 28: 1963–72.
- White ML, Zhang Y, Kirby P, Ryken TC (2005) Can tumor contrast enhancement be used as a criterion for differentiating tumor grades of oligodendrogliomas? *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 784–90.
- Zhang N, Zhang L, Qiu B, Meng L, Wang X, Hou BL (2012) Correlation of volume transfer coefficient K_{trans} with histopathologic grades of gliomas. *J Magn Reson Imaging* 36: 355–63.

Gliomchirurgie

Simon, M. (Hrsg.)

2018, XVII, 375 S. 155 Abb., 102 Abb. in Farbe. Book +
eBook., Hardcover

ISBN: 978-3-662-48693-1