

Aus dem Institut für Radiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. U. Mödder

Zweitauswertung der ALA-Glioblastomstudie
„Wie wirken sich Veränderungen des perifokalen Ödems auf die
Prognose von Glioblastomen aus?“

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine-Universität
Düsseldorf

Philipp Lux

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: PD Dr. Turowski
Korreferent: apl. Prof. Dr. Sabel

Meiner Katrin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
1.1 Arbeitsziel	2
1.2 Arbeitshypothesen	3
1.3 Das Glioblastom	4
1.3.1 Genese	4
1.3.2 Klinische Symptomatik	4
1.3.3 Therapie	5
1.3.4 Darstellung in der MRT	5
2. Methodik	7
2.1 Die ALA-Studie	7
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	7
2.1.2 Therapie	8
2.1.3 Diagnostik	9
2.2 Volumetrie	10
2.3 Arbeitstechniken	11
3. Ergebnisse	15
3.1 Überlebenszeit-Analyse	15
3.2 Median und Mittelwert	19
3.3 Regressions-Analyse	20
4. Diskussion	24
4.1 Das perifokale Ödem	25
4.1.1 Differenzierung zwischen vasogenem Ödem und Tumor	26
4.1.2 Pathologie und Prognose des Ödems	27
4.1.3 Therapie des perifokalen Ödems	28
4.2 Pseudoprogession und Strahlennekrose	29
4.3 Prognosefaktoren	30
4.4 Schlussfolgerung und Zusammenfassung	33
5. Glossar	35
6. Literatur	37

1. Einleitung

Trotz der erheblichen Fortschritte, die in den letzten Jahren in der Therapie von bösartigen Tumoren gemacht wurden, gibt es weiterhin Krebsarten und -lokalisationen, die mit einer sehr schlechten Prognose einhergehen und für die nach wie vor keine Möglichkeit gefunden wurde diese wesentlich zu verbessern. Dies gilt auch und gerade für das Glioblastom, für das vor etwa 20 Jahren (1986) eine durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung von 9 Monaten bestand¹. Im Verlauf der medizinischen Entwicklung hat sich diese nur sehr unwesentlich verlängert. Man geht heutzutage immer noch von einer medianen Überlebenszeit von weniger als einem Jahr aus, wobei selbst im günstigsten Fall (junge Patienten, vollständige chirurgische Entfernung, Strahlen- und Chemotherapie) der Tod meist innerhalb von 2 Jahren eintritt².

1.1 Arbeitsziel

Gegenstand der Arbeit ist es, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Dynamik der perifokalen T2-Signalsteigerung (die hier zunächst als Ödem bezeichnet wird) im perioperativen Intervall und der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs zu ziehen. Hintergrund ist die Suche nach einem Prognosefaktor, der in der Lage ist therapeutische Maßnahmen frühzeitig zu beeinflussen.

Zu diesem Zweck werden die Zeiten bis zum Auftreten des Rezidivs bzw. des bildmorphologisch in T1-gewichteten kontrastgestützten Magnetresonanztomographien nachweisbaren Tumorprogresses in Relation zu den Veränderungen der perifokalen (peritumoralen) Signalsteigerung in T2-gewichteten Bildern gesetzt.

1.2 Arbeitshypothesen

Es werden folgende Hypothesen aufgestellt:

- Ein postoperativ verkleinertes Ödem ist ein Indikator einer längeren Progressfreiheit.
- Bei stärkerer Ödemreduktion besteht eine dementsprechend längere Progressfreiheit.

1.3 Das Glioblastom

Bei dem Glioblastom bzw. dem Glioblastoma multiforme handelt es sich um einen primären, hirneigenen Tumor. Primären Hirntumoren liegen dementsprechend im Gehirn vorkommenden Zelltypen zugrunde. Dazu zählen beispielsweise Astrozyten, Mikrogliazyten, Nervenzellen oder Neuroblasten, Schwann-Zellen, Melanozyten, Hypophysenzellen, Endothelzellen und Keimzellen.

Das Glioblastom geht von erstgenannten Astrozyten aus und weist einen WHO-Grad von IV auf³. In dieser Klassifikation werden nach dem Grad der Differenzierung und dem Ausmaß der Anaplasie, also des Überganges höher differenzierter in niedriger differenzierte Zellen, die biologisch am wenigsten aggressiven Tumoren als Grad I und die aggressivsten als Grad IV eingestuft. Weitere von Astrozyten ausgehende Tumoren sind beispielsweise das anaplastische Astrozytom (WHO-Grad III) und das Astrozytom (Grad II). Das Glioblastom ist nach den Hirnmetastasen der zweithäufigste maligne intrakranielle (also innerhalb des knöchernen Schädels gelegene) Tumor, jedoch der häufigste hirneigene Tumor. Das maligne Wachstum dieses Tumors ist durch eine hohe Proliferationsrate mit schneller und infiltrativer Tumorausbreitung charakterisiert. Demnach werden benachbarte Strukturen nicht verdrängt, sondern durch das Tumorstadium zerstört. Der Tumor weist eine Inzidenz von 3/100000 pro Jahr auf⁴, tritt meist zwischen dem 40. und dem 60. Lebensjahr auf und findet sich bei Männern etwa 1,6-mal häufiger als bei Frauen⁵. Somit gilt er als die 4. häufigste krebisbedingte Todesursache im mittleren Lebensalter⁶. Zu finden ist dieser Tumor vermehrt im Bereich des Frontal- (Stirn-), Parietal- (Scheitel-) und des Temporal-

(Schläfen-) Lappens. Nur äußerst selten findet man den Tumor im Bereich des Kleinhirns und des Hirnstamms, also infratentoriell. Eine Tumorausbreitung über den Liquor, im Sinne von beispielsweise spinalen Abtropfmetastasen, findet sich bei lediglich zwei Prozent der Patienten⁷.

1.3.1 Genese

Zur Genese dieser Tumoren ist bislang wenig bekannt, bei Patienten mit Glioblastoma multiforme konnten allerdings einige Onkogene bzw. fehlende Tumorsuppressorgene identifiziert werden. Bei Onkogenen handelt es sich um Gene die für Proteine kodieren, die direkt die Bildung von neoplastischen Formationen anregen und das Tumorwachstum unterstützen. Tumorsuppressorgene sind demgegenüber normale Gene, die sich bei den meisten Menschen finden. Diese kodieren für Proteine, die das Wachstum von normalem Gewebe kontrollieren und dieses vor neoplastischem Wachstum schützen. So findet sich beispielsweise ein abnormales p53-Tumorsuppressorgen bei 40% der Patienten mit GBM⁸. Lediglich bei Patienten mit Neurofibromatose scheint ein mit der Krankheit verbundenes gehäuftes Auftreten von Hirntumoren durch eine chromosomale Störung verursacht zu sein. Hier handelt es sich allerdings für gewöhnlich um niedriggradige Astrozytome und Optikusgliome. Auch ein Zusammenhang zwischen chemischen Noxen oder Virusinfektionen ist bisher nicht nachgewiesen.

1.3.2 Klinische Symptomatik

Die Ausbreitung des Tumors und die rasche Entstehung eines zum Teil massiven perifokalen (um den eigentlichen Tumor gelegenen) Ödems können sowohl zu generalisierten als auch zu fokalen Symptomen führen.

Die generalisierten Symptome entstehen im Wesentlichen durch den gesteigerten Hirndruck, der sowohl durch das Tumorwachstum als auch durch das entstehende Ödem ausgelöst wird. Zu den generalisierten Symptomen zählen Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, sowie Veränderungen der Persönlichkeit und Verlangsamung von psychomotorischen Funktionen.

Bei den fokalen Symptomen stehen je nach Lokalisation Krampfanfälle, schlaffe oder spastische Paresen (Lähmungen) und sensorische Ausfälle im Vordergrund⁹.

Außerdem finden sich Veränderungen der Persönlichkeit bis hin zu aggressivem Verhalten, Störungen des Blickfeldes, akustische Halluzinationen und Sprachstörungen.

1.3.3 Therapie

Heutzutage gilt als Standardtherapie bei malignen Gliomen die maximale chirurgische Resektion in Kombination mit der Involved-Field-Radiotherapie und dem Chemotherapeutikum Temozolamid, das in mehreren Zyklen verabreicht wird¹⁰. Die Involved-Field-Radiotherapie (auch Limited-Field-RT) bei der, im Gegensatz zu dem früheren Verfahren der Ganzhirnbestrahlung, nur die besonders gefährdeten Hirnabschnitte bestrahlt werden, hat sich in zahlreichen Studien als Therapiestandart durchgesetzt¹¹. Aktueller Gegenstand der Forschung ist zudem eine Kombination von Temozolamid und dem antiangiogenetisch-wirksamen Bevacizumab¹². Zur Optimierung der chirurgischen Resektion werden heute Verfahren wie die fluoreszenz-gestützte Resektion eingesetzt, welche die Radikalität der Operation und damit auch die progressionsfreie Überlebenszeit verbessern können¹³.

1.3.4 Darstellung in der MRT

An dieser Stelle soll zum besseren Verständnis die Bildmorphologie des Glioblastoms genauer betrachtet werden. Hierfür sind zunächst T1-gewichtete Bilder vor und nach Kontrastmittelapplikation von Interesse. Die T1-gewichteten Bilder dienen vor allem zur Quantifizierung der soliden und kontrastmittelanreichernden Tumoranteile. Diese zeigen in den meisten Fällen eine ring- oder girlandenförmige Kontrastmittelaufnahme (Abb. 1).

Abb. 1:

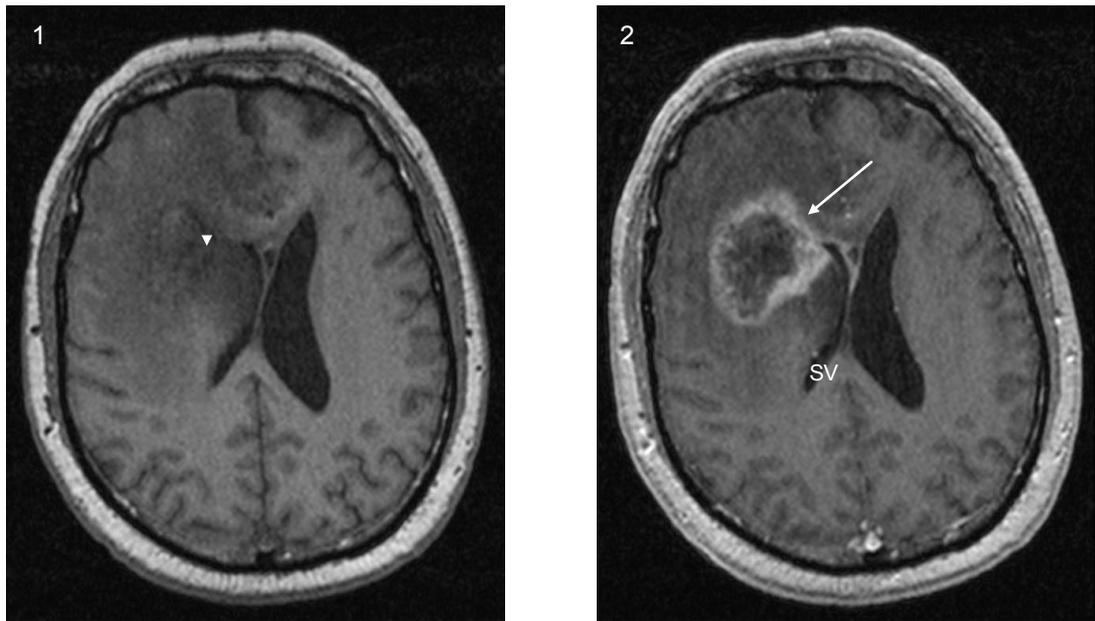


Abb. 1 zeigt T1-gewichtete Bilder in axialer Schichtführung vor (Bild 1) und nach (Bild 2) intravenöser Applikation von Gadolinium-DTPA. Diese zeigen ein rechtsfrontales Glioblastom, das nach Kontrastmittelapplikation ein kräftiges ringförmiges Enhancement (Pfeil) zeigt und die Cella Media des rechten Seitenventrikels (SV) komprimiert und verdrängt. Im nativen Bild (1) stellt sich der Tumor hypointens dar. Die stark hypointensen Anteile innerhalb des Tumors entsprechen fokalen Nekrosen (Pfeilspitze).

Die Kontrastmittelaufnahme der Tumoren geht dabei auf eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke zurück. Diese führt zu einer Öffnung der interendothelialen Verbindungen und der Gap junctions, sowie einer erhöhten Anzahl pinozytischer Vesikel in den Kapillaren dieser Tumoren¹⁴.

Für die vorliegende Arbeit sind insbesondere die Veränderungen in den T2-gewichteten Bildern von Bedeutung, auf die deshalb in der Diskussion dezidiert eingegangen wird.

2. Methodik

2.1 Die ALA-Studie

Die in der vorliegenden Arbeit verwandten Daten gehen auf 102 Patienten der Studie „Fluoreszenzgestützte Resektion maligner Gliome mit 5-Aminolävulinsäure vs. konventionelle Resektion“ zurück. Dieser wurden sie, beginnend beim ersten eingeschlossenen Patienten, sequentiell entnommen. Das Durchschnittsalter der analysierten Patienten betrug 57 Jahre, wobei der jüngste eingeschlossene Patient bei Diagnosestellung 24 Jahre- und der älteste 72 Jahre alt war.

Ziel dieser Studie war es darzulegen, wie exakt sich der kontrastmittelaufnehmende Tumor in der chirurgischen Primärbehandlung entfernen lässt und welchen klinischen Nutzen der Einsatz dieser Methode hat.

Es handelt sich bei der ALA-Studie um eine zweiarmige, kontrollierte, multizentrische prospektive, gruppensequentielle und randomisierte klinische Prüfung eines intraoperativen diagnostischen Verfahrens (Phase III-Studie). Tatsächlich wurde eine statistische Auswertung der eingeschlossenen Patienten zuzüglich einer Dropout-Rate, die die nicht operierten Patienten, die Patienten ohne radiologischen Anfangsbefund sowie die Patienten ohne histologischen Nachweis auf ein malignes Gliom basierend auf intraoperativ entnommenem Gewebe beinhaltet, vorgenommen. Für die Patientenauswahl wurden in diesem Rahmen Ein- und Ausschlusskriterien formuliert.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien zählen der radiologische Verdacht auf ein unilokuläres malignes Gliom mit deutlich ring- oder girlandenförmigen kontrastmittelaufnehmenden Tumorstrukturen und einem zentralen Bereich verminderter Intensität im MRT (zentrale Nekrose). Zur Aussonderung von sekundären Glioblastomen wurde ein signifikanter, nicht kontrastmittelaufnehmender Tumoranteil ausgeschlossen.

Der kontrastmittelaufnehmende Tumoranteil soll aufgrund seiner Lokalisation bei geplanter Radikalität komplett resezierbar sein, des Weiteren soll es sich um eine Erstoperation des Tumors ohne andere spezifische Vorbehandlung handeln. Der

Karnofsky-Score sollte größer oder gleich 70% sein, eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten nach Aufklärung musste vorliegen und das Lebensalter des Patienten sollte zwischen 18 und 72 Jahren liegen.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit Tumorlokulation in der Mittellinie, den Basalganglien, dem Kleinhirn oder dem Hirnstamm. Das Vorliegen von mehr als einem kontrastmittelaufnehmenden Herd ohne Beziehung zum Primärtumor, bzw. extrazerebrale Metastasen, Patienten mit Porphyrie oder Überempfindlichkeit gegenüber Porphyrinen, Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin größer 2,0 mg/dl), Patienten mit Leberinsuffizienz (Billirubin größer 3 mg/dl, Quickwert kleiner 60%, gamma-GT größer 100 U/l), das Vorliegen von anderen Malignomen außer Basaliomen, eine bestehende oder geplante Schwangerschaft oder Stillzeit bzw. keine ausreichende Kontrazeption und die gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie bzw. die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor Randomisierung stellten ebenfalls Ausschlusskriterien dar.

2.1.2 Therapie

Für alle in die Studie nach den obengenannten Kriterien eingeschlossenen Patienten wurde eine verbindliche Begleittherapie festgelegt. Diese Begleittherapie beinhaltet zunächst für mindestens zwei Tage eine Therapie mit 3x4 mg Dexamethason zur Prophylaxe eines postoperativen Hirnödems. Bei Bedarf konnte die Cortisongabe sowohl intra- als auch postoperativ fortgeführt bzw. gesteigert werden. Die Standardödembehandlung der Hirntumoren erfolgt mittels Gabe von Glukokortikoiden (z.B. Dexamethason, Prednisolon). Die Gabe und Dosierung der Glukokortikoide wurde in Dokumentationsbögen erfasst und die postoperative Steroidtherapie nach dem Ermessen der behandelnden Neurochirurgen ausgeschlichen oder fortgeführt. Bis zur frühen postoperativen MRT-Untersuchung (innerhalb von 72 Stunden nach der OP) sollte Dexamethason in einer Dosierung von 3x4 mg pro Tag appliziert werden. Bezüglich der Begleitmedikation und der Ernährung bestand keinerlei Einschränkung. Aufgrund der Gefahr möglicher phototoxischer Reaktionen sollte jedoch auf die gleichzeitige Anwendung anderer phototoxischer Substanzen (bestimmte Antibiotika sowie bestimmte Neuroleptika) verzichtet werden.

Die intraoperative Radiochirurgie und Radiotherapie wurde, um das Untersuchungsergebnis nicht durch einen unkalkulierbaren Bias zu verfälschen, für

alle Studienteilnehmer ausgeschlossen. In verschiedenen Studien konnte kein eindeutiger Vorteil der intraoperativen Radiotherapie nachgewiesen werden.

Auch alle weiteren intraoperativen diagnostischen Maßnahmen (Sonographie, Neuronavigation, MRT, neuropathologische Überwachung der Resektionsränder), sofern sie zur Tumorrandbestimmung eingesetzt werden, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Zum Zwecke der primären Tumorlokalisation wurden die Sonographie und die Neuronavigation zugelassen.

In der Folgetherapie gehört bisher die postoperative Radiotherapie zum Standard, diese sollte auch in diesem Fall durchgeführt werden, da sie die mediane Überlebenszeit von 4-5 Monaten bei alleiniger Operation auf 8-9 Monate steigert. Dabei sollte im Regelfall eine Herddosis von 60 Gy angestrebt werden, mit einer Aufsättigung des peritumoralen Feldes mit ca. 20 Gy. Die Bestrahlung erfolgte innerhalb von 14 Tagen postoperativ.

Da die zusätzliche Chemotherapie nur zu einer mäßigen Verlängerung der Überlebenszeit auf ca. 12 Monate bei WHO Grad IV Tumoren führte und da im wesentlichen auch nur Patienten mit prognostisch günstigen Parametern von der Chemotherapie profitieren, sollte diese auf derartige Fälle begrenzt werden. Im Regelfall sollte bis zum Auftreten von Rezidiven keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.

Traten Rezidive auf, so wurde den einzelnen Studienzentren die Entscheidung für die weitere Therapie freigestellt. Unter keinen Umständen durfte jedoch eine Zweitoperation mittels ALS-induzierter Fluoreszenz durchgeführt werden.

2.1.3 Diagnostik

Zur Erfassung der therapeutischen Effektivität in der genannten Studie wurde eine MRT-Diagnostik durchgeführt. Hierfür wurden eine technische Spezifikation sowie standardisierte Messsequenzen festgelegt. Bei dem Gerät sollte es sich um einen Kernspintumograph 1,5 Tesla mit Kopfspule handeln. Die geforderten Scanparameter beinhalteten eine T2-Gewichtung (512x512 {FOV}), eine T1-Gewichtung (256x256 {FOV}) sowie eine Schichtdicke von 5mm und ein Gap von 1mm (20%). Die Schichtführung sollte Axial-, Coronar- und Sagittalschnitte beinhalten. Im Falle der Axialschnitte wurde eine Angulierung durch die untere Grenze des Genu corporis callosi und des Rostrum corporis callosi definiert. Die Coronar- und Sagittalschnitte sollten ohne Angulierung vorgenommen werden. An

Kontrastmittel sollten 0,2 ml/kg Körpergewicht (0,1 mmol) Gadolinium-DTPA unmittelbar vor Beginn der Mess-Sequenz intravenös appliziert werden. Des Weiteren sollten jeder Film 20 Aufnahmen enthalten, um eine bessere Vergleichbarkeit der Aufnahmen zu erreichen.

Die Tumorummetrie erfolgte neuroradiologisch anhand der eingesehenen MRT-Aufnahmen. Basis der Tumorummetrie ist die Ermittlung von Rotationsellipsoiden aus den maximalen Tumordurchmessern in drei Dimensionen bei kompakten, annähernd kugeligen Tumoren. Bei schalenförmigen Tumoren oder Tumoresten musste das ermittelte Volumen des zentralen Resektionsdefektes von dem durch die äußeren Tumorgrenzen festgelegten Raum subtrahiert werden. Bei kompliziert konfigurierten Tumorummina musste das Volumen gegebenenfalls segmentiert und die Summe der Einzelvolumina ermittelt werden. Die so ermittelten Volumina wurden in cm^3 angegeben.

2.2 Volumetrie

Zur Volumetrie von intracraniellen Prozessen existieren unterschiedliche Messmethoden. Da wäre zum einen die computergestützte Volumetrie, die auf der schichtweisen Planimetrie des Zielvolumens basiert. Für dieses Verfahren muss die gesamte Ausdehnung des Prozesses in allen Schichten manuell umfahren werden. Vorteilhaft ist dabei die genaue Erfassung unregelmäßiger Konturen. Nachteile dieser Methode sind der hohe (Zeit-)Aufwand, die erhöhte Fehleranfälligkeit bei schlecht zu definierenden Tumorgrenzen sowie der Tatsache, dass die Bilddaten in digitaler Form vorliegen müssen, was insbesondere bei Verlaufsuntersuchungen nicht immer möglich ist¹⁵. Aus diesem Grunde wurde in der Vergangenheit diese sehr zeitaufwendige Methode mit vereinfachten Methoden verglichen¹⁶, um eine möglichst gleichwertige Methode zu der computergestützten Auswertung zu entwickeln.

Als überlegen stellte sich dabei eine Methode heraus, die auf der Hypothese basiert, dass sich ein fokaler Prozess sehr gut mit einem Ellipsoid annähern lässt (im Gegensatz zur Arbeit von Franke, der zunächst von einer Kugelform ausgegangen war¹⁶). Zur Volumenbestimmung eines solchen Ellipsoids ist lediglich die maximale (Tumor-) Ausdehnung in allen drei Raumrichtungen (Breite, Höhe, Länge) erforderlich, so dass bereits die Festlegung von sechs Punkten ausreichend zur Volumenbestimmung ist¹⁷. Die Berechnung erfolgt dementsprechend unter Verwendung folgender Formel:

$$V = 4/3\pi X/2 \times Y/2 \times Z/2 \quad \text{bzw.}$$

$$V = \pi/6 X \times Y \times Z$$

Zwar konnte in Folgearbeiten eine sehr hohe Korrelation zwischen beiden Methoden nachgewiesen werden¹⁸, es stellte sich allerdings heraus, dass die vereinfachte Methode mittels Ellipsoid zu einer diskreten Überschätzung des Tumolvolumens im Vergleich zur computergestützten Volumetrie führte. Dies lässt sich in der oben genannten Formel berücksichtigen, indem man π auf exakt 3 abrundet, so dass sich als vereinfachte Formel

$$V \approx 1/2 \times X \times Y \times Z$$

ergibt.

2.3 Arbeitstechniken

Dieses vereinfachte Verfahren wird auch in der vorliegenden Arbeit zur Ermittlung der Ödemvolumina eingesetzt, es werden wie oben beschrieben, Rotationsellipsoide bezogen auf die Ödemausdehnung ermittelt. Sollte das Ödem dabei den Tumor sichelförmig oder in seiner Gesamtheit umgeben, so wird im präoperativen Fall das Tumolvolumen von dem zunächst ermittelten Gesamtödenvolumen subtrahiert. Bei der postoperativen Bildgebung wird mit dem, durch die Resektion entstandenen, Defekt in gleicher Weise verfahren.

Die Volumina werden mittels DICOM-Bildprogramm (HIPAX-viewer) zunächst in den drei erforderlichen Ebenen vermessen. Also medio-lateral (x), rostro-occipital (y) und cranio-caudal (z), wobei immer die maximal Ausdehnung jeder Raumebene berücksichtigt wird. Abweichend von der Tumervolumetrie im Rahmen der ALA-Studie werden ausschließlich die Axialschnitte zur Auswertung herangezogen, da gemäß Studienprotokoll T2-gewichtete Aufnahmen nur in axialer Schichtführung gefordert waren und entsprechend auch nur in Einzelfällen zusätzliche Aufnahmen in anderer Schichtführung verfügbar sind. Da in dieser Ebene aber nur der horizontale und der rostro-occipitale Durchmesser direkt ermittelt werden können (Abb. 2), wird der vertikale Durchmesser rechnerisch durch Identifikation des am weitesten kranial und des am weitesten kaudal gelegenen Ödemanteils ermittelt

(Abb. 3), das heißt durch Addition der dazwischen liegenden Schichten und ihrer jeweiligen Schichtdicken (Abb. 4).

Abb. 2:

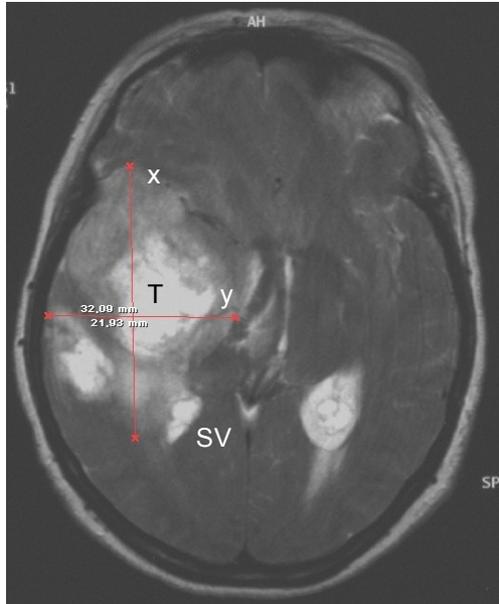


Abb. 1 zeigt das T2-gewichtete Bild in axialer Schichtführung einer hyperintensen Formation rechts temporo-parietal (T) mit resultierender Mittellinienverlagerung und Kompression des Hinterhorns des Seitenventrikels (SV). Vermessen wurde hier die medio-laterale (x) und die rostro-occipitale Ausdehnung (y).

Abb.3:

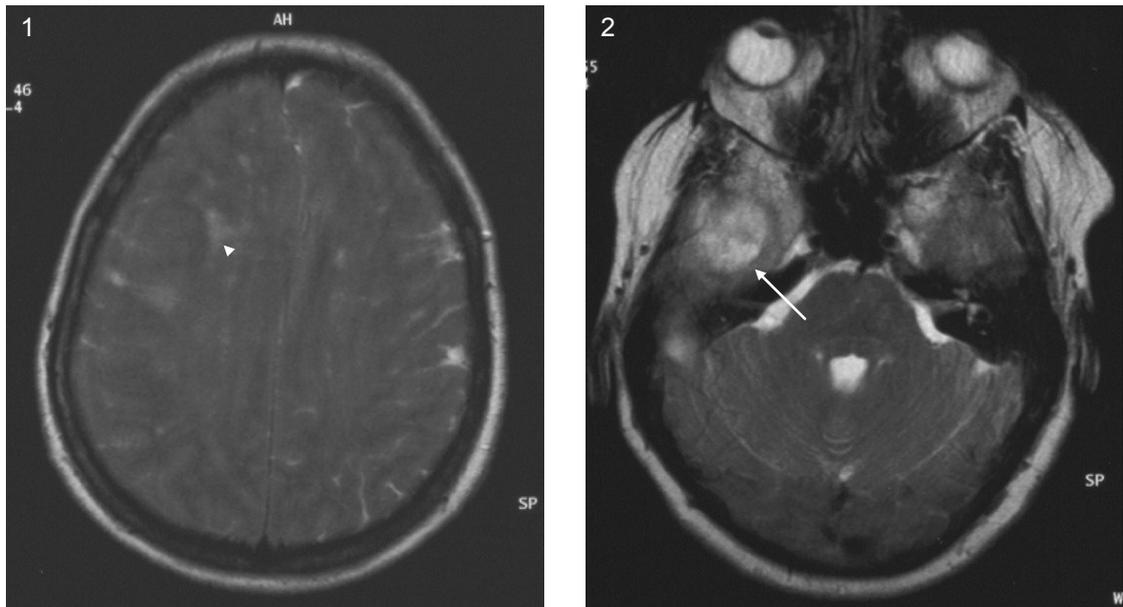
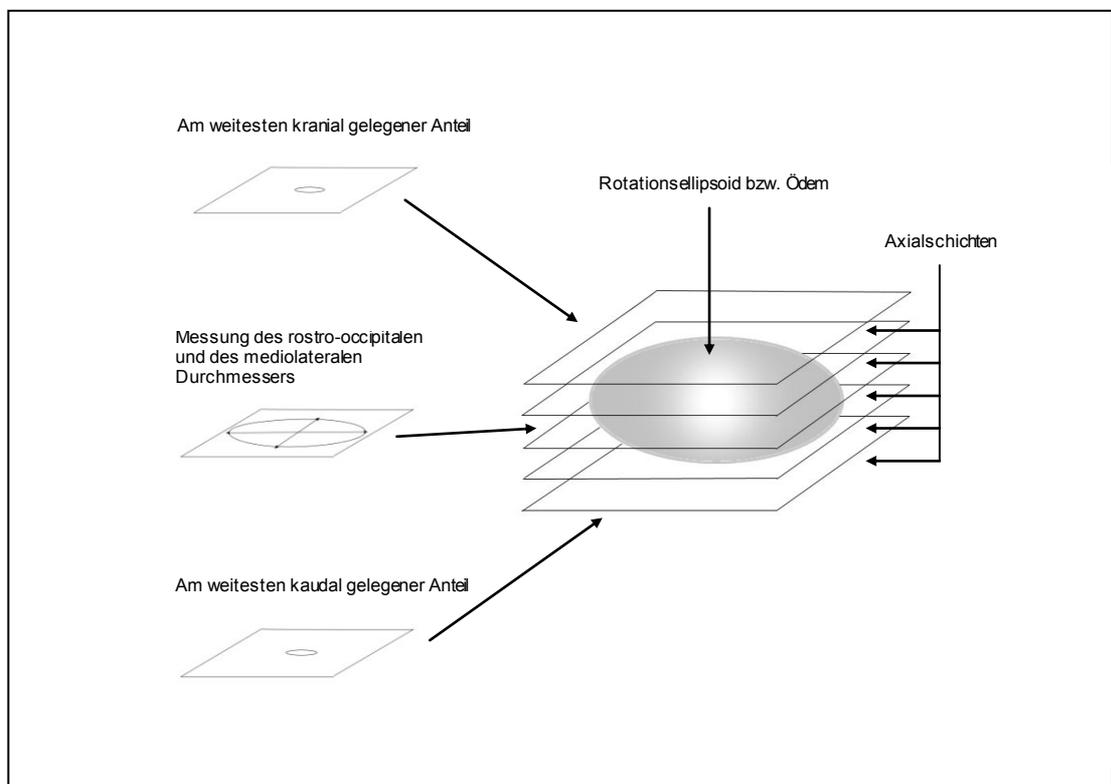


Abb. 2 zeigt axiale T2-gewichteten Bilder der obersten (1) und der untersten Schicht der Signalsteigerung. In Bild 1 findet sich eine fleckförmige Signalsteigerungen im frontalen Marklager (Pfeilspitze). Bild 2 zeigt eine deutliche Signalsteigerung des re. Temporalpols (Pfeil).

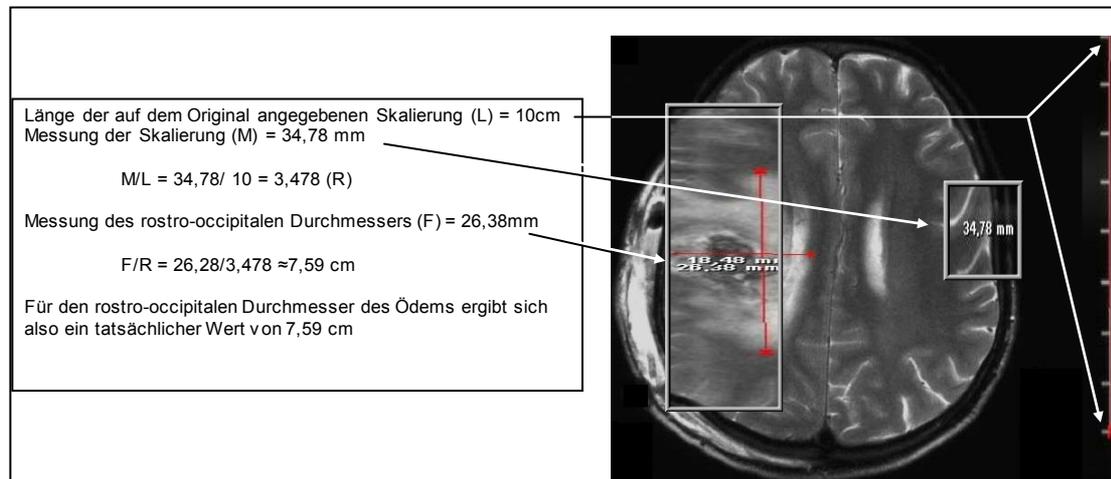
Abb. 4:



Gleiches gilt natürlich für die Vertikalvermessung der Operationsdefekte.

Da das Bildprogramm nicht kalibrierbar ist, muss mittels Vermessung der Längenangabe auf dem jeweiligen Bild (meist 10 cm) der tatsächliche Wert durch Division ermittelt werden (siehe Abb. 5).

Abb. 5:



Nun werden zum Zwecke der Dokumentation die Messungen mittels „print screen“-Funktion ab fotografiert und mittels Bildbearbeitungsprogramm aufgerufen und gespeichert. Für jeden anonymisierten Patienten wird ein Ordner angelegt, in dem die jeweiligen Daten bezogen auf den Zeitpunkt der Bildgebung gespeichert werden. Die erhobenen Daten werden zum Vergleich in Tabellen erfasst. Dokumentiert wird die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs und die Veränderung des perifokalen Ödems bezogen auf das prä- und das postoperative Ausmaß. Die statistische Analyse erfolgt unter Verwendung von IBM SPSS Statistics 18® (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Zunächst erfolgt eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier, die sich im vorliegenden Fall auf die progressfreie Überlebenszeit bezieht. Mittels dieser Methode lassen sich Rezidivfreiheitsraten für die Subgruppen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt eruieren und graphisch veranschaulichen (Abb. 6). Die Rezidivfreiheitsrate entspricht dabei der Wahrscheinlichkeit, nach der zum angegebenen Zeitpunkt noch kein Rezidiv aufgetreten ist.

Im Weiteren werden die Mittelwerte und Mediane der einzelnen Gruppen bezogen auf die progressfreie Überlebenszeit errechnet, um die Unterschiede der gebildeten Subgruppen nochmals zu verdeutlichen.

Abschließend wird eine Regressionsanalyse durchgeführt, bei der der Ödemprogress in % als unabhängige Variable und die rezidivfreie Überlebenszeit

als abhängige Variable definiert werden. Die Analyse der beiden Variablen erfolgt dabei sowohl linear als auch exponentiell.

3. Ergebnisse

3.1 Überlebenszeitanalyse

Zur Überlebenszeitanalyse wird das Patientenkollektiv zunächst in vier Gruppen eingeteilt.

Die erste Gruppe wird von den Patienten gebildet, bei denen sich das Ödem im Verlauf von prä- zu postoperativ nicht, oder um nicht mehr als 10% verändert hat. Die Zuordnung der geringen Ödemänderungen ist sinnvoll, um die Auswirkungen von Messungenauigkeiten insbesondere im Vergleich von prä- und postoperativ zu vergleichen.

Die zweite Gruppe schließt all die Patienten ein, bei denen das Ödem nach der erfolgten Tumorreduktion signifikant größer war als in der präoperativen Diagnostik. Die dritte Gruppe bilden die Fälle, bei denen eine geringe Ödemreduktion von weniger als 30% stattgefunden hat.

Abschließend werden alle Patienten mit einer Größenreduktion des perifokalen Ödems von mehr als 30% zusammengefasst.

Hierdurch ergibt sich die in Tab. 1 dargestellte Verteilung der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten.

Tab.1:

Ödemverlauf	Anzahl
Progress	28
Idem	15
Red<30%	34
Red>30%	25
Gesamt	102

Die in Tab. 2 dargestellt Überlebenstabelle , die die geschätzte Wahrscheinlichkeit angibt, verdeutlicht den jeweiligen Zeitpunkt des postoperativen Verlaufes unter den

gegeben Voraussetzungen, nämlich einem unverändertem Ödem (Idem), einem postoperativ größeren Ödem (Progress) und einem postoperativ verkleinertem Ödem, das nochmals in zwei Subgruppen aufgeteilt wurde (Red<30% und Red>30%).

Tab. 2:

Überlebenstabelle

Ödem	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	
			Schätzer	Standardfehler			
Idem	1	1,000	1	,800	,179	1	4
	2	3,000	2	,600	,219	2	3
	3	6,000	7	,400	,219	3	2
	4	7,000	4	,200	,179	4	1
	5	16,000	1	,000	,000	5	0
Progress	1	1,000	9	,857	,132	1	6
	2	2,000	2	,714	,171	2	5
	3	3,000	8	,571	,187	3	4
	4	4,000	2	,429	,187	4	3
	5	5,000	2	,286	,171	5	2
	6	6,000	4	,143	,132	6	1
	7	10,000	1	,000	,000	7	0
Red<30%	1	1,000	5	,909	,087	1	10
	2	2,000	1	,818	,116	2	9
	3	3,000	4	,727	,134	3	8
	4	4,000	3	,636	,145	4	7
	5	5,000	3	,545	,150	5	6
	6	6,000	9	,455	,150	6	5
	7	7,000	2	,364	,145	7	4
	8	8,000	2	,273	,134	8	3
	9	9,000	2	,182	,116	9	2
	10	10,000	1	,091	,087	10	1
	11	12,000	1	,000	,000	11	0
Red>30%	1	1,000	5	,917	,080	1	11
	2	2,000	1	,833	,108	2	10
	3	3,000	7	,750	,125	3	9
	4	5,000	1	,667	,136	4	8
	5	6,000	3	,583	,142	5	7
	6	7,000	2	,500	,144	6	6
	7	9,000	1	,417	,142	7	5
	8	13,000	1	,333	,136	8	4
	9	14,000	1	,250	,125	9	3
	10	15,000	1	,167	,108	10	2
	11	18,000	1	,083	,080	11	1
	12	19,000	1	,000	,000	12	0

Es zeigt sich, dass im ersten Monat jeweils ähnliche Rezidivfreiheitsraten in allen Subgruppen bestehen. Für den Fall „Idem“ gilt im ersten Monat eine nach Kaplan-Meier geschätzte Rezidivfreiheitsrate von 0,80 bei einem Standardfehler von 0,179. In der Progressgruppe besteht eine Rate von 0,857 bei einem Standardfehler von 0,132. Für die Reduktionsgruppen gelten Werte von 0,909 mit einem Standardfehler von 0,87 (Red<30%) und für die Gruppe Red>30% eine Rezidivfreiheitsrate von 0,917 bei einem Standardfehler von 0,8.

Nach drei Monaten entwickeln sich bereits deutlich Unterschiede. So ist die Rezidivfreiheitsrate nun in der Gruppe Red>30% bei 0,75 angesiedelt, während die selbige in der Gruppe der progredienten Ödeme nur noch bei 0,57 liegt. Nach sechs Monaten entwickeln sich die Rezidivfreiheitsraten weiter auseinander, wobei erneut die größte Differenz zwischen der Progress- und der Red>30%-Gruppe besteht. Hier beträgt die Rezidivfreiheitsrate lediglich 0,143 (Standardfehler 0,132) in der Progressgruppe. Für die Red>30% Gruppe beträgt diese demgegenüber 0,583 (Standardfehler 0,142). Für die anderen Gruppen fallen die Unterschiede geringer aus, sie betragen 0,400 (0,219) für die Idem-Gruppe und 0,455 (0,150) für die Gruppe der Red<30%. Graphisch sind die beschriebenen Zusammenhänge in Abb. 6 dargestellt.

Abb. 6:

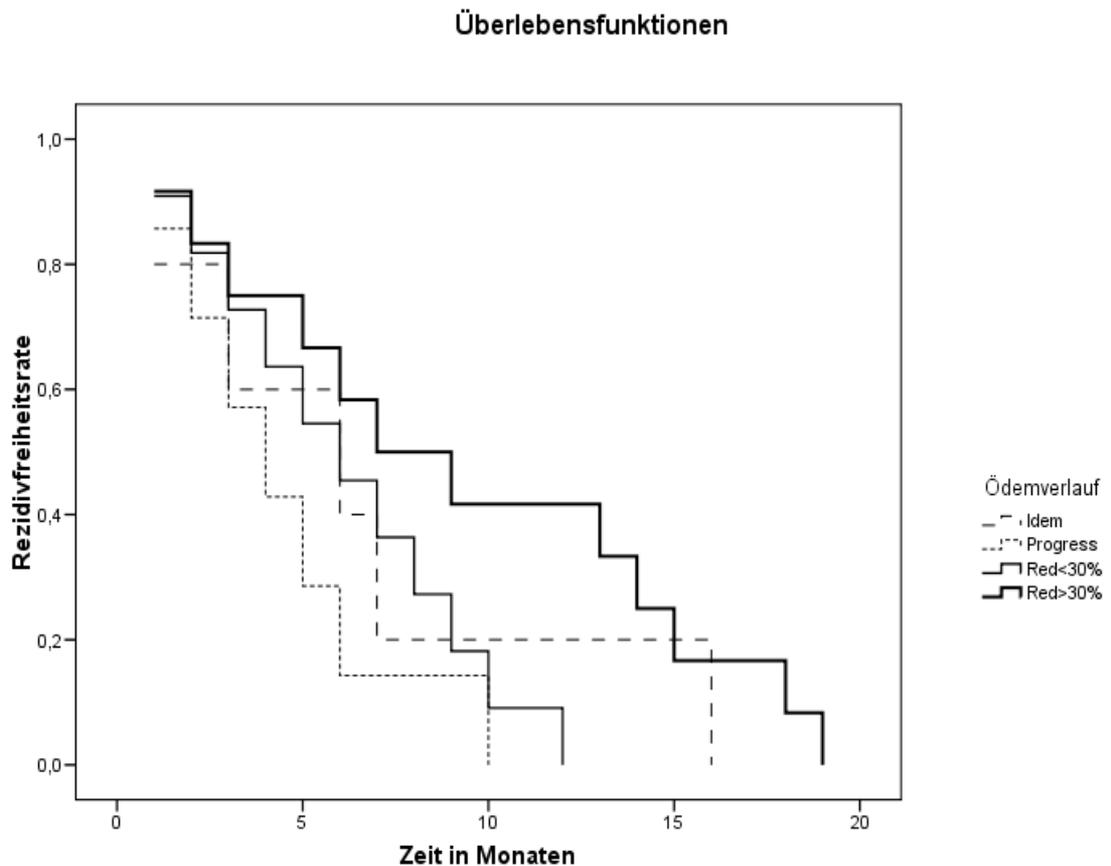


Abbildung 6 veranschaulicht deutlich die unterschiedlichen Endpunkte, also die Punkte, bei denen die Rezidivfreiheitsrate jeweils eine Wahrscheinlichkeit von 0 erreicht. Dies ist für die Progressgruppe bereits nach 10 Monaten der Fall, während die Red>30%-Gruppe ihren Endpunkt erst nach 19 Monaten erreicht. Zudem wird der Unterschied in den Rezidivwahrscheinlichkeiten zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den genannten Gruppen deutlich. So lässt sich nach einer Zeit von 5 Monaten eine Rezidivfreiheitsrate von etwa 0,7 (und somit eine Wahrscheinlichkeit von etwa 70%, dass kein Rezidiv aufgetreten ist) in der Red>30%-Gruppe einer Rate von etwa 0,4 (also 40%) in der Progressgruppe gegenüberstellen.

3.2 Median und Mittelwert

Der genannte Zusammenhang ist auch in den zu errechnenden Mittelwerten und Medianen für die rezidivfreie Zeit auszudrücken. Wie in Tab 3. dargestellt besteht für diese in der Progressgruppe ein Mittelwert von 4,429 Monaten, der eine

rezidivfreie Überlebenszeit von 9,333 Monaten bei Patienten mit einer Ödemreduktion um mehr als 30% gegenüber steht. Der Median für die genannten Gruppen beträgt 4 Monate (Progress) und 7 Monate (Red>30%).

Tab.3:

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Ödem	Mittelwert(a)				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Idem	6,600	2,581	1,542	11,658	6,000	3,286	,000	12,441
Progress	4,429	1,131	2,212	6,645	4,000	1,309	1,434	6,566
Red<30%	6,091	1,048	4,036	8,146	6,000	1,651	2,763	9,237
Red>30%	9,333	1,815	5,777	12,890	7,000	2,598	1,908	12,092
Gesamt	6,943	,852	5,273	8,613	6,000	,836	4,360	7,640

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

3.2 Regessionsanalyse

Um den direkten Zusammenhang zwischen Ödemprogress und der daraus resultierenden progressfreien Überlebenszeit zu ermitteln, wird eine Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wird der Ödemprogress im Verlauf von prä- nach postoperativ als unabhängige Variable und die progressfreie Überlebenszeit als abhängige Variable definiert. Tab. 4 zeigt die Modellzusammenfassung der Regressionsanalyse.

Tab. 4:

R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
,140	,020	,010	3,915

Die unabhängige Variable ist Ödemprogress in %.

Hier zeigt sich der statistisch weitestgehend fehlende lineare Zusammenhang der beiden Variablen durch das niedrige R-Quadrat von lediglich 0,02. Der Standardfehler des Schätzers zeigt die Abweichung der durch die Regression ermittelten Werte von den tatsächlichen Werten der progressfreien Überlebenszeit und ist bei einem Mittelwert der Überlebenszeit des Gesamtkollektivs von 6,9 (siehe Tab. 3) sehr hoch. Die Signifikanz, also der Zusammenhang der beiden Variablen, ist wie in Tab. 5 dargestellt mit einem Wert von 0,161 als gering einzustufen.

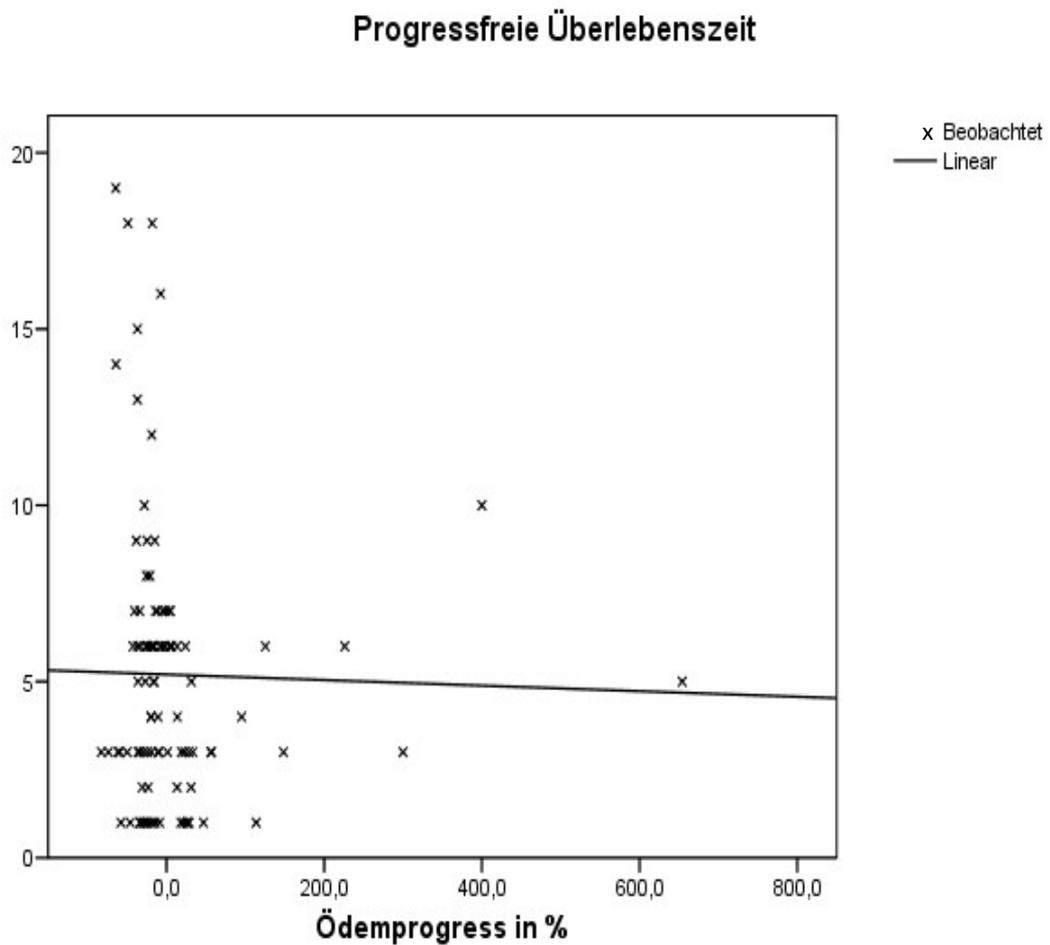
Tab. 5:

	Quadrat summe	Freiheits grade	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Regression	30,496	1	30,496	1,990	,161
Residuen	1532,847	100	15,328		
Gesamt	1563,343	101			

Die unabhängige Variable ist Ödemprogress in %.

Die in Abb. 7 dargestellte graphische Darstellung des Regressionsmodells verdeutlicht den geringen linearen Zusammenhang der Variablen. Die negativen Werte des Ödemprogresses in % ergeben sich aus den Fällen, bei denen eine Größenreduktion des perifokalen Ödems im Verlauf von prä- nach postoperativ stattgefunden hat.

Abb. 7:



Die Verteilung der Beobachtungen in Abbildung 7 lenkte zunächst den Verdacht auf einen möglicherweise vorliegenden exponentiellen Zusammenhang der abhängigen Variable „progressfreie Überlebenszeit“ und der unabhängigen Variable „Ödemprogress in %“. Aus diesem Grund wurde in der Folge zusätzlich eine exponentielle Regressionsanalyse durchgeführt, die in Abbildung 8 graphisch dargestellt ist.

Abb. 8:

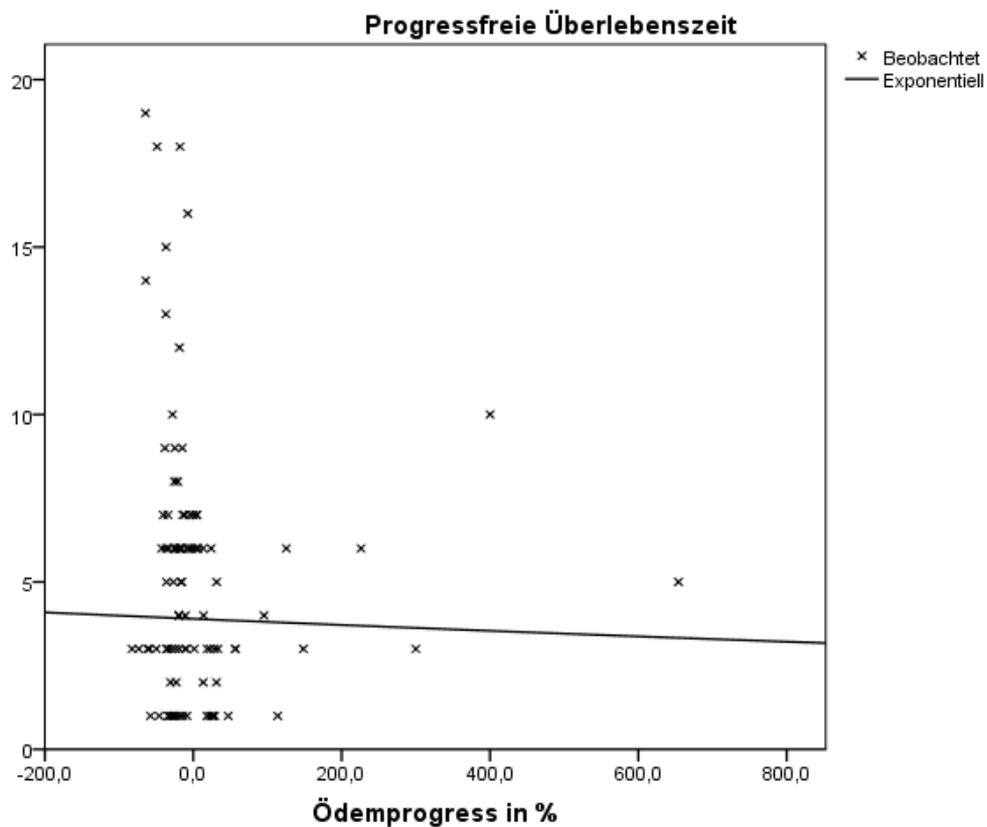


Tabelle 6 zeigt die zugehörige Modellzusammenfassung. Im Vergleich zur linearen Analyse besteht ein gering höherer Zusammenhang der Variablen bei einem R-Quadrat von 0,04 im Vergleich zur linearen Analyse mit 0,02. Der Wert bleibt aber auch in der exponentiellen Analyse zu niedrig, um daraus einen eindeutigen Zusammenhang abzuleiten. Die Signifikanz der exponentiellen Analyse ist bei einem Wert von 0,039 ebenfalls sehr gering.

Tab. 6:

Gleichung	Modellzusammenfassung					Parameterschätzer	
	R-Quadrat	F	Freiheitsgrad e 1	Freiheitsgrad e 2	Sig.	Konstante	b1
Exponentiell	,042	4,373	1	100	,039	3,898	,000

Die unabhängige Variable ist der Ödemprogress in %.

4. Diskussion

Die erste Hypothese - „Ein postoperativ verkleinertes Ödem ist Indikator einer längeren Progressfreiheit“ - wird durch die oben beschriebenen Zusammenhänge der Kaplan-Meier-Analyse bedingt bestätigt. Wie bereits im Ergebnissteil dargestellt, besteht dabei im ersten Monat kein deutlicher Unterschied bei einer Rezidivfreiheitsrate von 0,800 bei unverändertem Ödem, einer Rate von 0,857 bei progredientem Ödem, einem Wert von 0,909 bei einer Ödemreduktion von weniger als 30% und einer Rezidivfreiheitsrate von 0,917 bei einer Ödemreduktion von mehr als 30%. Die Unterschiede werden bereits in der ersten Verlaufsuntersuchung (nach 3 Monaten) deutlich, da sich jeweils zwei Gruppen voneinander abgrenzen lassen. Auf der einen Seite steht diesbezüglich die Gruppe mit progredientem Ödem (0,571) und unverändertem Ödem (0,600). Auf der anderen Seite die Gruppen mit einer Reduktion von weniger als 30% (0,727) und einer Reduktion von mehr als 30% (0,750). Nach einem Zeitraum von sechs Monaten verändern sich die Ergebnisse dahingehend, dass sich die Gruppen mit unverändertem Ödem und nur geringer Ödemreduktion annähern und sich die Rate des progredienten Ödems im Vergleich zu allen anderen Gruppen deutlich verschlechtert und bei deutlich reduziertem Ödem eine, im Vergleich zu den anderen Gruppen deutlich höhere Rezidivfreiheitsrate besteht. Hier stehen Rezidivfreiheitsraten von 0,400 (in der Gruppe mit unverändertem Ödem) und 0,455 (Reduktion um weniger als 30%) Raten von 0,143 (Zunahme des Ödems) und 0,583 (Reduktion um mehr als 30%) gegenüber.

Zieht man diese Entwicklung in Betracht, lässt sich auch die zweite Hypothese - „Bei stärkerer Ödemreduktion besteht ein dementsprechend längere Progressfreiheit“ - bestätigen. Deutlich wird dies im Vergleich der Rezidivfreiheitsraten nach sieben Monaten. Hier besteht bei einer deutlichen Reduktion des perifokalen Ödems eine Rezidivfreiheitsrate von 0,500. Demgegenüber stehen Werte von 0,362 bei nur geringer Reduktion des Ödems und 0,200 bei unverändertem Ödem.

Die Bildung der Subgruppen empfiehlt sich aus der fehlenden Signifikanz des linearen und exponentiellen Zusammenhangs in der Regressionanalyse (siehe 3.2) und wird durch die unterschiedlichen Mittelwerte und Mediane der verschiedenen Gruppen bestätigt (Tab.3). Hier zeigt sich insbesondere der Unterschied zwischen der Gruppe mit progredientem Ödem und der Gruppe mit deutlichem Ödemprogress.

4.2 Das perifokale Ödem

Für die vorliegende Arbeit sind wie bereits erwähnt die entstehenden Veränderungen in T2-gewichteten Bildern (siehe Abb. 9) von übergeordneter Bedeutung und sollen deshalb genauer betrachtet werden.

Abb. 9:



Abb. 9 zeigt ein repräsentatives T2-gewichtetes Bild des bereits in Abb. 1 gezeigten rechts frontalen Glioblastoms. Dieses zeigt die ausgedehnte Hyperintensität im frontalen Marklager (H). Die unterschiedlichen Intensitäten weisen dabei auf eine mögliche unterschiedliche Genese der Signalsteigerung hin. So besteht zentral (in Lokalisation des Kontrastmittel anreichernden Tumors) ein eher solider Aspekt (innerhalb der Ellipse), dem ein eher flauer/ödematöser Aspekt in der Peripherie gegenüber steht.

Bei einer Vielzahl von Veränderungen der weißen und grauen Substanz kommt es zu einem hyperintensiven Signal in T2-gewichteten Bildern. Zunächst ist diesbezüglich insbesondere bei homogener Signalsteigerung nicht sicher zwischen einem Tumor, einem Ödem, einer gliösen Veränderung und entzündlichen Veränderungen zu differenzieren¹⁹. Die Betrachtung weiterer (und insbesondere kontrastmittelgestützter) Sequenzen liefert diesbezüglich weitere Hinweise. Zudem ist die reine Morphologie der Veränderungen in Betracht zu ziehen.

Im vorliegenden Fall war die grundsätzliche Ursache der Signalveränderungen bereits durch eine histologische Analyse des Gewebes geklärt, so dass sich die Differentialdiagnose der Signalsteigerungen in den T2-gewichteten Bildern

reduziert. Die kontrastmittelanreichernden Anteile sind in diesem Falle als hochgradiger Tumor zu bewerten²⁰. Die Wertung der angrenzenden Signalsteigerung (in den T2-gewichteten Bildern), die im vorliegenden Fall sowohl prä- als auch postoperativ vermessen, wurde ist demgegenüber schwieriger.

4.2.1 Differenzierung zwischen vasogenem Ödem und Tumor

Insbesondere bei hochgradigen hirneigenen Tumoren wie dem Glioblastom entspricht die Signalsteigerung neben vasogenem Ödem^{21 22} nicht-kontrastmittelanreichernden Tumoranteilen^{23 24}, die das umgebende Hirngewebe diffus infiltrieren. Die abschließende Differenzierung dieser Entitäten ist meist schwierig. Hierfür ist das Diffusion-Tensor-Imaging (auf das im Folgenden noch eingegangen wird) unter Berücksichtigung der T2-Relaxationszeit und von ADC-Werten Gegenstand der aktuellen Forschung. So konnten unterschiedliche T2-Relaxationszeiten für kontrastmittelanreichernde Tumoren und die umgebende Signalsteigerung in den T2-gewichteten Bildern nachgewiesen werden²⁵. Es wurde jedoch auch gezeigt, dass sich gleiche Werte für das ADC und die fraktionelle Anisotropie perifokaler Signalsteigerungen bei Gliomen und Meningeomen fanden²⁶. Da Meningeome, abgesehen von extrem seltenen Ausnahmen, keine Infiltration der umgebenen Hirnsubstanz zeigen, deutet dies darauf hin, dass bei Gliomen vorhandene, nicht-kontrastmittelanreichernde Tumoranteile mit dieser Methode nicht sicher nachgewiesen werden können.

Es bleibt also eine Unsicherheit welche Anteile der vermessenen Signalsteigerungen in den vorliegenden Bildern tatsächlich lediglich Ödem und welche nicht-kontrastmittelanreichernden Tumoranteile entsprechen.

Da jedoch in der vorliegenden Arbeit das Hauptaugenmerk auf die Dynamik der peritumoralen Signalsteigerungen gelegt wurde, dürfte der genannte Effekt von untergeordneter Bedeutung sein. So ist nicht zu erwarten, dass das Ausmaß der nicht-kontrastmittelanreichernden Tumoranteile im kurzzeitigen Verlauf von prä- nach postoperativ zunimmt. Plausibel erscheint demgegenüber eine kurzfristige Veränderung des vasogenen perifokalen Ödems, die im Intervall weniger Tage eine erhebliche Dynamik aufweisen kann.

4.2.2 Pathologie und Prognose des Ödems

Das peritumorale Ödem war bereits in der Vergangenheit Gegenstand einiger Untersuchungen. So konnte in einer Reihe von Untersuchungen der prognostisch ungünstige Effekt eines präoperativ großen perifokalen Ödems bei Glioblastomen nachgewiesen werden^{27 28}. Bereits in diesen Arbeiten wurde auf die Schlüsselrolle des peritumoralen Ödems bei der mikroskopischen Tumorausbreitung hingewiesen, da das Ödem die extrazellulären Räume erweitert und so die Migration von Tumorzellen begünstigt^{29 30}.

Diese Hypothese lässt sich auch auf die Ergebnisse dieser Arbeit anwenden. So ist der prognostisch günstige Effekt der postoperativen Ödemverkleinerung mit dieser Hypothese zu vereinbaren. Das kleinere Ödem erschwert residuellen Tumorzellen die Ausbreitung und verlängert so, wie zur Bestätigung der ersten Hypothese dargestellt, das rezidivfreien Intervall. Auch die zweite Hypothese findet hier eine Erklärung: Stärkere Ödemreduktion führt zu längerer Progressfreiheit. Es kann im Rahmen der oben genannten Verhältnisse davon ausgegangen werden, dass es sich umso günstiger auf die rezidivfreie Zeit auswirkt, umso schwerer es der Tumorzellmigration durch ein geringeres Ödemausmaß gemacht wird.

Demgegenüber zeigen Untersuchungen, dass präoperativ größere Tumorödeme, einen günstigen Effekt auf das progressionsfreie Intervall zeigen^{31 32}. Als mögliche Erklärung hierfür wird die ödembedingte Verbesserung der Passage von immunreaktiven Zellen oder Proteinen angeführt. Hier könnte eine weitere Auswertung der vorliegenden Daten erfolgen, inwieweit ein präoperativ großes Ödem mit Verringerung des Ödemausmaßes im postoperativen Verlauf ein anderes progressionsfreies Intervall aufweist als ein präoperativ kleines Ödem mit Volumenverminderung im Verlauf. Die in der Arbeit von Hartmann et al. beschriebenen unterschiedlichen progressionsfreien Überlebenszeiten bei fingerförmigem und ringförmigem peritumoralem Ödem wurde in der vorliegenden Arbeit aufgrund von fehlender statistischer Signifikanz nicht berücksichtigt²⁷.

4.2.3 Therapie des perifokalen Ödems

Die therapeutische Beeinflussung des peritumoralen Ödems ist, in Anbetracht der hier nachgewiesenen und des bereits vorher bekannten Einflusses für die Prognose des Patienten von übergeordneter Bedeutung.

Verwendung findet diesbezüglich seit mehreren Jahrzehnten das Glukokortikoid *Dexamethason*³³. Der genaue Wirkmechanismus des Medikamentes ist dabei bis dato nicht abschließend geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass sich der Einfluss auf das Ödem vor allem aus einer Reduktion des intrakraniellen Druckes ergibt³⁴. So soll *Dexamethason* die Permeabilität der Blut-Tumor-Schranke vermindern³⁵ und die Gewebsresistenz für Flüssigkeitstransport erhöhen. Außerdem konnte ein steroidebedingt verbesserter Blutfluss innerhalb des Ödems nachgewiesen werden³⁶. In jedem Fall reduziert der Einsatz von Glukokortikoiden das Ausmaß des perifokalen Ödems von Hirntumoren.

In der vorliegenden Arbeit war die Steroidmedikation bis zur frühen postoperativen Untersuchung für alle Patienten definiert (siehe 2.1.2), so dass keine signifikanten Unterschiede der diesbezüglichen Beeinflussung der Ödeme bestehen dürften.

Eine weitere Ursache für eine kurzfristige Größenänderung des perifokalen Ödems (vor allem eine Zunahme des Ödems) könnte eine intraoperative Radiotherapie sein, die zu einer Vasodilatation und einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke führen kann³⁷ und so ein progredientes Ödem begünstigt. Die intraoperative Radiotherapie wurde wie oben beschrieben für alle Patienten ausgeschlossen. Es stellt sich also die Frage, was die Ursache der kurzfristigen Ödemveränderungen sein könnte.

Einer schnellen Abnahme des perifokalen Ödems könnte die plötzliche Druckreduktion durch die Resektion des Tumors zugrunde liegen. Andererseits könnte eine traumatischere Operation mit einer nachfolgend verstärkten Ödembildung vergesellschaftet sein. Zudem ist die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass von den Tumorzellen selbst ein Reiz zur Ödembildung ausgeht. Nachgewiesen ist ein derartiger Zusammenhang für sekretorische Meningeome³⁸, die starke Ödeme durch die Expression von Zytokeratinen verursachen. Da in Einzelfällen auch eine Expression von Zytokinen bei Glioblastomen nachgewiesen werden konnte³⁹, könnte also die komplettere Resektion den Auslöser der Ödembildung unmittelbar beseitigen und so zu einer Reduktion der Ödemgröße führen.

In Anbetracht der perioperativ für alle Patienten identischen Steroidmedikation und der fehlenden Strahlentherapie zum untersuchten Zeitpunkt bleibt die Operation als

entscheidender Faktor für die Ödemdynamik. Inwieweit dabei zusätzlich zum Ausmaß der Resektion unterschiedliche operative Vorgehensweisen, mögliche Operationskomplikationen oder die Lage und Zugänglichkeit des Tumors zugrunde liegen, ist zunächst nicht abschließend zu klären.

4.3 Pseudoprogression und Strahlennekrose

In der vorliegenden Arbeit wurde das rezidivfreie Intervall als Zeitraum bis zu einer neu aufgetretenen, tumorsuspekten Kontrastmittelanreicherung definiert. Die Möglichkeit von Pseudoprogressionen wurde dabei außer Acht gelassen, so dass in wenigen Fällen fälschlich zu kurze Rezidivfreiheitsraten entstanden sein könnten.

Unter Pseudoprogression versteht man vor allem subakut aufgetretene, therapieassoziierte fokale (tumorähnliche) Kontrastmittelanreicherungen^{40 41}. Diese sind in der Folge in weiteren Verlaufskontrollen ohne spezifische Therapie wieder rückläufig und verschwinden meist ganz. Ursächlich für die Pseudoprogression dürfte am ehesten eine intensive Strahlentherapeutische und/oder chemotherapeutische Behandlung sein⁴², die zu einer inflammatorischen Reaktion und einer abnormen Gefäßpermeabilität führt⁴³. In neueren Studien wurde eine Pseudoprogression bei 18% der Patienten festgestellt⁴⁴. Alle Fälle traten dabei innerhalb von zwei Monaten nach Therapiebeginn auf und sind so von einer (irreversiblen) Radionekrose zu differenzieren⁴⁵. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde eine Radiotherapie innerhalb von 14 Tagen postoperativ mit einer Herddosis von 60 Gy vorgeschrieben. Berücksichtigt man nun, dass wie oben beschrieben Pseudoprogressionen lediglich innerhalb der ersten zwei Monate nach Therapiebeginn auftreten, so dürften Pseudoprogressionen im vorliegenden Fall lediglich eine Rolle für die tumorsuspekten Kontrastmittelanreicherungen im Dreimonatsintervall spielen. Die oben beschriebenen, und signifikantesten Unterschiede der Rezidivfreiheitsraten nach einem Intervall von sechs Monaten dürften durch den Effekt nicht verfälscht sein.

Auf diese Werte könnte sich eher einer später Bestrahlungseffekt im Sinne einer Radionekrose auswirken, der ebenfalls eine tumorähnliche Kontrastmittelanreicherung verursachen kann. Diese treten für gewöhnlich drei bis zwölf Monate nach Bestrahlung auf, können aber auch erst mit einer Verspätung von Jahren oder Jahrzehnten auftreten⁴⁶. Derartige Strahlennekrosen findet man bei 3-21% der Patienten. Eine definitive Unterscheidung zwischen Radionekrose und Tumorrezidiv ist bildmorphologisch nicht möglich. Prädilektionstelle für

Radionekrosen, die sich meist im Fokus des Hauptstrahlenfeldes finden, ist die periventriculäre weiße Substanz⁴⁷. Zudem findet man Radionekrosen nur selten subependymal oder außerhalb des Hauptbestrahlungsfeldes (z.B. kontralateral). Die Zahl der tatsächlichen, tumorrezidiv-vortäuschenden Kontrastmittelanreicherungen dürfte also im vorliegenden Fall klein sein und durch die Erfahrung der auswertenden Neuroradiologen zusätzlich minimiert sein.

4.4 Prognosefaktoren

In der Vergangenheit sind eine Reihe von Prognosefaktoren für die Einschätzung der Überlebenszeit bei Patienten mit Glioblastomen erhoben worden. Hierzu zählen zum einen klinische Parameter und zum anderen MRT-Kriterien und therapiebezogene Parameter.

Bei den klinischen Parametern dominiert vor allem das Patientenalter⁴⁸, wobei das prognostisch günstige Alter als unter 40-45 Jahre definiert ist.

Ein weiterer klinischer Parameter ist der Karnofsky-Index. Hierbei handelt sich um eine Stuserhebung des Gesundheitszustandes bzw. der Leistungsfähigkeit des Patienten. Der Status wird dabei in Form eines Zahlenwertes zwischen 0 und 100 definiert. Die genauere Einteilung der einzelnen Zahlenwerte ist Tabelle 7 zu entnehmen.

Tab. 7:

Karnofsky Performance Status	
100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90	Normale Leistungsfähigkeit, geringe Krankheitssymptome
80	Normale Leistungsfähigkeit unter Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, selbstversorgend
60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe
50	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht Betreuung, nicht dauerhaft bettlägerig
40	Patient ist bettlägerig, braucht spezielle Pflege
30	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege ist notwendig
20	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege und supportive Therapie
10	Patient ist moribund Krankheit schreitet rasch fort
0	Patient ist tot

Zum prognostischen Nutzen des Karnofsky-Index besteht eine insgesamt heterogene Datenlage. In einzelnen Studien konnte ein Vorteil eines hohen Karnofsky-Status nachgewiesen werden^{49 50}. So ist beschrieben, dass das relative Rezidivrisiko bei Patienten mit einem Karnofsky-Index unter 80, 1,5 im Vergleich zu Patienten mit einem Index von über 80 beträgt. In Folgestudien konnte dies aber nicht eindeutig bestätigt werden⁵¹.

Als ein weiterer klinischer Parameter wurde eine Epilepsie diskutiert. Die scheinbar günstigere Prognose leitet sich aber diesbezüglich eher aus sekundären Faktoren wie einem niedrigeren Patientenalter, geringeren klinischen Einschränkungen und dem seltenerem Vorkommen von „ungünstigen“ Tumorlokalisationen her. Außerdem wurden diese Patienten häufiger bestrahlt⁵¹.

Zudem ist die Bedeutung der O6-Methylguanin-DANN-Methyltransferase (MGMT) in neueren Studien als bedeutender Prognosefaktor beschrieben. Demgemäß gilt die MGMT-Promoter-Hypermethylierung als unabhängiger Marker für das Ansprechen einer alkylierenden Therapie, die die Verwendung von Temozolamid in Kombination mit einer Bestrahlung beinhaltet⁵².

Zu den prognoserelevanten MRT-Kriterien ist im weitesten Sinne auch die Tumorlokalisierung zu zählen. Hier gilt beispielsweise eine Beteiligung des Corpus callosum und der Insula als ungünstiger Prognosefaktor⁵¹. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß von nekrotischen Tumoranteilen und das Ausmaß des präoperativen perifokalen Ödems negativ mit der Überlebenszeit korreliert^{53 54}. Außerdem wurde eine positive Korrelation zwischen Überlebenszeit und großen Tumorzysten diskutiert⁵⁵.

Neuere Methoden zur Prognosebestimmung von hochgradigen hirneigenen Tumoren, wie dem Glioblastom, gehen zum einen auf die schon erwähnten ADC-Karten zurück, mit deren Hilfe sich die Ausdehnung des extrazellulären Raumes und so der interstitielle Wassergehalt bestimmen lässt⁵⁶. Da sich diesbezüglich bislang keine eindeutige Datenlage ergab⁵⁷, konzentrieren sich neuere Untersuchungen mehr auf das Diffusion-Tensor-Imaging, das in der Lage ist, die interstitielle Diffusion bzw. die Molekülbewegung richtungsabhängig darzustellen⁵⁶. Im Rahmen dieser Bildgebung werden Parameter erzeugt, wie die „mean diffusivity“ (MD) und die fractionelle Anisotropie (FA). Mit Hilfe dieser Parameter kann eine Unterscheidung zwischen höher- und niedriggradigeren Tumoren erfolgen.

Eine weitere Methode zur Klassifizierung von hochgradigen Hirntumoren ist die Perfusionsdiagnostik. Diese Methode geht auf ein First-Pass-Bolustracking von intravenös appliziertem Kontrastmittel zurück. Aus den gewonnenen Daten lässt sich das Cerebrale Blutvolumen (CBV) einzelner Hirnregionen und des Tumors bestimmen und so Rückschlüsse auf den Differenzierungsgrad des Tumors und das zu erwartende Intervall bis zum Auftreten eines Rezidives⁵⁸ ziehen.

Zudem bildet der Ursprung der Tumoren einen Prognosefaktor, hier stehen sich das de novo entstandene und das sekundäre Glioblastom gegenüber. Sekundär bedeutet in diesem Falle, dass sich der Tumor aus einem niedriggradigeren, vorbestehenden Gliom gebildet hat. Hier konnte eine mediane Überlebenszeit von 11 Monaten in der de novo-Gruppe einer Zeit von 16 Monaten in der Gruppe sekundärer Glioblastome gegenübergestellt werden⁵⁹. Ursächlich dürften diesbezüglich unterschiedliche genetische Grundlagen und Veränderungen in der Entstehung der Tumoren sein⁶⁰. Für die vorliegende Arbeit wurden sekundäre Glioblastome ausgeschlossen (siehe 2.1.1).

Abschließend sind auch durchgeführten therapeutische Maßnahmen von Relevanz für die Prognose der Patienten. Im Vordergrund steht hier die Strahlentherapie, für die eine Verbesserung der Überlebenszeit von 13,5 auf 16 Monate nachgewiesen werden konnte⁵¹. Gefolgt wird die Strahlentherapie durch die chirurgischen Maßnahmen. Hier besteht beispielsweise nach initialer radikaler Resektion eine

Überlebenszeit von 18 Monaten bei Resektion eines Rezidivs gegenüber 12 Monaten ohne erneute Resektion⁵¹. Bezüglich der angewendeten Chemotherapie ergibt sich ein Überlebensvorteil von 19 Monaten gegenüber 16 Monaten wenn die Chemotherapien Temozolamid enthielten⁵¹.

4.5 Schlussfolgerung und Zusammenfassung

Die Einschätzung der jeweiligen Prognose einer Erkrankung ist von absoluter Wichtigkeit für die Therapieentscheidung. Dies gilt gerade und insbesondere für Erkrankungen mit einer schlechten Prognose, wie das Glioblastoma multiforme.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Abnahme von T2-Signalveränderungen postoperativ im Vergleich zum präoperativen Ausgangszustand ein wichtiger prognostischer Faktor ist.

Die dezidierte Einschätzung der Prognose kann in diesem Falle eine hilfreiche Unterstützung bei der Therapieentscheidung sein. So lässt sich beispielsweise ein aggressiveres Vorgehen durch eine schlechte Prognose eher rechtfertigen. Dabei sollte ein besonderes Augenmerk auf Parameter gelegt werden, die mittels der üblichen prä- und postoperativen magnetresonanztomographischen Diagnostik zu erheben sind. Einige dieser Faktoren, wie die Tumorlokalisierung, das Nekroseausmaß und die Ödemgröße sind oben genannt. Andere, ebenfalls oben genannte Methoden, wie das Diffusion-Tensor-Imaging und die Bestimmung des cerebralen Blutvolumens mittels Perfusionsdiagnostik sind nicht, oder nur mit erheblichem Aufwand, in die klinische Routine einzuflechten.

Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Methode zur Einschätzung des rezidivfreien Intervalls im perioperativen Verlauf ist demgegenüber eine einfach anwendbare und aussagekräftige Methode zur Prognosebeurteilung und kann so wichtige Entscheidungshilfe bei der Therapiefindung sein. Beispielsweise ist es vorstellbar die Kortisontherapie (siehe oben) im Falle einer Ödemzunahme (von prä- nach postoperativ) zu intensivieren bzw. im Falle einer Abnahme des Ödems zu reduzieren. Ansätze für Folgeuntersuchungen wären diesbezüglich zum einen die Klärung, inwieweit eine stärkere Beeinflussung des Ödems durch eine bessere und/oder ausgiebigere Resektion oder die Kortisontherapie zu erreichen ist. Zum anderen wäre zu prüfen, ob es einen Unterschied für die rezidivfreie Zeit gibt, die durch eine Ödemreduktion im Zusammenhang einer Tumorresektion und eine pharmakologischen Ödemreduktion beispielsweise durch Kortikoide verursacht wird.

Außerdem könnten sich anhand der hier erhobenen Parameter Auswirkungen auf die Aggressivität einer mögliche Strahlen- oder Chemotherapie ergeben. Darüber hinaus könnten die gewonnen Informationen über die Ödemdynamik Grundlage einer Entscheidung zur Nachresektion oder frühzeitigen Rezidivoperation sein. Nicht zuletzt ermöglicht diese Methode dem Operateur eine schnelle und unkomplizierte Einschätzung der unmittelbar folgenden Rezidivwahrscheinlichkeit und kann so auch im unmittelbaren Kontakt mit Patient und Angehörigen hilfreich sein.

5. Glossar

MRT:	Magnetresonanztomographie
DICOM:	In der Radiologie angewandtes Bildformat
FOV:	Field of View
Gy:	Gray
OP:	Operation
U/l:	Units/ Liter
ALS:	Aminolävulinsäure
WHO:	World health organisation
ADC:	Apparent Diffusion Coefficient
MD:	Mean Diffusivity
FA:	Fraktionelle Anisotropie
DTPA:	Diethylentriaminpentaessigsäure
MGMT:	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)
RT:	Radiotherapie

6. Literatur

- ¹ Keim H, Potthoff PC, Schmidt K, et al. Survival and quality of life after continuous accelerated radiotherapy of glioblastomas. *Radiotherapy and Oncology*, 9 (1987) 21-26
- ² Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, Blömer U (2005) Glioblastoma multiforme: report of 267 cases treated at a single institution, *Surg Neurol* 63(2): 162-169
- ³ Kleihues P et al. (2002) The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* Mar 61(3):215-225
- ⁴ Ohgaki H, Kleihues P (2005) Epidemiology and etiology of gliomas *Acta Neuropathol* 109(1):93-108
- ⁵ Etude epidemiologique des tumeurs primitives du neuraxe dans le region Rhone-Alpes *Rev. Neurol* 1975; 131:691-708
- ⁶ Rainov NG, Dobberstein KU, Bahn H et al. (1997) Prognostic factors in malignant glioma: Influence of the overexpression of oncogene and tumor suppressor gene products on survival. *J Neurooncol* 35(1) 13-28
- ⁷ Vertosick FT, Selker RG (1990) Brain stem and spinal metastases of supratentorial glioblastoma multiforme: a clinical series. *Neurosurg* 27:516-522
- ⁸ Wu JK, Ye Z, Darras BT (1993) Frequency of p53 tumor suppressor gene mutations in human primary brain tumors, *Neurosurg* 33:824-830
- ⁹ Rees JH, Smirniotopolous JG, Jones RV (1996): Glioblastoma Multiforme: Radiologic Pathologic Correlation. *Radiographics* 16:1413-1438
- ¹⁰ Norden AD, Wen PY (2006) Glioma Therapy in Adults. *The Neurologist* 12 (6):279-292
- ¹¹ Fiveash JB, Spencer SA (2003) Role of radiation therapy and radiosurgery in glioblastoma multiforme. *Cancer J*. 9:222-229
- ¹² Mathieu V et al. Combining Bevacizumab with Temozolomide Increases the Antitumor Efficacy of Temozolomide in a Human Glioblastoma Orthotopic Xenograft Model, *Neoplasia* (2008) 10, 1383–1392
- ¹³ Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 7:392-401
- ¹⁴ Sage MR, Wilson AJ (1994) The bloodbrainbarrier: an important concept in neuroimaging. *Am J Neuroradiol* *AJNR* 15: 601±622
- ¹⁵ Kothary RU, B.T., Broderick JP, et al, The ABCs of measuring intracranial hemorrhage volumes. *Stroke*, 1996. 27(1304-1304).
- ¹⁶ Franke CL, V.W., van Gijn J., The best fit method: a simple way for measuring the volume of an intracerebral hemorrhage. *Neuroradiology*, 1988. 30: p. 73-75.
- ¹⁷ Turowski B, Z.F.E., *Neuroradiologische Verlaufskontrollen in der Bewertung von Therapieeffekten bei Gliomen*. 1999.
- ¹⁸ Gebel JM, C.A., Michael AS, et al., Comparison of the ABC/2 Estimation technique to Computer-Assisted Volumetric analysis of Intraparenchymal and subdural Hematomas Complicating the GUSTO-1 Trial. *Stroke*, 1998. 29: p. 1799-1801.

-
- ¹⁹ Jonmi Oh, et al. (2005) Quantitative Apparent Diffusion Coefficients and T2 Relaxation Times in Characterizing Contrast Enhancing Brain Tumors and Regions of Peritumoral Edema *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 21:701–708 (2005)
- ²⁰ Earnest F, Kelly PJ, Scheithauer BW, Kall BA, Cascino TL, Ehman RL, Forbes GS, Axley PL (1988) Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. *Radiology* 166:823–827
- ²¹ Thapar K, Rutka J, Laws EJ. Brain edema, increased intracranial pressure, vascular effects, and other epiphenomena of human brain tumors. In: Kaye A, Laws EJ, editors. *Brain tumors: an encyclopaedic approach*. New York: Churchill-Livingstone; 1995. p 163–189.
- ²² Strugar J, Rothbart D, Harrington W, et al. Vascular permeability factor in brain metastases: correlation with vasogenic brain edema and tumor angiogenesis. *J Neurosurg* 1994;81:560–566.
- ²³ Kelly PJ, Daumas-Duport C, Scheithauer BW, et al. Stereotactic histologic correlations of computed tomography- and magnetic resonance imaging-defined abnormalities in patients with glial neoplasms. *Mayo Clin Proc* 1987;62:450–459.
- ²⁴ Bertossi M, Virgintino D, Maiorano E, et al. Ultrastructural and morphometric investigation of human brain capillaries in normal and peritumoral tissues. *Ultrastruct Pathol* 1997;21:41–49
- ²⁵ Sinha S, Bastin ME, Whittle IR, et al. Diffusion tensor MR imaging of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23: 520–527.
- ²⁶ Tropine A, Vucurevic G, Delani P, et al. Contribution of diffusion tensor imaging to delineation of gliomas and glioblastomas. *J Magn Reson Imaging* 2004;20:905–912.
- ²⁷ Hartmann M, Jansen O, Egelhof T, Forsting M, Albert FK, Sartor K (1998) Einfluss des Hirnödems auf das Rezidiwachstum maligner Gliome. *Radiologe* 38, 948-953
- ²⁸ Hammoud MA, Sawaya R, Shi W, et al. Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 1996;27:65–73
- ²⁹ Ohnishi T, Sher PB, Posner JB, Shapiro WR, Capillary permeability factors secreted by malignant brain tumor. Role in peritumoral brain edema and possible mechanism for anti-edema effect of glucocorticoids. *J Neuro Oncol* 5:79
- ³⁰ Ohnishi T, Arita N, Hayakawa T, Izumoto S, Taki T, Yamamoto H (1990) Motility factor produced by malignant glioma cells: role of tumor invasion. *J Neurosurg* 73:881-888
- ³¹ Hammoud M, Sawaya R, Shi W, Thall PF, Leeds NE (1996) Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neuro Oncol* 27:65-73
- ³² Levin VA, Hoffman WF, Heilbron DC, Norman D (1980) Prognostic significance of the pretreatment CT scan on time to progression for patients with malignant gliomas. *J Neurosurg* 52:642-647
- ³³ Galicich JH, French LA, Melby JC. Use of dexamethasone in the treatment of cerebral edema associated with brain tumors. *Lancet* 1961;81:46–53
- ³⁴ Hossmann KA, Hurter T, Oschlies U. The effect of dexamethasone on serum protein extravasation and edema development in experimental brain tumors of cat. *Acta Neuropathol* 1983;60:223–31
- ³⁵ Østergaard L, Hochberg FH, Rabinov JD, et al. Early changes measured by magnetic resonance imaging in cerebral blood flow, blood volume, and blood-brain barrier permeability

following dexamethasone treatment in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 1999;90:300–305

- ³⁶ Bastin et al. (2006) Effects of Dexamethasone on Cerebral Perfusion and Water Diffusion in Patients with High-Grade Glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:402–408
- ³⁷ Wong CS, van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv* 2004; 4: 273–84.
- ³⁸ Regelsberger J, Hagel C et al. (2009) Secretory meningiomas: A benign subgroup causing life-threatening complications *Neuro Oncol*. 2009 Dec;11(6):819-24. Epub .
- ³⁹ Perzelcová A et al. Co-expression of GFAP, vimentin and cytokeratins in GL-15 glioblastoma cell line. *Neoplasma*. 2000;47(6):362-6.
- ⁴⁰ Watne K, Hager B, Heier M, Hirschberg H. Reversible oedema and necrosis after irradiation of the brain. Diagnostic procedures and clinical manifestations. *Acta Oncol* 1990; 29: 891–95.
- ⁴¹ Griebel M, Friedman HS, Halperin EC, et al. Reversible neurotoxicity following hyperfractionated radiation therapy of brainstem glioma. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 182–86.
- ⁴² Kleinschmidt-DeMasters BK, Geier JM. Pathology of high-dose intraarterial BCNU. *Surg Neurol* 1989; 31: 435–43.
- ⁴³ Brandsma D et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet* Vol 9 May 2008
- ⁴⁴ Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al. The incidence of pseudoprogression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemo-radiation with temozolomide. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25: (abstr 2009).
- ⁴⁵ Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 499–508.
- ⁴⁶ Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology* 2000; 217: 377–84.
- ⁴⁷ Moody DM, Bell MA, Challa VR. Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: an anatomic study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11: 431–39.
- ⁴⁸ Devaux BC, O'Fallon JR, Kelly PJ (1993) Resection, biopsy and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome. *J Neurosurg* 78(5): 767–775
- ⁴⁹ Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, Demonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R (2001) A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extend of resection of resection and survival. *J Neurosurg* 95(2): 190–198
- ⁵⁰ Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, Blomer U (2005) Glioblastoma multiforme: report of 267 cases treated at a single institution. *Surg Neurol* 63(2): 162–169

-
- ⁵¹ Mineo E F et al. (2007) Prognosis factors of survival time in patients with glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 340 patients *Acta Neurochir (Wien)* (2007) 149: 245–253
- ⁵² Felsber J, Rapp M, Loeser S, Fimmers R, Stummer W, Goeppert M, Steiger HJ, Friedensdorf B, Reifenberger G, Sabel M (2009) Prognostic Significance of Molecular Markers and Extent of Resection in Primary Glioblastoma Patients *Clin Cancer Res* 2009;15(21) November 1, 2009
- ⁵³ Pierallini A, Bonamini M, Pantano P, et al. Radiological assessment of necrosis in glioblastoma: variability and prognostic value. *Neuroradiology* 1998;40:150–153
- ⁵⁴ Hammoud MA, Sawaya R, Shi W, et al. Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 1996;27:65–73
- ⁵⁵ Maldaun MV, Suki D, Lang FF, et al. Cystic glioblastoma multiforme: survival outcomes in 22 cases. *J Neurosurg* 2004;100:61–67
- ⁵⁶ Lu S, Ahn D, Johnson G et al. (2004) Diffusion-Tensor MR Imaging of Intracranial Neoplasia and Associated Peritumoral Edema: Introduction of the Tumor Infiltration Index *Radiology* 2004; 232:221–228
- ⁵⁷ Kono K, Inoue Y, Nakayama K, et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1081–1088.
- ⁵⁸ Law M, Young R et al. (2008) Gliomas: Predicting Time to Progression or Survival with Cerebral Blood Volume Measurements at Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging, *Radiology: Volume 247: Number 2—May 2008*
- ⁵⁹ Mineo JF, Quintin-Roue I, Lucas B, Buburuzan V, Besson G (2002) Glioblastomas: clinical study and prognosis factors. *Neurochirurgie* 48(6): 500–509
- ⁶⁰ Kleihues P, Ohgaki H (1999) Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-Oncology* 1: 44–51

Zweitauswertung der ALA-Glioblastomstudie

„Wie wirken sich Veränderungen des perifokalen Ödems auf die Prognose von Glioblastomen aus?“

Abstract

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit MRT-Veränderungen bei Glioblastomen. Bei dieser Art von Hirntumoren handelt es sich um WHO-Grad IV-Tumoren, die die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache im mittleren Lebensalter stellen.

Unter Verwendung von Patientendaten der ALA-Studie geht die Arbeit auf die Hypothese zurück, dass ein Zusammenhang zwischen der perioperativen Ödemdynamik, bzw. der Dynamik der perifokalen Signalsteigerung in den T2-gewichteten Bildern, und der rezidivfreien Überlebenszeit besteht.

Durch Bildung von vier Subgruppen, die sich auf die jeweilige Ödemdynamik beziehen, konnte in einer Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ein deutlicher Unterschied zwischen den rezidivfreien Überlebenszeiten von progredienten- und deutlich regredienten Ödemen dargestellt werden.

Aus den gewonnenen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass eine Zu- oder Abnahme von T2-Veränderungen in der MRT im Vergleich zum präoperativen Ausgangsbefund ein wichtiger prognostischer Faktor ist.

Die vorgestellte Methode könnte deswegen neben etablierten Prognosefaktoren wie der Tumorlokalisierung, dem Nekroseausmaß und der Ödemgröße, als einfach zu bestimmender prognostischer MRT-Marker Verwendung in der klinische Routine finden und Hilfestellung bei der Therapieentscheidung geben. So könnte anhand der gewonnenen Daten beispielsweise die Kortisontherapie modifiziert werden oder eine Entscheidung über die frühzeitige Rezidivoperation getroffen werden.

Danksagung

Besonderer Dank an Herrn Prof. Dr. U. Mödder, dessen Führung Inspiration und Motivation zugleich ist, und allen Mitarbeitern des Instituts für Radiologie für die Unterstützung

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. B. Turowski für die Überlassung des Themas, die investierte Arbeit und die aufgebrauchte Geduld.

Dank an Herrn Privatdozent Dr. A. Saleh für die Unterstützung in der statistischen Auswertung.

Ich danke der Firma Medac GmbH, Hamburg für die Bereitstellung der Patientenbilder der ALA-Studie.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner ganzen Familie und insbesondere meiner Mama für die ausdauernde Motivation.