

# MR-Bildgebung bei Gliomen

Philipp Kickingeder, Alexander Radbruch

## Übersicht

Einleitung	323
Kriterien für das Radiology Assessment in der Neuroonkologie	324
Gliombeurteilung mit funktionellen Magnetresonanzsequenzen	325
Zukunftsträchtige Bildgebungstechniken für die Gliombeurteilung	335
Fazit	329

## Zusammenfassung

Im vorliegenden Übersichtsartikel werden die wesentlichen Entwicklungen der letzten Jahre der MR-Bildgebung bei Gliomen aufgezeigt. Schwerpunkte sind dabei die sog. RANO-Kriterien (Kriterien für das Radiology Assessment in der Neuroonkologie), die umfassende Änderungen in der Bewertung des Therapieansprechens höhergradiger Gliome mit sich brachten, sowie neue, sog.

funktionelle MR-Sequenzen. Beschränkte sich die traditionelle Diagnostik bei höhergradigen Gliomen auf kontrastmittelverstärkte T1w Aufnahmen, so wurden mit Einführung der RANO-Kriterien erstmals auch T2w Sequenzen in die Beurteilung des Therapieansprechens einbezogen. Weiterhin wurde in den letzten Jahren der potenzielle Nutzen funktioneller MR-Sequenzen erforscht, die zum Teil Parameter der Tumorbiologie (z. B. Tumervaskularisation) unmittelbar darstellen können. Nach einer kurzen Vorstellung der wesentlichen, mit Einführung der RANO-Kriterien einhergehenden Änderungen werden in diesem Übersichtsartikel die in der Praxis geläufigsten funktionellen MR-Sequenzen beschrieben: MR-Diffusion, MR-Perfusion und SWI (suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung). Darüber hinaus wird ihr potenzieller klinischer Nutzen diskutiert. Abschließend wird ein Ausblick gegeben auf mögliche zukünftige Entwicklungen der MR-Bildgebung der Gliome. Dabei stehen die Ultrahochfeld-MRT bei 7 T (Tesla) sowie die sog. Radiomics im Zentrum der Ausführungen.

## Einleitung

Hauptaufgaben der Bildgebung bei der Behandlung von Gliomen sind zuvorderst folgende 2 Anforderungen:

- Erstellen der richtigen Differenzialdiagnose bei neu aufgetretenen zerebralen Raumforderungen
- korrekte Beurteilung des Therapieansprechens bei unterschiedlichen Therapien

Im vorliegenden Übersichtsartikel sollen die wesentlichen neuen Erkenntnisse der letzten Jahre zu beiden Aufgaben der MR-Bildgebung von Gliomen vorgestellt werden. Dabei werden zunächst Änderungen durch die 2010 veröffentlichten RANO-Kriterien (Kriterien für das Radiology Assessment in der Neuroonkologie) und ihr Einfluss auf die Verlaufsbeurteilung bei Gliomen geschildert. Im Anschluss werden die in der Klinik am häufigsten verwendeten sog. funktionellen MR-Sequenzen vorgestellt und es wird ihr potenzieller

klinischer Nutzen für die MR-Bildgebung der Gliome diskutiert.

Traditionell erfolgte die MR-Bildgebung höhergradiger Gliome (WHO-Grad III, IV [Grade der Tumorklassifikation der World Health Organisation]), die zumeist mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke verbunden sind, mit kontrastverstärkten T1w Aufnahmen [1]. In den letzten Jahren wurden jedoch insbesondere bei höhergradigen Gliomen vermehrt sog. antiangiogene Therapieregime verwendet, die innerhalb kurzer Zeit zu einer signifikanten Reduktion kontrastmittelaufnehmender Tumoranteile auf T1w Aufnahmen führen können, ohne dass sich dies in einem verlängerten Gesamtüberleben niederschlagen würde [2]. Im Jahre 2010 wurde durch die Einführung der RANO-Kriterien für höhergradige Gliome den neuen Herausforderungen antiangiogener Therapien bei höhergradigen Gliomen in einem ersten Ansatz Rechnung getragen, indem

T2w Sequenzen in die Beurteilung des Therapieansprechens einbezogen werden [1].

Die Entwicklung der MR-Bildgebung bei Gliomen war in den letzten Jahren des Weiteren geprägt durch die zunehmende Verwendung neuer, sog. funktioneller MR-Sequenzen. Diese funktionellen Sequenzen unterscheiden sich von den traditionell verwendeten T1w und T2w Sequenzen dadurch, dass sie unmittelbar Aspekte der Tumorpathophysiologie visualisieren können. In diesem Übersichtsartikel werden aus der Vielzahl der neuen Sequenzen die MR-Diffusion, die MR-Perfusion sowie die SWI (suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung) dargestellt. Ferner wird der Bereich der Ultrahochfeld-Bildgebung bei 7T (Tesla) angeschnitten und das sog. CEST-Imaging (Chemical Exchange saturated Transfer Imaging) vorgestellt. Letzteres befindet sich noch in einem experimentellen Stadium. Es könnte in der Zukunft möglicherweise zu einer In-vivo-Messung des pH-Wertes oder zur Darstellung von Glukoseanreicherung im Hirngewebe verwendet werden. Abschließend wird ein kurzer Ausflug in die Radiomics gemacht, einen Bereich der radiologischen Grundlagenforschung, der in der wissenschaftlichen Debatte derzeit eine zentrale Stellung einnimmt.

## Kriterien für das Radiology Assessment in der Neuro-onkologie

Die RANO-Kriterien [1] wurden im Jahre 2010 von der RANO-Arbeitsgruppe entwickelt und stellen eine Fortentwicklung der bis dato verwendeten MacDonald-Kriterien [3] dar. Gemeinsam ist beiden Kriterien, dass sie das Therapieansprechen in die 4 Kategorien

- Stable Disease,
- Partial Response,
- Complete Response und
- Progressive Disease

unterteilen und als Grundlage der Messung die Ausdehnung der Kontrastmittelaufnahme auf T1w Serien heranziehen.

Im Gegensatz zu den MacDonald-Kriterien verwenden die RANO-Kriterien jedoch als zusätzliches Korrektiv T2w Aufnahmen. Grund für den Einschluss von T2w Sequenzen in die Verlaufsbeurteilung bei höhergradigen Gliomen ist der Einfluss antiangiogener Therapien auf eine Störung der Blut-Hirn-Schranke. Studien bei Glioblastomen mit dem antiangiogen wirkenden Antikörper Bevacizumab beschrieben oftmals einen starken Rückgang kontrastmittelaufnehmender Tumoranteile, der jedoch von einem infiltrativen Progress begleitet wurde, der nur auf T2w Aufnahmen sichtbar war. Um diesen sog. T2-Progress zu erfassen, wird von den

**Tabelle 1**

### Zusammenfassung der RANO-Kriterien für höhergradige Gliome.

Kriterien	Complete Response	Partial Response	Stable Disease	Progressive Disease
T1w kontrastmittelaufnehmende Läsion	keine	≥ 50% ↓	< 50% ↓, aber < 25% ↑	≥ 25% ↑ <sup>1</sup>
T2w/FLAIR	stabil oder ↓	stabil oder ↓	stabil oder ↓	↑
neue Läsion	keine	keine	keine	vorhanden
Kortikosteroide	keine	stabil oder ↓	stabil oder ↓	nicht anwendbar <sup>2</sup>
klinischer Status	stabil oder ↑	stabil oder ↑	stabil oder ↑	↓
erforderliche Kriterien	alle	alle	alle	mindestens 1 Kriterium

FLAIR = Fluid-attenuated Inversion Recovery

↓ = abnehmende Signalintensität

↑ = zunehmende Signalintensität

<sup>1</sup> Progressive Disease wird nicht innerhalb der ersten 3 Monate nach Beendigung einer Radiochemotherapie angenommen, wenn die neu aufgetretene Kontrastmittelaufnahme im Bereich des Strahlungsfelds liegt, da es sich bei dieser Kontrastmittelaufnahme um Pseudoprogression handeln könnte.

<sup>2</sup> Ein alleiniger Anstieg der Kortikosteroidkonzentration wird bei der Klassifizierung als Progressive Disease nicht berücksichtigt, falls der klinische Befund sich nicht verschlechtert.

RANO-Kriterien die Aufnahme sowohl einer kontrastverstärkten T1w Sequenz als auch einer T2w Sequenz zur Verlaufsbeurteilung gefordert. Progressive Disease wird nach den RANO-Kriterien bei signifikant zunehmendem T2w Signal (T2-Progress) angenommen [4]. Die Diagnose eines T2-Progresses ist dabei unabhängig davon, ob die Kontrastmittelaufnahme auf den T1w Sequenzen stabil oder gar rückläufig ist. Darüber hinaus können nach den RANO-Kriterien Stable Disease, Complete Response oder Partial Response nur bei konstanten oder abnehmenden T2w Hyperintensitäten diagnostiziert werden (Tab. 1).

#### Die RANO-Kriterien fordern die Verwendung von T1w und T2w Aufnahmen.

Neben der Einführung des T2-Progresses war die Anerkennung der Pseudoprogession die 2. wichtige Neuerung der RANO-Kriterien. Als „Pseudoprogession“ wird eine Verstärkung der Kontrastmittelaufnahme oder das erstmalige Auftreten einer Kontrastmittelaufnahme auf T1w Sequenzen nach Abschluss einer Radiochemotherapie bezeichnet, die in der Folge wieder verschwindet, ohne dass die Therapie umgestellt worden wäre [5]. Vermutet wird, dass Pseudoprogession gehäuft nach der Therapie mit Temozolomid sowie in den ersten 3 Monaten nach Beendigung der Radiochemotherapie auftritt. Um eine fehlerhafte Einordnung von Patienten mit Pseudoprogession als Patienten mit Progressive Disease zu vermeiden, wählte die RANO-Arbeitsgruppe einen pragmatischen Ansatz: Unter der Annahme, dass Pseudoprogession gehäuft in den ersten 12 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie auftritt, wurde ein Ausnahmetatbestand für die Beurteilung des Therapieansprechens dieser Patienten geschaffen. Demnach soll Progressive Disease innerhalb der ersten 12 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie nur angenommen werden, wenn die Mehrheit der Kontrastmittelanreicherung außerhalb des Bestrahlungsfelds liegt (außerhalb der 80%-Isodenslinie) oder eine bioptische histologische Sicherung vorliegt, die Malignität eindeutig nachweist. Andernfalls ist der Befund als Stable Disease zu bewerten. Patienten, die eine neu aufgetretene Kontrastmittelaufnahme aufweisen, sollen nur nach diesem Zeitraum für Rezidivstudien zugelassen werden.

#### Die RANO-Kriterien erkennen das radiologische Phänomen der Pseudoprogession an.

In den RANO-Kriterien wurde ausdrücklich darauf verwiesen, dass diese als Work in Progress zu verstehen sind. Ob sich die in den RANO-Kriterien eingeführten Konzepte des T2-Progresses und der Behandlung der Pseudoprogession in der Praxis bewährt haben, ist derzeit noch schwer zu beurteilen. Es bleibt abzuwarten, ob neue Versionen der RANO-Kriterien an ihnen festhalten werden.

## Gliombeurteilung mit funktionellen Magnetresonanzsequenzen

Im Gegensatz zu den traditionell verwendeten T1w und T2w Sequenzen ist es mit sog. funktionellen MR-Sequenzen möglich, einzelne pathophysiologische Aspekte des Tumorwachstums isoliert darzustellen, wie beispielsweise die Zellularität oder die Vaskularität des Tumors. In den letzten Jahren wurden viele dieser neuen funktionellen MR-Techniken in Studien zur MR-Bildgebung der Gliome untersucht [6, 7]. Die untersuchten Fragestellungen beziehen sich dabei nicht nur auf die Abgrenzung von Tumor und gesundem Gewebe in der Rezidivdiagnostik. Vielmehr wird darüber hinaus auch das Potenzial unterschiedlicher MR-Sequenzen für die Differenzialdiagnose sowie für ihre Anwendung als prognostische und prädiktive Biomarker für unterschiedliche Therapieansätze untersucht. Bis heute existiert kein Konsens darüber, für welche Fragestellung welche MR-Sequenz in der MR-Bildgebung der Gliome angewendet werden sollte.

#### Funktionelle MR-Sequenzen werden bislang nicht zur Therapiebeurteilung von Gliomen verwendet.

Die RANO-Arbeitsgruppe berät jedoch derzeit, ob und inwiefern funktionelle Techniken in die Response-Kriterien mit aufgenommen werden können. Bei der Erstellung der RANO-Kriterien des Jahres 2010 wurde der wissenschaftliche Stand dieser MR-Sequenzen als nicht hinreichend für eine weiterreichende, standardisierte Anwendung an mehreren Zentren erachtet. Es bleibt abzuwarten, ob neuere Versionen der RANO-Kriterien davon abweichen werden.

Im Folgenden werden die in der Praxis gebräuchlichsten Sequenzen MR-Diffusion, MR-Perfusion und SWI vorgestellt und mögliche Anwendungen in der Klinik aufgezeigt.

## Magnetresonanzperfusion

Allgemein misst die MR-Perfusion die Tumervaskularisierung, die indirekt als Neoangiogenese bei Gliomen einen Marker für Malignität darstellt. Wichtigste Parameter sind dabei das CBV (zerebrales Blutvolumen) und die Tumorgefäßpermeabilität.

Einige Arbeiten betonen das Potenzial dieser Technik zum Grading der Gliome und zu deren Prognoseeinschätzung auf Basis des CBV [8]. Da jedoch auch niedriggradige Hirntumoren, wie Oligodendrogliome und einige pilozytische Astrozytome, gefäßreicher sein können, sind der diagnostischen Aussagekraft der Perfusion bezüglich des Grading Grenzen gesetzt [9, 10]. Weiterhin fanden Burth u. Mitarb. in einer Arbeit aus dem Jahre 2016 heraus, dass der Prognoseeinschätzung auf der Basis der MR-Perfusion bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom Grenzen gesetzt sind. Eine signifikante Korrelation des CBV und des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens zeigte sich in der univariaten Analyse. In der multivariaten Analyse, in der klinische Parameter (vor allem Patientenalter und Karnofsky-Index) einbezogen wurden, konnte dieser Zusammenhang hingegen für das Gesamtüberleben nicht bestätigt werden [11]. Besondere Aufmerksamkeit kam der Perfusionsmessung nach Einführung antiangiogener Therapie zu, weil dadurch ein direktes Therapiemonitoring dieser antiangiogenen Effekte möglich wurde [12–15]. Da bislang jedoch kein Nachweis einer sicher antitumorösen Wirkung der antiangiogenen Therapie gezeigt werden konnte [16–18], ist der Nachweis wirksamer antiangiogener Effekte bezüglich der Überlebensprognose noch unklar [19, 20]. Die MR-Perfusion wurde darüber hinaus zur Differenzierung von Pseudoprogression und wirklicher Progression verwendet [21]. Es wurden jedoch in diesem Zusammenhang methodische Probleme geltend gemacht. Eine verlässliche Differenzierung ist bis heute nicht erreicht [22].

**Der Stellenwert der MR-Perfusion für das Gliom-Grading, für die Prognoseeinschätzung sowie für das Erkennen von Pseudoprogression ist umstritten.**

In mehreren Arbeiten wurde gezeigt, dass sich die MR-Perfusion zur Differenzialdiagnose maligner solider Hirntumoren eignet [23, 24]. Primäre ZNS-Lymphome (Lymphome des zentralen Nervensystems) sind im Gegensatz zu den malignen Gliomen nur gering vaskularisiert, sodass das intratumorale CBV nicht oder nur mäßiggradig erhöht ist. Metastasen sind in der Regel

scharf vom gesunden Hirngewebe abgegrenzt, während Gliome und Lymphome infiltrativ wachsen. Eine Erhöhung des CBV außerhalb des kontrastmittelreicheren Tumors markiert die Infiltrationszone der Gliome und Lymphome und spricht daher gegen eine Metastase.

**Die MR-Perfusion kann zur Differenzialdiagnose von Glioblastom und primärem ZNS-Lymphom verwendet werden.**

## Magnetresonanzdiffusion

Die MR-Diffusion spiegelt vor allem Veränderungen der Gewebetextur wider, ohne für bestimmte Veränderungen spezifisch zu sein.

In der Routinediagnostik wird dabei der ADC (apparenter Diffusionskoeffizient) verwendet, der die nicht directionale Diffusion der Wasserprotonen misst, die durch Diffusionsbarrieren, wie Zellwände oder Eiter, eingeschränkt sein kann. Die ADC-Messung wird dabei u. a. zur Differenzialdiagnose zentral-nekrotischer Raumforderungen verwendet: Vor allem Abszesse können deutliche Absenkungen der ADC-Werte aufweisen. Zudem wird angenommen, dass in zellichten Tumoren der Extrazellularraum verengt und die Diffusion daher eingeschränkt ist. Diese Theorie wurde durch die Studien unterstützt, die niedrige ADC-Werte in Tumoren hoher Zelldichte fanden, wie embryonalen Tumoren und Lymphomen [24]. Darüber hinaus wurde berichtet, dass das Verteilungsmuster im ADC-Histogramm bei Gliomen potenziell prognostisch ungünstigere Tumor-entitäten identifizieren kann [25].

**Wichtigster Parameter der MR-Diffusion ist der ADC.**

Im Therapiemonitoring sind Diffusionsveränderungen vieldeutig: Postoperatives Blut zeigt abszessähnliche Erniedrigungen der ADC-Werte, während postoperative Abszesse auch ohne Erniedrigungen der ADC-Werte vorkommen. Unter antiangiogener Therapie werden Minderungen der ADC-Werte sowohl in atypischen Nekrosen (oft infarktähnlich) beobachtet als auch in oft progredienter, häufig nicht kontrastmittelanreichernder Tumorinfiltration [26, 27]. Niedrige ADC-Werte eines neu diagnostizierten Glioblastoms korrelierten in der im Abschnitt zur MR-Perfusion zitierten Arbeit von Burth u. Mitarb. [11] in univariater Analyse mit einem niedrigen Gesamtüberleben. Bei multivariater Analyse und Einbeziehung klinischer Parameter konnte diese

Korrelation jedoch nicht bestätigt werden. Auch hier zeigte sich – wie schon bei der MR-Perfusion – der dominante Effekt klinischer Parameter, die für die Prognoseabschätzung nach der Studie von Burth u. Mitarb. relevanter zu sein scheinen als die Bildgebungsparameter der MR-Diffusion und der MR-Perfusion.

**Der Stellenwert der MR-Diffusion für das Therapiemonitoring sowie zur Prognoseeinschätzung ist umstritten.**

### Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung

Die SWI ist eine flusskompensierte, hochauflösende 3D-Gradienten-Echo-Sequenz, die durch die Verwendung von Phasen- und Magnitudeinformationen Gewebe mit hoher Suszeptibilität darstellt, wie beispielsweise Blutabbauprodukte oder venöse Gefäße [28, 29].

Während der diagnostische Mehrwert der MR-Perfusion und der MR-Diffusion in der Neuroonkologie schon seit längerer Zeit untersucht wurde, ist der Nutzen der SWI in der neuroonkologischen Diagnostik erst seit etwa 5 Jahren Ziel intensiverer Untersuchungen.

**Der mögliche Nutzen der SWI in der Neuroonkologie wird erst seit etwa 5 Jahren intensiv untersucht.**

Grundlage der Diagnostik mithilfe der SWI sind unregelmäßig konfigurierte Hypointensitäten innerhalb des Tumors, sog. ITSS (intratumorale Suszeptibilitätssignale) [30]. Prinzipiell können die ITSS durch Verkalkungen oder Desoxyhämoglobin aus Mikroblutungen oder venösen Gefäßen verursacht werden. Für Glioblastome konnte gezeigt werden, dass die ITSS Mikroblutungen innerhalb des Tumors entsprechen [31] und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von primären ZNS-Lymphomen verwendet werden können, bei denen ITSS deutlich seltener beobachtet werden (Abb. 1 und Abb. 2) [24]. Eine weitere Studie lieferte Hinweise dafür, dass eine Quantifizierung der ITSS zur Prognoseabschätzung unterschiedlicher Kombinationstherapien bei Glioblastompatienten verwendet werden könnte [32].

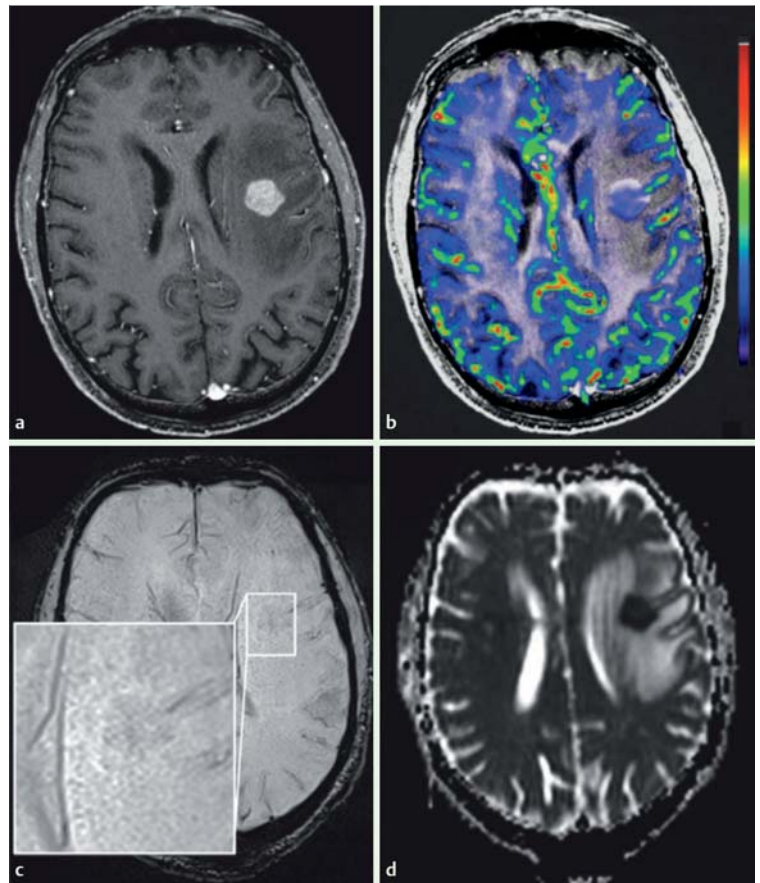


Abb. 1 Links-frontal gelegenes primäres ZNS-Lymphom mit solider kontrastmittelaufnehmender Läsion in den T1w Sequenzen (a). Dazu korrespondierend zeigen sich die für primäre Lymphome des ZNS typischen Befunde in den anderen Sequenzen (b–d) (Acknowledgment: These images are modified and reproduced from Kickingeder et al. Radiology 2014; 272 (3): 843–850 with the permission of the RSNA as the copyright owner). a T1w Sequenz mit Kontrastmittelaufnahme der Läsion. b Fehlende Erhöhung des intratumoralen relativen CBV. c Keine ITSS. d Jedoch deutliche intratumorale Absenkung des ADC-Wertes.

Eine Fortentwicklung der SWI ist das sog. QSM (Quantitative Susceptibility Mapping), das – anders als die SWI – eine sichere Unterscheidung von Kalzifizierungen und Einblutungen im Tumor ermöglicht [33]. Differenzialdiagnostisch kann die Methode potenziell zur Identifizierung von Tumoren mit einer Neigung zu Verkalkungen, wie beispielsweise Oligodendrogliomen, verwendet werden. Zudem könnte QSM in der Bewertung des Therapieansprechens höhergradiger Gliome bei der Rezidivtherapie mit Bevacizumab Anwendung finden: Kalzifizierungen wurden bei diesen Patienten als prädiktiver Bildgebungsmarker beschrieben [34].

**Eine Fortentwicklung der SWI ist das QSM.**

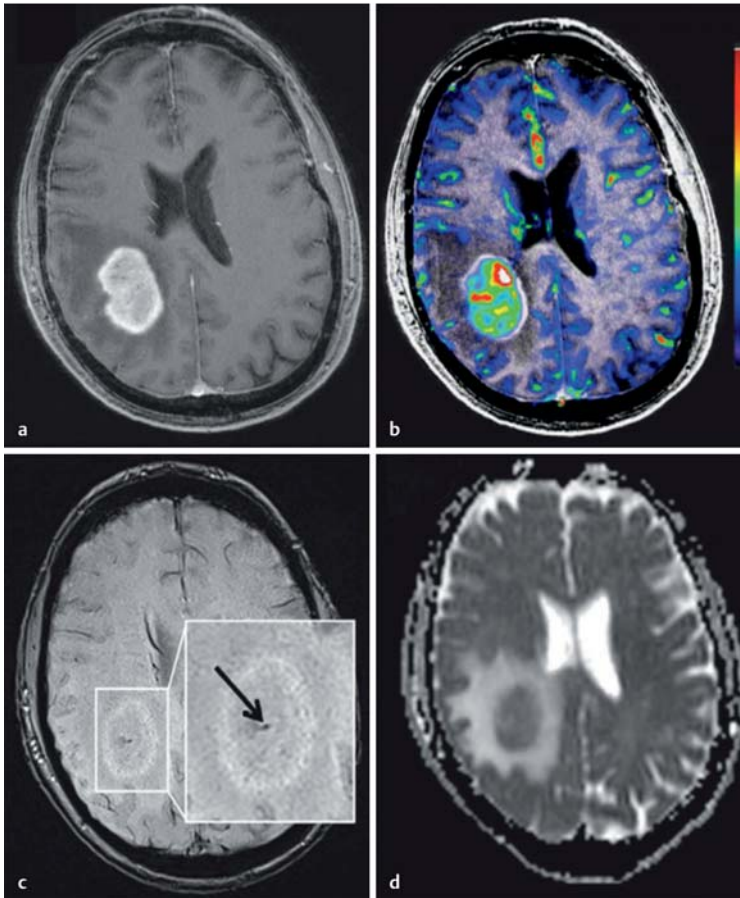


Abb. 2 Glioblastom. Es zeigt sich in diesem Fall wie beim primären ZNS-Lymphom in Abb. 1 eine solide kontrastmittelaufnehmende Läsion rechts-parietal in den T1w Sequenzen (a). Die Befunde in den anderen Sequenzen (b–d) unterscheiden sich von denen des primären ZNS-Lymphoms (Acknowledgment: These images are modified and reproduced from Kickingeder et al. Radiology 2014; 272 (3): 843–850 with the permission of the RSNA as the copyright owner). a T1w Sequenz mit Kontrastmittelaufnahme der Läsion. b Deutliche Erhöhung des intratumoralen relativen CBV. c Vereinzelt ITSS (Pfeil). d Fehlende intratumorale Absenkung des ADC-Wertes.

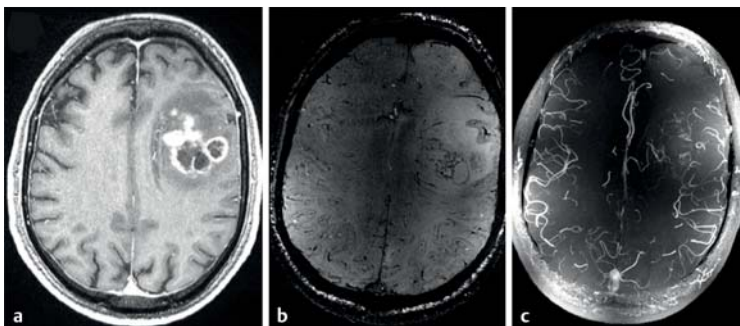


Abb. 3 Links-frontal gelegenes Glioblastom. In der SWI in b sind venöse Gefäße und Mikroblutungen sichtbar, in der Time-of-Flight-Angiografie in c Tumorgefäße. a Kontrastmittelverstärkte T1w Aufnahme bei 3 T. b SWI bei 7 T. c Time-of-Flight-Angiografie bei 7 T.

## Zukunftsträchtige Bildgebungstechniken für die Gliombeurteilung

### Ultrahochfeld-Magnetresonanztomografie

Die Ultrahochfeld-MRT bei 7 T ist bis heute nur an wenigen Zentren verfügbar. Erste Ergebnisse von Messungen an Hirntumorpatienten zeigen jedoch das Potenzial der hohen Feldstärke auf [35, 36]. Hauptvorteil der Ultrahochfeld-MRT ist das bessere Signal-zu-Rausch-Verhältnis, das sowohl eine verbesserte räumliche Auflösung als auch die Anwendung von neuen Bildgebungstechniken ermöglicht.

Eine Technik, die in besonderem Maße von der erhöhten räumlichen Auflösung bei 7 T profitiert, ist die Time-of-Flight-Angiografie. Diese ist im Tumorprotokoll bei 3 T üblicherweise nicht vorhanden, da die räumliche Auflösung bei 3 T zumeist nicht für die Darstellung der Tumorgefäße ausreicht. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass mit der Time-of-Flight-Angiografie bei 7 T die Tumorgefäße von Glioblastompatienten bis zu einem Durchmesser von 300  $\mu\text{m}$  in vivo dargestellt und quantifiziert werden können (Abb. 3) [37]. Diese Methode hat somit das Potenzial zum direkten Therapiemonitoring antiangiogener Therapien.

### Tumorgefäße können mit der Time-of-Flight-Angiografie bei 7 T erstmals direkt visualisiert werden.

Darüber hinaus ermöglicht die Ultrahochfeld-MRT die Bildgebung von anderen Atomkernen als dem in der konventionellen MRT verwendeten Wasserstoff. So konnte mit der Natriumbildgebung bei 7 T erstmals eine Störung des Natriumgleichgewichts in Tumoren visualisiert werden, wie sie in malignen Tumoren oder bei Zellschädigungen auftritt. Zudem konnte eine Differenzierung von intra- und extrazellulärem Natrium vorgenommen werden [38]. Ferner konnten kürzlich erstmals Machbarkeitsstudien zeigen, dass sowohl die Chlor- [39] als auch die Sauerstoffbildgebung [40] prinzipiell bei Glioblastompatienten angewandt werden können.

Eine Methode, die ebenfalls stark von der erhöhten Feldstärke bei 7 T profitiert und die in letzter Zeit verstärkt in der neuroonkologischen Bildgebung eingesetzt wird, ist das CEST-Imaging [41, 42]. Diese Methode basiert auf einem Übertrag von Protonen niedrig konzentrierter intra- und extrazellulärer Metabolite

auf freie Wassermoleküle, die das schließlich zu messende Wassersignal modifizieren. Potenziell können mit der CEST-Technik sowohl pH-Wert als auch Proteinfaltungszustände im Tumor bestimmt werden [43,44]. Kürzlich wurde ferner erstmals gezeigt, dass basierend auf dem CEST-Imaging potenziell die Glukoseaufnahme im Tumor nach intravenöser Glukoseapplikation visualisiert werden kann [45].

**Eine erste Studie zeigt, dass Glukosebildung mit der MRT prinzipiell machbar ist.**

## Radiomics

„Radiomics“ bezeichnet ein Teilgebiet der medizinischen Bildverarbeitung und radiologischen Grundlagenforschung, das sich mit der Analyse von quantitativen Bildmerkmalen beschäftigt [46]. Die Vorgehensweise besteht vor allem in der automatischen Extraktion einer großen Anzahl (in der Regel mehrerer Hunderter oder Tausender) quantitativer Merkmale aus den Bilddaten. Damit lassen sich Informationen über (zum Teil subtile) Tumoreigenschaften gewinnen, die bis dato in der klinischen Routine – anhand der konventionellen Interpretation der multimodalen MR-Bildgebung – noch nicht verfügbar sind. In einem 2. Schritt werden diese Daten statistisch analysiert und anhand maschineller Lernverfahren zur Generierung von klinischen Vorhersagemodellen verwendet.

**Zentrale Elemente der Radiomics sind die automatische Extraktion von Bildgebungsparametern und maschinelle Lernverfahren.**

In mehreren aktuellen Studien wurde bereits das Potenzial dieser automatisierten Hochdurchsatzmethode sowohl bei Hirntumoren [47–49] als auch bei extrakraniellen Tumoren [50,51] aufgezeigt. Exemplarisch konnte in der Anwendung bei Hirntumoren bereits gezeigt werden: Auf Radiomics basierende Vorhersagemodelle, die sich einzig auf quantitative Bildmerkmale aus den kontrastmittelverstärkten T1w sowie FLAIR-Sequenzen (Fluid-attenuated-Inversion-Recovery-Sequenzen) stützen, haben folgende Vorteile:

- Sie können den klinischen Verlauf von Patienten mit Glioblastomen mit einer höheren Präzision vorhergesagen als bis dato etablierte klinische oder radiologische Vorhersagemodelle (z. B. basierend auf Diffusions- oder Perfusionsparametern der ADC bzw. des CBV) [48].

- Mit ihrer Hilfe kann das Therapieansprechen auf eine antiangiogene Therapie bei Patienten mit Glioblastomrezidiv vorhergesagt werden [47,49].

Zukünftige Arbeiten werden den Stellenwert von Radiomics und deren Potenzial zur computerbasierten Interpretation von radiologischen Bilddaten weiter untersuchen [52].

## Fazit

Schwerpunkte des wissenschaftlichen Diskurses der letzten Jahre in der MR-Bildgebung der Gliome waren zum einen die RANO-Kriterien, zum anderen die Anwendung neuer funktioneller MR-Sequenzen. Eine wesentliche Neuerung der RANO-Kriterien für höhergradige Gliome ist die Anerkennung des T2-Progresses sowie der Pseudoprogression. Neue funktionelle MR-Sequenzen werden vermehrt sowohl für die Differenzialdiagnose neu diagnostizierter Raumforderungen als auch für das Therapiemonitoring verwendet. Der klinische Mehrwert dieser Sequenzen ist dabei weiterhin Gegenstand der Forschung. Zukünftige Forschungsgebiete mit potenzieller klinischer Anwendung sind die Radiomics sowie neue Formen der Hochfeld-MRT.

**Interessenkonflikt:** Consulting Tätigkeit und Advisory Boards Bayer, Bracco, GE, Guerbet (Alexander Radbruch). Vorträge: Siemens, AbbVie.

## Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Ass. jur. Alexander Radbruch  
 Universitätsklinikum Essen  
 Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
 Hufelandstraße 55  
 45147 Essen  
 E-Mail: a.radbruch@Dkfz-Heidelberg.de

## Literatur

- 1 Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1963–1972
- 2 Nowosielski M, Wiestler B, Goebel G et al. Progression types after antiangiogenic therapy are related to outcome in recurrent glioblastoma. *Neurology* 2014; 82: 1684–1692

- 3 Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1277–1280
- 4 Radbruch A, Lutz K, Wiestler B et al. Relevance of T2 signal changes in the assessment of progression of glioblastoma according to the Response Assessment in Neurooncology criteria. *Neuro Oncol* 2012; 14: 222–229
- 5 Radbruch A, Fladt J, Kickingereder P et al. Pseudoprogression in patients with glioblastoma: clinical relevance despite low incidence. *Neuro Oncol* 2015; 17: 151–159
- 6 Lutz K, Wiestler B, Graf M et al. Infiltrative patterns of glioblastoma: identification of tumor progress using apparent diffusion coefficient histograms. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 1096–1103
- 7 Deike K, Wiestler B, Graf M et al. Prognostic value of combined visualization of MR diffusion and perfusion maps in glioblastoma. *J Neurooncol* 2016; 126: 463–472
- 8 Law M, Young RJ, Babb JS et al. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology* 2008; 247: 490–498
- 9 Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW et al. Glial 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* 2004; 25: 214–221
- 10 Saito T, Yamasaki F, Kajiwara Y et al. Role of perfusion-weighted imaging at 3T in the histopathological differentiation between astrocytic and oligodendroglial tumors. *Eur J Radiol* 2012; 81: 1863–1869
- 11 Burth S, Kickingereder P, Eidel O et al. Clinical parameters outweigh diffusion- and perfusion-derived MRI parameters in predicting survival in newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* 2016: [Epub ahead of print]
- 12 Kickingereder P, Radbruch A, Burth S et al. MR-perfusion derived hemodynamic parametric response mapping of bevacizumab efficacy in recurrent glioblastoma. *Radiology* 2016; 279: 542–552
- 13 Bonekamp D, Mouridsen K, Radbruch A et al. Assessment of tumor oxygenation and its impact on treatment response in bevacizumab-treated recurrent glioblastoma. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016: [Epub ahead of print]
- 14 Kickingereder P, Wiestler B, Burth S et al. Relative cerebral blood volume is a potential predictive imaging biomarker of bevacizumab efficacy in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2015; 17: 1139–1147
- 15 Vidiri A, Pace A, Fabi A et al. Early perfusion changes in patients with recurrent high-grade brain tumor treated with Bevacizumab: preliminary results by a quantitative evaluation. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 33
- 16 Chinot OL, Wick W, Mason W et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 709–722
- 17 Sandmann T, Bourgon R, Garcia J et al. Patients with proneural glioblastoma may derive overall survival benefit from the addition of bevacizumab to first-line radiotherapy and temozolomide: retrospective analysis of the AVAglio trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2735–2744
- 18 Wick W, Brandes AA, Gorlia T et al. EORTC 26101 phase III trial exploring the combination of bevacizumab and lomustine in patients with first progression of a glioblastoma. *J Clin Oncol* 2016 Abstr. 2001
- 19 Lu-Emerson C, Duda DG, Emblem KE et al. Lessons from anti-vascular endothelial growth factor and anti-vascular endothelial growth factor receptor trials in patients with glioblastoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1197–1213
- 20 Mayer TM. Can we predict bevacizumab responders in patients with glioblastoma? *J Clin Oncol* 2015; 33: 2721–2722
- 21 Tsien C, Galbán CJ, Chenevert TL et al. Parametric response map as an imaging biomarker to distinguish progression from pseudoprogression in high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2293–2299
- 22 Radbruch A, Bendszus M, Wick W et al. Comment to: Parametric response map as an imaging biomarker to distinguish progression from pseudoprogression in high-grade glioma: pitfalls in perfusion MRI in brain tumors: Tsien C, Galbán CJ, Chenevert TL, Johnson TD, Hamstra DA, Sundgren PC, Junck L, Meyer CR, Rehemtulla A, Lawrence T, Ross BD. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2293–2299 *Clin Neuroradiol* 2010; 20 (3): 183–184
- 23 Kickingereder P, Sahm F, Wiestler B et al. Evaluation of microvascular permeability with dynamic contrast-enhanced MRI for the differentiation of primary CNS lymphoma and glioblastoma: radiologic-pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 1503–1508
- 24 Kickingereder P, Wiestler B, Sahm F et al. Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: multiparametric differentiation by using diffusion-, perfusion-, and susceptibility-weighted MR imaging. *Radiology* 2014; 272: 843–850
- 25 Pope WB, Kim HJ, Huo J et al. Recurrent glioblastoma multiforme: ADC histogram analysis predicts response to bevacizumab treatment. *Radiology* 2009; 252: 182–189
- 26 Rieger J, Bähr O, Müller K et al. Bevacizumab-induced diffusion-restricted lesions in malignant glioma patients. *J Neurooncol* 2010; 99: 49–56
- 27 Mong S, Ellingson BM, Nghiemphu PL et al. Persistent diffusion-restricted lesions in bevacizumab-treated malignant gliomas are associated with improved survival compared with matched controls. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1763–1770
- 28 Reichenbach JR, Haacke EM. High-resolution BOLD venographic imaging: a window into brain function. *NMR Biomed* 2001; 14: 453–467
- 29 Reichenbach JR, Venkatesan R, Schillinger DJ et al. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology* 1997; 204: 272–277
- 30 Radbruch A, Graf M, Kramp L et al. Differentiation of brain metastases by percentage-wise quantification of intratumoral susceptibility-signals at 3Tesla. *Eur J Radiol* 2012; 81: 4064–4068
- 31 Deistung A, Schweser F, Wiestler B et al. Quantitative susceptibility mapping differentiates between blood depositions and calcifications in patients with glioblastoma. *PLoS One* 2013; 8: e57924
- 32 Lupo JM, Essock-Burns E, Molinaro AM et al. Using susceptibility-weighted imaging to determine response to combined



- anti-angiogenic, cytotoxic, and radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2013; 15: 480–489
- 33 Schweser F, Deistung A, Lehr BW et al. Differentiation between diamagnetic and paramagnetic cerebral lesions based on magnetic susceptibility mapping. *Med Phys* 2010; 37: 5165–5178
- 34 Bähr O, Harter PN, Weise LM et al. Sustained focal antitumor activity of bevacizumab in recurrent glioblastoma. *Neurology* 2014; 83: 227–234
- 35 Radbruch A, Schlemmer HP. Application of ultrahigh-field MRI in neuro-oncology. *Radiologe* 2013; 53: 411–414
- 36 Balchandani P, Naidich TP. Ultra-high-field MR neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36: 1204–1215
- 37 Radbruch A, Eidel O, Wiestler B et al. Quantification of tumor vessels in glioblastoma patients using time-of-flight angiography at 7 Tesla: a feasibility study. *Plos One* 2014; 9: e110727
- 38 Nagel AM, Bock M, Hartmann C et al. The potential of relaxation-weighted sodium magnetic resonance imaging as demonstrated on brain tumors. *Invest Radiol* 2011; 46: 539–547
- 39 Nagel AM, Lehmann-Horn F, Weber MA et al. In vivo  $^{35}\text{Cl}$  MR imaging in humans: a feasibility study. *Radiology* 2014; 271: 585–595
- 40 Hoffmann SH, Radbruch A, Bock M et al. Direct (17)O MRI with partial volume correction: first experiences in a glioblastoma patient. *MAGMA* 2014; 27: 579–587
- 41 Paech D, Zaiss M, Meissner JE et al. Nuclear overhauser enhancement mediated chemical exchange saturation transfer imaging at 7 Tesla in glioblastoma patients. *PLoS One* 2014; 9: e104181
- 42 Paech D, Burth S, Windschuh J et al. Nuclear Overhauser enhancement imaging of glioblastoma at 7 Tesla: region specific correlation with apparent diffusion coefficient and histology. *PLoS One* 2015; 10(3): e0121220. DOI 10.1371/journal.pone.0121220
- 43 Zaiss M, Kunz P, Goerke S et al. MR imaging of protein folding in vitro employing nuclear-Overhauser-mediated saturation transfer. *NMR Biomed* 2013; 26: 1815–1822
- 44 Zaiss M, Windschuh J, Goerke S et al. Downfield-NOE-suppressed amide-CEST-MRI at 7 Tesla provides a unique contrast in human glioblastoma. *Magn Reson Med* 2016: DOI 10.1002/mrm.26100 [Epub ahead of print]
- 45 Schuenke P, Koehler C, Korzowski A et al. Adiabatically prepared spin-lock approach for T1rho-based dynamic glucose enhanced MRI at ultrahigh fields. *Magn Reson Med* 2016: DOI 10.1002/mrm.26370 [Epub ahead of print]
- 46 Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* 2012; 48: 441–446
- 47 Kickingereder P et al. Large-scale radiomic profiling of recurrent glioblastoma identifies an imaging predictor for stratifying anti-angiogenic treatment response. *Clin Cancer Res* 2016: [in press]
- 48 Kickingereder P, Burth S, Wick A et al. Radiomic profiling of glioblastoma: identifying an imaging predictor of patient survival with improved performance over established clinical and radiologic risk models. *Radiology* 2016; 280: 880–889
- 49 Chang K, Zhang B, Guo X et al. Multimodal imaging patterns predict survival in recurrent glioblastoma patients treated with bevacizumab. *Neuro Oncol* 2016: [Epub ahead of print]
- 50 Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* 2014; 5: 4006
- 51 Fehr D, Veeraraghavan H, Wibmer A et al. Automatic classification of prostate cancer Gleason scores from multiparametric magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: E6265–E6273
- 52 Parmar C, Grossmann P, Bussink J et al. Machine learning methods for quantitative radiomic biomarkers. *Sci Rep* 2015; 5: 13087

Für welches Thema  
wünschen Sie sich einen  
Fortbildungsartikel?

Schreiben Sie uns  
Ihre Vorschläge an  
nrs@thieme.de

# CME-Fragen

## CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Welche der folgenden Verlaufsformen von Gliomen zählt *nicht* zu den RANO-Kriterien?

- A Progressive Disease
- B Partial Response
- C Stable Disease
- D Complete Response
- E Regressive Disease

2

Welche Aussage zum T2-Progress ist richtig?

- A Nur mithilfe von T2w Aufnahmen lässt sich die Ausdehnung von höhergradigen Gliomläsionen beurteilen.
- B Der infiltrative Progress von Glioblastomen unter antiangiogener Therapie ist nur auf T2w Aufnahmen sichtbar.
- C Auf T2w Aufnahmen lässt sich die Tumolvaskularisierung im Verlauf verfolgen.
- D Zum Nachweis eines T2-Progresses reicht die Durchführung einer T2w Sequenz.
- E Liegt ein signifikanter T2-Progress vor, lässt sich der Tumor als Partial Response kategorisieren.

3

Welcher der folgenden Befunde ist ein Ausschlusskriterium für das Gliomstadium Stable Disease?

- A keine neue Läsion vorhanden
- B Zunahme der T1w Kontrastmittelaufnahme um 15 %
- C Anstieg der T2w/FLAIR-Signalintensität
- D sich verbessernder klinischer Zustand
- E Kortikosteroidkonzentration stabil

4

Welche Aussage zur Pseudoprogession eines Glioms ist *nicht* korrekt?

- A Sie tritt vermutlich gehäuft nach Therapie mit Temozolomid und in den ersten 3 Monaten nach Radiochemotherapie auf.
- B Es handelt sich dabei um eine verstärkte Kontrastmittelaufnahme oder das erstmalige Auftreten einer Kontrastmittelaufnahme auf T1w Aufnahmen nach Abschluss einer Radiochemotherapie, die von selbst wieder verschwindet.
- C Sie lässt sich nur vom Stadium einer Progressive Disease unterscheiden, indem Malignität eindeutig bioptisch-histologisch ausgeschlossen wird.
- D Eine Pseudoprogession liegt vor, wenn die Mehrheit der Kontrastmittelanreicherung außerhalb des Bestrahlungsfelds liegt.
- E Erst nach 12 Wochen dürfen Patienten mit einer neu aufgetretenen Kontrastmittelanreicherung für Rezidivstudien zugelassen werden.

5

Welche Aussage zur Gliombeurteilung mittels MR-Perfusion trifft *nicht* zu?

- A Ausschließlich höhergradige Hirntumoren sind gefäßreich; dadurch lassen sie sich von niedriggradigen Tumoren eindeutig unterscheiden.
- B Eine signifikante Korrelation des CBV (zerebrales Blutvolumen) und des progressionsfreien bzw. des Gesamtüberlebens konnte in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden.
- C Mithilfe der MR-Perfusion wird ein direktes Therapiemonitoring einer antiangiogenen Therapie möglich.
- D Eine verlässliche Differenzierung zwischen Pseudoprogession und Progressive Disease mithilfe der MR-Perfusion ist bis heute nicht sicher möglich.
- E Die MR-Perfusion misst die Parameter CBV und Tumorgefäßpermeabilität als Zeichen der Tumolvaskularisierung.

# CME-Fragen

MR-Bildgebung bei Gliomen

6

Welcher der folgenden Befunde führt *nicht* zu einer Erniedrigung der ADC-Werte (Werte des Apparent Diffusion Coefficient) in der MR-Diffusionsmessung?

- A Abszess
- B postoperativer Abszess (manchmal)
- C zellreicher Tumor
- D postoperatives Blut
- E antiangiogene Therapie

7

Welche Aussage zum Einsatz der SWI (suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung) bei der Beurteilung von Gliomen ist *falsch*?

- A Sie ist in der Neuroonkologie schon lange fest etabliert.
- B Mit ihrer Hilfe kann ein Glioblastom anhand der vorhandenen Mikroblutungen differenzialdiagnostisch von einem primären Lymphom des zentralen Nervensystems abgegrenzt werden.
- C Es gibt Hinweise dafür, dass die SWI zur Prognoseabschätzung verschiedener Kombinationstherapien bei Glioblastompatienten eingesetzt werden kann.
- D In ihrer Weiterentwicklung als QSM (Quantitative Susceptibility Mapping) könnte sie zur Identifizierung von Oligodendrogliomen verwendet werden.
- E Die QSM könnte bei der Bewertung des Therapieansprechens höhergradiger Gliome bei der Rezidivtherapie mit Bevacizumab zur Anwendung kommen.

8

Welche Aussage zur Ultrahochfeld-MRT ist *nicht* korrekt?

- A Sie ermöglicht die Darstellung der Tumorgefäße von Glioblastomen *in vivo*.
- B Sie erlaubt die Bildgebung mit Atomkernen von Natrium, Chlor und Sauerstoff.
- C Mit ihrer Hilfe können Proteinfaltungszustände im Tumor bestimmt werden.
- D Sie bietet aufgrund der hohen Feldstärke ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis und eine bessere räumliche Auflösung.
- E Für die Durchführung einer Time-of-Flight-Angiografie reicht die Feldstärke von 7 T nicht aus.

9

Mit welcher bildgebenden Technik ließ sich kürzlich erstmals die Glukoseaufnahme im Tumor nach intravenöser Glukoseapplikation darstellen?

- A SWI (suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung)
- B CEST (Chemical Exchange saturated Transfer Imaging)
- C DWI (diffusionsgewichtete Bildgebung)
- D FLAIR (Fluid-attenuated Inversion Recovery)
- E SSFP (Steady-State free Precession)

10

Welche der folgenden Funktionen ist *nicht* kennzeichnend für Radiomics?

- A automatische Extraktion von qualitativen Bildmerkmalen
- B automatische Extraktion einer großen Zahl von quantitativen Bildmerkmalen
- C statistische Analyse der Bilddaten
- D Einsatz maschineller Lernverfahren
- E Generierung klinischer Vorhersagemodelle