

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Bildgebung in der Neuroonkologie

Asenbaum S

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2009; 10 (2), 9-15

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Change.Pain:

compact

PAIN FOR EXPERTS

Virtuelle Fortbildung

Themenschwerpunkte:

Schmerzmedizin | Palliativtherapie
Migräne | Neuropathische Schmerzen

Wissenschaftliche Leitung:

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Rudolf Likar, MSc

Jetzt anmelden!

Do.,
28.10.
17:00 – 20:00
Uhr

Fr.,
29.10.
17:00 – 19:15
Uhr



Bildgebung in der Neuroonkologie

S. Asenbaum

Kurzfassung: Sowohl radiologische als auch nuklearmedizinische Verfahren haben einen hohen Stellenwert in der Neuroonkologie. Neben der konventionellen Magnetresonanztomographie (MRT) und der Magnetresonanzspektroskopie (MRS) werden zunehmend funktionelle Verfahren in der MRT eingesetzt: die perfusions- und die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung. Die Positronenemissionstomographie (PET) dient in erster Linie der Bestimmung des Glukose-

stoffwechsels bzw. der Aminosäureaufnahme im Tumor. Durch gezielte Verknüpfung aller bildgebenden Modalitäten sollte es möglich sein, eine verbesserte Aussagekraft bezüglich Diagnose, Prognose oder Therapieansprechen bei Hirntumoren zu erzielen.

Abstract: Brain Tumor Imaging. Functional imaging methods are of special importance in neuro-

oncology. Perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance tomographies are increasingly applied in the management of brain tumors, providing new insights into the pathophysiology of tumors. Additionally, glucose metabolism and amino acid uptake are investigated using positron emission tomography. Multimodal imaging should improve diagnosis and therapy evaluation in oncology. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10 (2): 9–15.**

■ Einleitung

Wenige Bereiche in der Neurologie stehen in einem derartigen Kontakt mit allen Möglichkeiten der Bildgebung wie die Neuroonkologie: Beginnend bei der Diagnostik und Differenzialdiagnostik, über eine Therapieevaluierung und schließlich bis zur Verlaufskontrolle und Rezidivdiagnostik. Für das Management des neurologischen Tumorpatienten sind radiologische Untersuchungen unerlässlich. Nicht unumstritten hingegen ist die Bedeutung der nuklearmedizinischen Methoden.

Im vorliegenden Artikel soll eine Übersicht gegeben werden: Einerseits über die Möglichkeiten der Magnetresonanztomographie (MRT) in der Neuroonkologie, andererseits über die der Positronenemissionstomographie (PET). Der Fokus soll dabei auf der Untersuchung von Gliomen, in erster Linie Astrozytomen, liegen. Fragestellungen und Indikationen für die Bildgebung sind die Differenzierung Hirntumor versus nicht-neoplastische Raumforderung und die Artdiagnose des Tumors, die Frage nach dem Malignitätsgrad und einem möglichen Biopsieort, nach der Tumorausdehnung, nach Informationen hinsichtlich Therapieplanung bzw. -evaluierung und -monitoring, eine Verlaufsbeobachtung des Krankheitsgeschehens und die Unterscheidung Tumorrezidiv vs. Strahlennekrose.

■ Magnetresonanztomographie

Konventionelle MR-Verfahren

Standardmäßig werden in der Neuroonkologie T1-, T2-, protonengewichtete und FLAIR- (Fluid-Attenuated Inversion Recovery-) Sequenzen eingesetzt, sowie T1 mit Kontrastverstärkung durch paramagnetische Substanzen (wie Gadolinium). Es können Informationen hinsichtlich Größe, Lokalisation, Ödem und Masseneffekt des Tumors sowie Hirndruckzeichen, Einblutung oder Nekrose gewonnen werden.

Die T1-Sequenzen bieten eine hochstehende anatomische Auflösung; bei Störung der Blut-Hirn-Schranke kommt es zu einer verstärkten Kontrastmittelanreicherung im Gewebe. Das Gadolinium-basierte Kontrastmittelenhancement weist eine intravasale Komponente (der Tumorvaskularisierung bzw. dem Blutvolumen entsprechend) sowie eine extravasale als Ausdruck der Störung der Blut-Hirn-Schranke auf.

Die meisten Hirntumoren stellen sich in T1-gewichteten Aufnahmen hypointens, in T2-, FLAIR- und protonengewichteten Aufnahmen hyperintens dar. Die bei hochmalignen Prozessen vorliegende Störung der Blut-Hirn-Schranke führt zu Kontrastmittelspeicherung, dies korrespondierend zu zellreichen Tumorarealen mit Neovaskularisierung.

Auch wenn das Tumolvolumen in T2-gewichteten Sequenzen bei WHO-Grad-II-Tumoren den stärksten Prognosefaktor darstellt, ist trotz hervorragender räumlicher Auflösung die Spezifität der konventionellen MRT inkl. Kontrastmittelgabe mäßig, insbesondere bei posttherapeutischer Bildgebung. Die konventionelle MRT weist beim Tumor-Grading eine Sensitivität zwischen 55 und 83 % auf [1].

Funktionelle MR-Verfahren

In den vergangenen Jahren wurden neue, funktionell-dynamische Verfahren in die Palette der zur Verfügung stehenden MRT-Verfahren aufgenommen. Schlagwortartig handelt es sich dabei um die perfusionsgewichtete MR-Bildgebung zur Untersuchung der Mikrozirkulation (Perfusions-MRT) und um Sequenzen zur Darstellung der Wasserdiffusion (Diffusions-MRT).

Perfusions-MRT

Perfusions-MRT ist eine dynamische, kontrastverstärkte MRT zur Untersuchung der mikrovaskulären Permeabilität und des Blutvolumens, und dient als Marker der Angiogenese, vorrangig dem Tumorgrading sowie der Prognosebeurteilung; die Sensitivität der Perfusions-MRT ist hoch, die Spezifität jedoch niedrig. Die Perfusions-MRT beruht auf Signaländerungen, die durch die Passage eines Tracers/Kontrastmittels durch das (zerebro-) vaskuläre System hervorgerufen werden.

Aus den Universitätskliniken für Neurologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Susanne Asenbaum, MSc, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: susanne.asenbaum@meduniwien.ac.at

Suszeptibilitätsgewichtete T2 Perfusions-MRT (DSC PWI-MRT)*

Die verhältnismäßig neue Dynamic Susceptibility Contrast- (DSC-) Technik ermöglicht die Messung verschiedener Parameter der zerebralen Hämodynamik: relatives regionales zerebrales Blutvolumen, durchschnittliche Passagezeit eines (paramagnetischen) Kontrastmittels (wie Gadolinium) in Form eines (Kontrastmittel-) Bolus bzw. die mittlere Transitzeit, zerebrale Perfusion und theoretisch auch die Gewebeporosität, jeweils unter Verwendung von T2*-Gewichtungen, selten auch von T2.

Auf T2*-gewichteten Sequenzen der Perfusions-MRT ist eine Signalminderung in Abhängigkeit vom zerebralen Blutvolumen fassbar: Je größer das regionale zerebrale Blutvolumen, desto größer die Signalminderung. Bei einer Störung der Blut-Hirn-Schranke kommt es zu einer Unterschätzung des zerebralen Blutvolumens (siehe auch [2]).

Bei konventionellem MRT reflektiert eine verstärkte Gadolinium-Aufnahme in Tumoren eher eine Störung der Blut-Hirn-Schranke als das Tumorblutvolumen. DSC PWI-MRT bietet hingegen direkte Information über die Tumordurchblutung und damit über die Angiogenese. Mit steigender Malignität kommt es zu einer Gefäßproliferation und Neovaskularisierung, die eine Erhöhung des relativen regionalen zerebralen Blutvolumens bewirken. Die Perfusions-MRT mit der DSC-Technik erlaubt eine Zuordnung zu hoch- bzw. niedrigmalignen Gliomen beruhend auf lokal erhöhtem zerebralem Blutvolumen im hochmalignem Gliom. Ein Threshold von $< 50\%$ Signalabfall bei vermehrter Kontrastmittelanflutung erlaubt eine Abgrenzung Tumor vs. normal scheinende weiße Substanz in T2*.

Infiltrativ wachsende Gliome zeigen im Gegensatz zu Metastasen oft hypervaskularisierte Areale außerhalb der Tumorgrenzen. Abszesse weisen hingegen keine Neovaskularisierung auf. So eignet sich DSC PWI-MRT für die Differenzialdiagnose Tumor vs. ADEM-Herd oder Abszess, und zum Nachweis der Entwicklung anaplastischer Areale innerhalb eines Tumors.

Weber et al. [3] konnten bei Astrozytomen II aufzeigen, dass eine Erhöhung des regionalen zerebralen Blutvolumens (und der zerebralen Perfusion) bereits prospektiv in Arealen mit späterer Entdifferenzierung feststellbar war. Entsprechend konnte sowohl bei niedrig- als auch bei hochmalignen Gliomen gezeigt werden, dass ein relativ hohes zerebrales Blutvolumen mit der Zeit bis zur Progression negativ assoziiert ist [4]. Perfusions-MRT ist darüber hinaus auch im Rahmen einer Biopsieplanung sinnvoll.

Auch hinsichtlich anderer Fragestellungen konnte Perfusions-MRT eingesetzt werden. Sugahara et al. [5] zeigten für Perfusions-MRT eine Sensitivität von 50% und eine Spezifität von 90% bei der Differenzialdiagnose Rezidiv vs. unspezifische Kontrastaufnahme auf. DSC PWI-MRT erwies sich als hilfreich bei der Differenzialdiagnose Nekrose vs. Rezidiv [6].

Zusammenfassend gelten folgende Einsatzgebiete für die DSC PWI-MRT: Angiogenese, Malignität, Biopsie, Therapieansprechen (Abb. 1).

Dynamische, kontrastverstärkte, T1-gewichtete Perfusions-MRT (DCE PWI-MRT)

Die Dynamic Contrast Enhanced- (DCE-) MRT gibt Auskunft über die endotheliale Permeabilität (sowie das Plasmavolumen bzw. das extravasale-extrazelluläre Kompartiment). Maßzahl ist K_{trans} (Contrast transfer coefficient) und reflektiert einen T1-Signalanstieg bedingt durch Anhäufung von Kontrastmittel im Gewebe. Es besteht eine Korrelation zur Malignität und damit zur Prognose: Neben der Permeabilität wird auch die Angiogenese untersucht, da K_{trans} auch von der vaskulären Oberfläche bzw. Dichte und dem Fluss abhängig ist. Vorteile dieser Sequenz sind die bessere räumliche Auflösung (T1!) und die Unabhängigkeit von Suszeptibilitätsartefakten.

Nach Law et al. [1] zeigt die DCE PWI-MRT beim Tumorgrading eine hohe Sensitivität, jedoch eine begrenzte Spezifität.

Zusammenfassend gelten folgende Einsatzgebiete für die DCE PWI-MRT: Malignität, Monitoring bei Radiatio.

Diffusions-MRT

Diese Technik basiert auf der regellosen Bewegung der Wassermoleküle, der Brown'schen Molekularbewegung, die indirekt durch eine spezielle Abfolge von Gradientenpulsen erfasst werden kann. Die Diffusions-MRT ist demnach ein Maß für die Zelldichte/zelluläre Reorganisation und für den extrazellulären Raum.

Folgende quantitative Variablen können beim Diffusions-MRT erhoben werden: der Apparent diffusion coefficient (ADC), die „mean diffusivity“ (MD) und die fraktionale Anisotropie (FA; als Maß für die Integrität der Nervenfasern, s. „Diffusion tensor imaging“).

In vivo wird die Diffusion durch den ADC quantifiziert. Die ADC-Maps stellen das negative Bild des DWI-Signals ohne T2-Beteiligung (also ohne T2 „shinethrough“) dar. Bei Tumorwachstum und Malignisierung kommt es durch Zellproliferation zu einer intrazellulären Volumenzunahme, und damit zu einer Einschränkung der Wasserdiffusion und einer Abnahme des ADC (= dunkel im ADC-Bild, hell im Diffusionsbild), der auch invers mit der Cholinkonzentration korreliert. Das perifokale Tumorödem mit Erhöhung des extrazellulären/interstitiellen Wasseranteils oder Zellnekrosen bewirken eine Erhöhung des ADC durch Erleichterung der Diffusion. Eine ADC-Reduktion kann auch bedingt sein durch Hypoxie und Azidose, freie Radikale, Zellschwellung, Apoptose oder Mikroblutungen (siehe auch [2]).

DWI-MRT kann herangezogen werden für: Unterscheidung KM-aufnehmender solider Tumor, nicht KM-aufnehmender Tumor, aktiver Tumoranteil, peritumoröses Ödem, nekrotischer (Zentrum-Diffusions-MRT hypointens, sofern keine Einblutung) oder zystischer Tumoranteil von normalem Hirngewebe oder zur Differenzialdiagnose nekrotischer Tumor (mit Ausnahme der Metastasen eines kleinzelligen Bronchuskarzinoms) vs. Abszess (Zentrum-Diffusions-MRT hyperintens), sowie für die Differenzialdiagnose verschiedener Tumortypen.

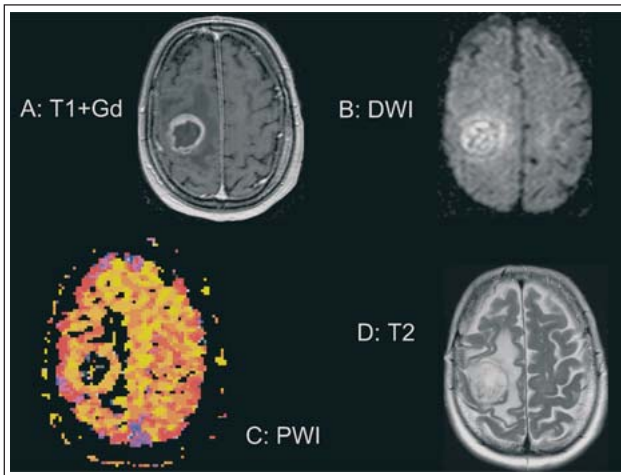


Abbildung 1: Präoperative MRT bei histologisch gesichertem Glioblastoma multiforme. **A:** T1-gewichtete MRT mit Kontrastmittel: deutliches, ringförmiges KM-Enhancement um hypointense Läsion. **B:** Diffusions-MRT: Gestörte Diffusion im Bereich des Tumors. **C:** Perfusions-MRT: DSC PWI-MRT mit T2* und einer Single shot FFE-EPI-Sequenz: erhöhtes CBV im Bereich des KM-aufnehmenden Tumoranteils. **D:** T2-gewichtete MRT mit hyperintenser Läsion. (Zur Verfügung gestellt von Univ.-Prof. Dr. M. Thurnher, Univ.-Klinik für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Wien)

Ein zytotoxisches Ödem führt (im Gegensatz zum vasogenen Ödem) zu verminderten ADC-Werten: Bei einem zytotoxischen Ödem besteht eine intrazelluläre Wasserakkumulation, die zu einer eingeschränkten Beweglichkeit der Wassermoleküle führt (siehe auch [7]).

Bei hochmalignen Gliomen entsteht durch Mischung von Tumorsignal und vasogenem Ödem ein inhomogenes Diffusions-MRT-Bild; bei niedrigmalignen Tumoren ist der ADC-Wert erhöht (homogen), es sei denn, dieser wird durch einen T2-Durchscheineffekt verändert (siehe auch [2]).

Auch zur Frage des Therapieansprechens wurde die Diffusions-MRT eingesetzt. Murakami et al. [8] schlossen aus dem minimalsten ADC-Wert als Zeichen des höchstmalignen Areals vor Therapiebeginn erfolgreich auf die Prognose des Patienten. Aus dem umgekehrten Verhältnis Zelldichte vs. ADC könnte ein Übergang des aktiven Tumorgewebes in Nekrose mit ADC-Anstieg im Vergleich mit Vor-MRT auf ein Ansprechen auf die Therapie schließen lassen, ein Abfall auf Tumorrezidiv. Mardor et al. [9] konnten solches bei Hirntumoren unterschiedlicher Histologie bei Strahlentherapie aufzeigen.

Zusammenfassend gelten folgende Einsatzgebiete für die Diffusions-MRT: Differenzialdiagnose Tumor vs. Abszess, zytotoxisches vs. vasogenes Ödem, Rezidiv vs. Nekrose, Zelldichte, Biopsie, Therapiemonitoring und Therapieansprechen bei Radiatio.

Diffusion tensor imaging (DTI-MRT)

Die Diffusion Tensor Imaging- (DTI-) MRT ist eine Modifikation der Diffusions-MRT. Die Diffusion im Marklagerbereich ist quer zum Verlauf der Axone relativ eingeschränkt, also richtungsabhängig oder anisotrop. Diese anisotrope Wasserbewegung kann mittels Diffusionstensor beschrieben und die fraktionale Anisotropie (und die „Mean diffusivity“, mathematisch äquivalent dem „Apparent diffusion coefficient“) berechnet werden. Der längste Vektor zeigt in Richtung der dominanten Nervenbahn (DTI-basiertes Fibertracking).

Die Methode erlaubt präoperativ eine gute Darstellung wichtiger Faserbündel, und kann differenzialdiagnostisch zur Abgrenzung von Arealen mit Tumordinfiltration (eingeschränkte Diffusion) gegenüber einem raumfordernden Druck des Tumors auf extrazelluläres Gewebe eingesetzt werden.

Price et al. [10] fanden größere Abnormitäten bei DTI-MRT als auf dem T2-gewichteten MRT in 10/13 Patienten mit hochmalignen Gliomen, sowie bei 4/13 auch kontralaterale Auffälligkeiten, d. h. es schien möglich, okkulte Marklagerinfiltrationen aufzuzeigen.

Lee et al. [11] verglichen FA und MD bei niedrig- und hochmalignen Gliomen; in nicht-contrastmittelaufnehmenden Tumoren zeigte lediglich die MD-Ratio einen signifikant niedrigeren Wert bei hochmalignen Gliomen. Die Bedeutung dieser Methode für ein Tumor-Grading scheint daher gering.

Zusammenfassend gelten folgende Einsatzgebiete für die DTI-MRT: Integrität der weißen Substanz bzw. Tumordinfiltration, Radiotherapieplanung (Abb. 1).

Magnetresonanztomographie (MRS)

In der klinischen Anwendung erfolgt bei der MRS eine Detektion des Wasserstoffkerns ^1H (= Proton), wobei eine Abhängigkeit der Resonanzfrequenz vom Einbau dieses Kerns in die unterschiedlichen Moleküle besteht. Die MRS dient der biochemischen Charakterisierung pathophysiologischer Prozesse.

Zu unterscheiden sind die Single- vs. Multivoxel-Spektroskopie („chemical shift imaging“, CSI) in 2D und 3D.

Je nach verwendeter Echozeit können verschiedene Metaboliten detektiert werden, im gesunden Gehirn hauptsächlich N-Acetyl-Aspartat (NAA; Marker neuronaler und axonaler Integrität), Cholin (Marker des Zellmembranumsatzes) und Kreatinin (Marker der zellulären Energiebereitstellung, im Prinzip Kombination aus Kreatin und Phosphokreatin).

Seit geraumer Zeit ist der Einsatz der MRS in der Neuroonkologie bestens etabliert. Neben pathologischen Veränderungen der oben angeführten Metaboliten (NAA-Reduktion, Cholin-Erhöhung) können Tumoren Peaks für Laktat (kennzeichnend für anaerobe Glykolyse oder Nekrose), Lipide (für Zellmembranuntergang/Nekrose sprechend) und/oder Myo-inositol (glialer Marker) aufweisen. Niedriggradige Astrozytome zeigen eine reduzierte NAA/Kreatinin-Ratio, erhöhtes Cholin/Kreatinin und Cholin/NAA bzw. Myo-inositol/Kreatinin, hochgradige Astrozytome zusätzlich einen Laktatpeak bei stärker ausgeprägten Abweichungen von NAA/Kreatinin und Cholin/Kreatinin bzw. Cholin/NAA.

Einsatzgebiete sind die Diagnose bzw. Differenzialdiagnose von zerebralen Raumforderungen (neoplastisch/nicht-neoplastisch, Metastase/Gliom, Tumor/MS-Plaques, Tumor/Ischämie, intraaxialer/extraaxialer Prozess) sowie die Differenzierung des histologischen Tumorgrades.

Moller-Hartmann et al. [12] konnten aufzeigen, dass durch eine MRS die korrekten Diagnosen zerebraler tumoröser

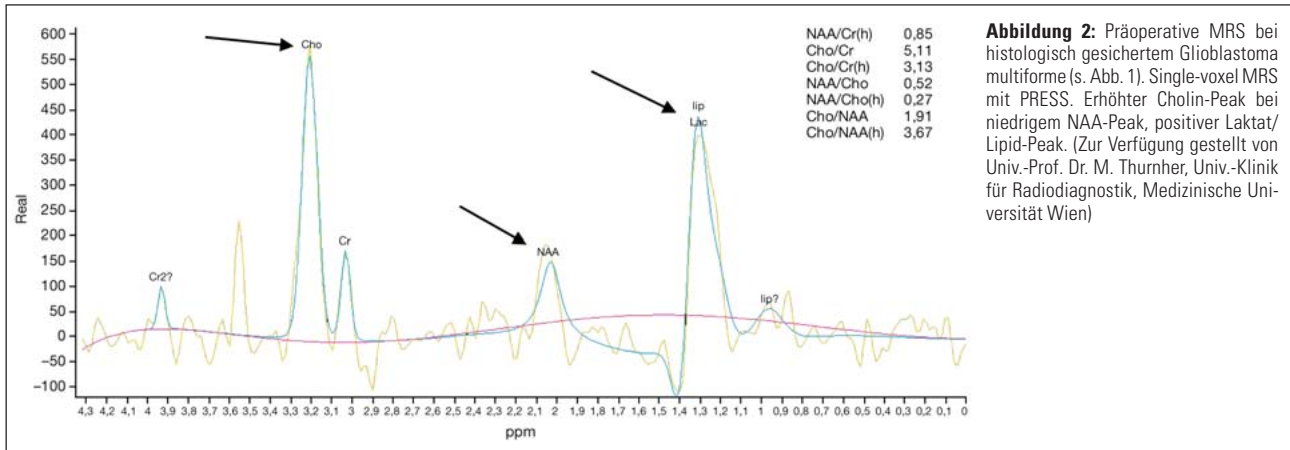


Abbildung 2: Präoperative MRS bei histologisch gesichertem Glioblastoma multiforme (s. Abb. 1). Single-voxel MRS mit PRESS. Erhöhter Cholin-Peak bei niedrigem NAA-Peak, positiver Laktat/Lipid-Peak. (Zur Verfügung gestellt von Univ.-Prof. Dr. M. Thurnher, Univ.-Klinik für Radiagnostik, Medizinische Universität Wien)

Läsionen gegenüber einer konventionellen MRT von 55 % auf 71 % gesteigert werden konnte. Auch in einer Reviewarbeit aus 2006 von Hollingworth et al. [13] wird besonders auf die verbesserte diagnostische Zuordnung des Tumors (Differenzialdiagnose einer zerebralen Raumforderung, niedrig- vs. hochmaligne Gliome) durch eine zusätzlich zur konventionellen MRT vorgenommene MRS hingewiesen.

Zusammenfassend gelten folgende Einsatzgebiete für die MRS: Abgrenzung hochmalignes Gliom und Metastase vs. Abszess, Rezidiv vs. Strahlennekrose, atypisches Meningeom vs. andere Meningeomarten, Therapieansprechen [14], und für Identifizierung neoplastischer Läsionen [15] (Abb. 2).

Funktionelle MRT (fMRT)

Die funktionelle MRT (fMRT) im herkömmlichen Sinn dient der Abgrenzung funktionell bedeutender Areale.

Eine erhöhte zerebrale Aktivierung führt durch erhöhten O₂-Bedarf zu vermehrter Perfusion und vermehrter O₂-Anlieferung. Die BOLD- (blood oxygen level dependent-) Technik verwendet Änderungen der regionalen Deoxyhämoglobin-Konzentration auf der einen, und susceptibilitätsgewichtete MRT auf der anderen Seite.

Zusammenfassend gelten folgende Einsatzgebiete für die fMRT: Schonung funktionell wichtiger Areale und Bahnen, Selektion jener Patienten für intraoperative kortikale Stimulierung, Hilfe bei der Neuronavigation (siehe auch [16]).

Suszeptibilitätsgewichtete MRT (SWI-MRT)

Susceptibility weighted- (SW-) MRT beruht auf Suszeptibilitätsunterschieden verschiedener Gewebe wie Blut, Eisen und Verkalkungen. Im Speziellen ist hier nun die Darstellung kleiner Venen sowie die von Hämosiderin, Ferritin oder Kalziumablagerungen gemeint. In Hinblick auf onkologische Problemstellungen stellt sich die Frage nach Mikroblutungen in Tumoren. Die SWI-MRT zeigt eine gute Auflösung durch T2*-Bilder, eine Unterdrückung des Liquorsignals und erlaubt eine gute Abgrenzung eines Ödems.

Bagley et al. fanden bereits 1997 [17] mit SWI-MRT Unterschiede im Ausmaß der Mikroblutungen in Abhängigkeit von der Tumorphistologie. Sehgal et al. [18] sahen SWI-MRT als komplementär zu herkömmlichem Kontrastmittel-T1-MRT

an, mit besserer Darstellung der Blutabbauprodukte und der venösen Versorgung, sowie mit guter Korrelation zur Histologie.

Zusammenfassend gelten folgende Einsatzgebiete für die SWI-MRT: Tumorgrading, Biopsie.

Multimodales Imaging

In Anbetracht der vielfältigen Möglichkeiten der Bildgebung mit unterschiedlichsten „funktionellen“ Ansatzpunkten samt diverser Einschränkungen dürfte eine Verknüpfung dieser Methoden helfen, etwaige Schwachpunkte zu minimieren (siehe auch [19]).

Al-Okaili et al. [20] erstellten eine Strategie für die Durchführung verschiedener MRT-Verfahren bei intrazerebralen Raumforderungen: Durch einen vorgegebenen und strukturierten Einsatz der konventionellen MRT, der Perfusions- und Diffusions-MRT sowie der MRS konnte für die Unterscheidung neoplastischer vs. nicht-neoplastischer Prozess eine Sensitivität von 97 % bei einer Spezifität von 67 % erreicht werden.

Auch Zonari et al. [21] kombinierten Diffusions-, Perfusions-MRT und MRS zur Abgrenzung von niedrig- von hochmalignen Gliomen, und fanden beste Ergebnisse für die Bestimmung des regionalen zerebralen Blutvolumens sowie eine weitere Verbesserung der Resultate durch Einschluss der NAA/Kreatinin-Ratio.

Auf der anderen Seite ergaben sich für Fayed et al. [22] in Hinblick auf Malignitätsbeurteilung keine Vorteile der Perfusions-MRT gegenüber konventioneller MRT.

Sadeghi et al. [23] verglichen die Ergebnisse der Perfusions- und DSC-MRT mit histopathologischen Ergebnissen. Gefäß- und Zelldichte korrelierten mit dem Ausmaß des regionalen zerebralen Blutvolumens.

■ Positronenemissionstomographie

Auch die ursprüngliche funktionelle Bildgebung, die Nuklearmedizin, bietet verschiedene Modalitäten zur Darstellung und Beurteilung von Raumforderungen an:

PET mit [18F] FDG

Bei dieser Untersuchungstechnik wird 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose (FDG) als Glukose-Analogon verwendet. Eine gesteigerte FDG-Aufnahme in Tumoren beruht auf einer hohen Glykolyserate in malignen Zellen, auf einem erhöhten Glukosetransport in Tumorzellen bei einer im Gehirn vermehrten Expression von GLUT-1 und GLUT-3 mRNA, einer verstärkten Hexokinase-Reaktion mit einer erhöhten Aktivität der Hexokinase und einem in Relation zum umgebenden Gewebe reduzierten Spiegel von Glukose-6-Phosphatase. Jedoch kommt es auch zu einer erhöhten Aufnahme von FDG in Makrophagen und Granulationsgewebe. In vitro konnte eine strenge Korrelation zwischen der Anzahl von aktiven Tumorzellen und der FDG-Speicherung dargestellt werden.

Das Ausmaß der FDG-Aufnahme im Tumor korreliert mit der Histologie sowie der Prognose (siehe auch [24]). Als Einschränkung sind der prinzipiell bereits hohe kortikale Glukoseumsatz sowie der Einfluss von Kortikoiden auf die FDG-Aufnahme anzuführen. Einen hohen Stellenwert hat die FDG-PET bei der Differenzialdiagnose von Kontrastmittelaufnehmenden Raumforderungen und der Abgrenzung von Lymphomen (mit hoher FDG-Speicherung) [25], und sollte nach Kosaka et al. [25] vor allem ergänzend bei unklaren MRT-Ergebnissen eingesetzt werden. Bei der Differenzialdiagnose Tumor vs. Nekrose zeigt die FDG-PET eine Sensitivität von 81–86 % und eine Spezifität von 40–94 % [26].

Zusammenfassend gelten folgende Einsatzgebiete für die PET mit [18F] FDG: Grading, Biopsieort, Nekrose vs. Rezidiv, maligne Transformation, Therapiemonitoring (nur nach mehrwöchigem Intervall!).

PET mit [11C]- oder [18F]-markierten Aminosäuren

In Tumoren ist die Aminosäureaufnahme durch einen verstärkten Transport über das Aminosäure-Carrier-System erhöht – bedingt durch einen Bedarf an Aminosäuren sowie durch die veränderte Oberflächenstruktur der Tumorzellen. Radioaktiv markierte Aminosäuren wie L-[Methyl-11C]-Methionin (MET) erlauben ein Aufzeigen dieser gesteigerten Aminosäureaufnahme, ebenso wie mit [18F] markiertes L-Tyrosin (O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosin (FET)) oder auch Fluoro-L-phenylalanin (FDOPA). Je nach verwendetem Tracer ist zu einem geringen Ausmaß zusätzlich auch ein Einbau in Proteine vorhanden.

Eine passive Diffusion von AS durch eine gestörte Blut-Hirnschranke ist möglich, entzündliche Veränderungen haben keinen relevanten Einfluss. Prinzipiell besteht eine Korrelation zwischen MET-Aufnahme im Tumor und der Tumorphistologie, eine höhere Aufnahme spiegelt mehr aktiv teilende Tumorzellen und größeres malignes Potenzial wider. Daher wird die Aminosäureaufnahme als Proliferationsmarker angesehen. Weitere Korrelationen bestehen zwischen Aminosäureaufnahme und Prognose sowie Ki-67-Expression oder Gefäßdichte (siehe auch [24]). Aminosäuren-PET eignet sich auch sehr gut für die Rezidivdiagnostik und die Abgrenzung zwischen Tumor und Strahlennekrose.

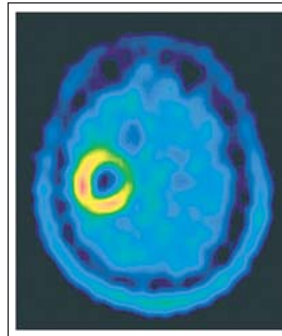


Abbildung 3: Präoperative Methionin-PET bei histologisch gesichertem Glioblastoma multiforme (siehe Abb. 1, 2). Abnorme und deutlich erhöhte Methionin-Aufnahme im Bereich des Tumors mit einer Uptake-Ratio Tumor versus kontralateral von 3,5.

Wie zuletzt von Floeth et al. [27] an Hand von FET-PET bei niedrigmalignen Gliomen diskutiert wurde, dürfte allerdings die Tatsache der erhöhten Aminosäureaufnahme an sich die Prognose bestimmen, und nicht das Ausmaß der Speicherung.

Zusammenfassend gelten folgende Einsatzgebiete für die PET mit [11C]- oder [18F]-markierten Aminosäuren: Tumordiagnose neoplastisch vs. nicht-neoplastisch, Nekrose vs. Rezidiv, Therapieansprechen Chemotherapie (Abb. 3).

Weitere PET-Tracer

Tumoren sind durch eine höhere Zellteilungsrate und höhere DNA-Replikation charakterisiert. Ein Radiopharmakon zum Nachweis dieser DNA-Replikation ist 3'-Deoxy-3'-[18F] Fluorothymidin (FLT), die Speicherung ist abhängig von der Aktivität der Thymidin-Kinase 1. Der Einsatz dieses Proliferationsmarkers dient zur Abschätzung eines Therapieerfolges bei/nach Strahlen- oder Chemotherapie.

Während die direkte Messung und Darstellung der Perfusion bzw. des Sauerstoffmetabolismus in der nuklearmedizinischen Neuroonkologie aufgrund technischer Probleme keine Bedeutung in der Routine erlangt hat, wurde in den letzten Jahren ein Hypoxie-Marker – [18F] Fluoromisonidazol – eingesetzt. Grundlage dieser Untersuchung ist, dass als Resultat eines forcierten Wachstums und/oder einer insuffizienten Tumor-Angiogenese ein Sauerstoffmangel entsteht, der die Entdifferenzierung und Metastasierung beschleunigt. Indikation für diese Methode wäre eine prospektive Abschätzung eines eventuellen Therapieerfolges, da Tumoren mit hypoxischen Anteilen ein vermindertes Ansprechen auf Strahlen- oder Chemotherapie zeigen (siehe auch [24]).

■ PET und MRI

In den vergangenen Jahren sind vermehrt Studien veröffentlicht worden, die Korrelationen zwischen MRT und PET untersuchten, vor allem zwischen [18F] FET-PET und konventioneller MRT in Hinblick auf Verbesserung der Diagnose, Differenzialdiagnose sowie Prognose. FET-PET erwies sich durchgehend als wertvolle Hilfestellung in der Interpretation der MRT-Bilder. So zeigten Pauleit et al. [28] auf, dass der kombinierte Einsatz MRT/FET-PET gegenüber MRT alleine die Spezifität von 53 % auf 94 % hob.

Sadeghi et al. [29] verglichen DSC MRT und MET PET, und fanden signifikante Korrelationen zwischen endothelialer

Tabelle 1: Bildgebende Verfahren mit spezieller Berücksichtigung der Neuroonkologie. Nach [31].

Methoden	Grundlage	Anmerkung	Indikation
Konventionelles MRT T1, T2, FLAIR	Relaxationszeiten		Basisprotokoll
T1 + KM	Zusätzlich paramagnetische Substanz	Störung der BHS	Basisprotokoll, Malignitätsbeurteilung
PWI-MRT			
DSC PWI-MRT	Dynamische Untersuchung der KM-Passage	CBV	Tumorangiogenese, Tumorgrading, Therapie, Biopsie
DCE PWI-MRT	Dynamische Untersuchung der KM-Passage	Endotheliale Permeabilität	Tumorgrading, Therapie
DWI-MRT	Beweglichkeit der Wasserprotonen	Zelldichte, ADC	DD, Biopsie, Therapiebeurteilung
DTI-MRT	Beweglichkeit der Wassermoleküle in bestimmten Richtungen	Fibre tracking, FA	Marklagerintegrität, Radiatio
MRS Single Voxel	Metabolitenkonzentration		DD Tumor, Tumor vs. Abszess
CSI	Metabolitenkonzentration	Multivoxel, 2D oder 3D	+ Invasivität, Biopsieort, Planung Radiatio, DD Rezidivnekrose
SWI-MRT	Hämosiderin, Ferritin, Kalzium	+ kleine Venen	Tumorgrading, Biopsie
fMRI	Endogenes Deoxyhämoglobin	Kortikale Aktivierung	Abgrenzung funktionell bedeutender Areale
PET-FDG	Glukosemetabolismus		Malignität, Biopsie, Therapie, DD Rezidivnekrose
PET-AS	AS-Aufnahme		DD Tumor, DD Rezidivnekrose, Therapieansprechen

MRT = Magnetresonanztomographie; T1, ... = Wichtung; FLAIR = Fluid-attenuated inversion recovery; KM = Kontrastmittel; PWI = perfusionsgewichtete MRT; DSC = Dynamic susceptibility contrast; DCE = Dynamic contrast enhanced; DWI = diffusionsgewichtete MRT; DTI = Diffusion tensor imaging; MRS = Magnetresonanztomographie; CSI = Chemical shift imaging; SWI = Susceptibility weighted; fMRI = funktionelles MRT; PET = Positronenemissionstomographie; FDG = Fluorodeoxyglukose; AS = Aminosäure; BHS = Blut-Hirn-Schranke; CBV = Cerebral blood volume; ADC = Apparent diffusion coefficient; FA = fraktionale Anisotropie; DD = Differenzialdiagnose

Zellproliferation bzw. Mitoseaktivität und beiden Imaging-Modalitäten.

Eine signifikante Korrelation zwischen FET-Aufnahme und NAA-Konzentration bzw. der Cholin/NAA-Ratio, als Ausdruck der Tumorfunktion bzw. des Neuronenunterganges, fanden Stadlbauer et al. [30] (nur) in den Tumorebenen mit höchster FET-Aufnahme.

Schlussfolgerung und Ausblick

In der Neuroonkologie sind zukünftige Entwicklungen in der Bildgebung, als Kernstück jeder Patientenbetreuung und (derzeitigen und in Entwicklung befindlichen) Therapie, von unmittelbarer Konsequenz. Von radiologischer Seite ist die Einführung der Hochfeld- und Ultrahochfeld-MRT mit einer besseren Signal-to-Noise-Ratio und einer höheren Sensitivität für Suszeptibilitätskontraste verknüpft; eine Verbesserung der DTI und der fMRT bzw. der MRS ist zu erwarten. Nuklearmedizinische Entwicklungen laufen unter anderem in Richtung radioaktiver Markierung monoklonaler Antikörper gegen Wachstumsfaktoren, speziell des „Vascular endothelial growth factors“ (VEGF), bzw. der direkten Markierung dieses, oder in Richtung Überwachung experimenteller Therapien, z. B. durch Erfassung der HSV-1 Thymidinkinase-Genexpression (siehe auch [24]).

Kernstück zukünftiger Bildgebung sollte das multimodale Tumormetabolismus sein, um komplementär die verschiedensten Facetten des Tumormetabolismus zu erfassen, und um die unterschiedlichen anatomischen und biochemischen Aspekte darzustellen (Tab. 1). Dazu sollten auch jetzt schon Bildfusionen der verschiedenen Imaging-Methoden gehören, die

PET-MRT wird in diesem Zusammenhang einen weiteren, wichtigen Entwicklungsschritt darstellen.

Relevanz für die Praxis

Neuentwicklungen in der MRT- und PET-Technik ermöglichen die Untersuchung verschiedenster Stoffwechselfvorgänge in Hirntumoren. Durch einen komplementären Einsatz können unterschiedlichste Fragestellungen immer gezielter beantwortet werden, eine grundlegende Kenntnis dieser Methoden ist dafür unerlässlich.

Literatur:

1. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, Zagzag D. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR* 2003; 24: 1989–98.
2. Hartmann M, Heiland S, Sartor K. Functional MRI procedures in the diagnosis of brain tumors: Perfusion- and diffusion-weighted imaging. *Rofo* 2002; 174: 955–64.
3. Weber MA, Vogt-Schaden M, Bossert O, Giesel FL, Kauczor HU, Essig M. MR perfusion and spectroscopic imaging in WHO grade II astrocytomas. *Radiologie* 2007; 47: 812–8.
4. Law M, Young RJ, Babb JS, Peccerelli N, Chheang S, Gruber ML, Miller DC, Golfinos JG, Zagzag D, Johnson G. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology* 2008; 247: 490–8.
5. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, Shigematsu Y, Ikushima I, Kira T, Liang L, Ushio Y, Takahashi M. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *AJNR* 2000; 21: 901–9.
6. Cha S. CNS tumors: monitoring therapeutic response and outcome prediction. *Top Magn Reson Imaging* 2006; 17: 63–8.
7. Rees J. Advances in magnetic resonance imaging of brain tumours. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 643–50.
8. Murakami R, Sugahara T, Nakamura H, Hirai T, Kitajima M, Hayashida Y, Baba Y, Oya N, Kuratsu J, Yamashita Y. Malignant supratentorial astrocytoma treated with postoperative radiation therapy: prognostic value of pretreatment quantitative diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2007; 243: 493–9.
9. Mardor Y, Pfeffer R, Spiegelmann R, Roth Y, Maier SE, Nissim O, Berger R, Glicksman A, Baram J, Orenstein A, Cohen JS, Tichler T. Early detection of response to radiation therapy in patients with brain malignancies using conventional and high b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1094–100.
10. Price SJ, Burnet NG, Donovan T, Green HA, Peña A, Antoun NM, Pickard JD, Carpen-

- ter TA, Gillard JH. Diffusion tensor imaging of brain tumours at 3T: a potential tool for assessing white matter tract invasion. *Clin Radiol* 2003; 58: 455–62.
11. Lee HY, Na DG, Song IC, Lee DH, Seo HS, Kim JH, Chang KH. Diffusion-tensor imaging for glioma grading at 3-T magnetic resonance imaging: analysis of fractional anisotropy and mean diffusivity. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32: 298–303.
12. Möller-Hartmann W, Krings T, Brunn A, Korinth M, Thron A. Proton magnetic resonance spectroscopy of neurocytoma outside the ventricular region – case report and review of the literature. *Neuroradiology* 2002; 44: 230–4.
13. Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, Shibata DK, Bernal B, Zurakowski D, Comstock B, Jarvik JG. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1404–11.
14. Sibtain NA, Howe FA, Saunders DE. The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumours. *Clin Radiol* 2007; 62: 109–19.
15. Schlemmer HP, Bachert P, Herfarth KK, Zuna I, Debus J, van Kaick G. Proton MR spectroscopic evaluation of suspicious brain lesions after stereotactic radiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1316–24.
16. Sunaert S. Presurgical planning for tumor resectioning. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 887–905.
17. Bagley LJ, Grossman RI, Judy KD, Curtis M, Loevner LA, Polansky M, Detre J. Gliomas: correlation of magnetic susceptibility artifact with histologic grade. *Radiology* 1997; 202: 511–6.
18. Sehgal V, Delproposito Z, Haddar D, Haacke EM, Sloan AE, Zamorano LJ, Barger G, Hu J, Xu Y, Prabhakaran KP, Elangovan IR, Neelavalli J, Reichenbach JR. Susceptibility-weighted imaging to visualize blood products and improve tumor contrast in the study of brain masses. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 41–51.
19. Jacobs AH, Kracht LW, Gossmann A, Rügger MA, Thomas AV, Thiel A, Herholz K. Imaging in neurooncology. *NeuroRx* 2005; 2: 333–47.
20. Al-Okaili RN, Krejza J, Woo JH, Wolf RL, O'Rourke DM, Judy KD, Poptani H, Melhem ER. Intraaxial brain masses: MR imaging-based diagnostic strategy – initial experience. *Radiology* 2007; 243: 539–50.
21. Zonari P, Baraldi P, Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology* 2007; 49: 795–803.
22. Fayed N, Dávila J, Medrano J, Olmos S. Malignancy assessment of brain tumours with magnetic resonance spectroscopy and dynamic susceptibility contrast MRI. *Eur J Radiol* 2008; 67: 427–33.
23. Sadeghi N, D'Haene N, Decaestecker C, Levivier M, Metens T, Maris C, Wikler D, Baleriaux D, Salmon I, Goldman S. Apparent diffusion coefficient and cerebral blood volume in brain gliomas: relation to tumor cell density and tumor microvessel density based on stereotactic biopsies. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 476–82.
24. Herholz K, Coope D, Jackson A. Metabolic and molecular imaging in neuro-oncology. *Lancet Neurol* 2007; 6: 711–24.
25. Kosaka N, Tsuchida T, Uematsu H, Kimura H, Okazawa H, Itoh H. 18F-FDG PET of common enhancing malignant brain tumors. *AJR* 2008; 190: W365–W369.
26. Langleben DD, Segall GM. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. *J Nucl Med* 2000; 41: 1861–7.
27. Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Stoffels G, Reifenberger G, Riemenschneider MJ, Jansen P, Coenen HH, Steiger HJ, Langen KJ. Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *J Nucl Med* 2007; 48: 519–27.
28. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller HW, Zilles K, Coenen HH, Langen KJ. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 2005; 128: 678–87.
29. Sadeghi N, Salmon I, Decaestecker C, Levivier M, Metens T, Wikler D, Denolin V, Rorive S, Massager N, Baleriaux D, Goldman S. Stereotactic comparison among cerebral blood volume, methionine uptake, and histopathology in brain glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 455–61.
30. Stadlbauer A, Prante O, Nimsky C, Salomonowitz E, Buchfelder M, Kuwert T, Linke R, Ganslandt O. Metabolic imaging of cerebral gliomas: spatial correlation of changes in O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *J Nucl Med* 2008; 49: 721–9.
31. Lemort M, Canizares-Perez AC, Van der Stappen A, Kampouridis S. Progress in magnetic resonance imaging of brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 616–22.

Weitere Literatur beim Verfasser.

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Susanne Asenbaum, MSc

Promotion Dr. med. 1984, seit 1988 an der Univ.-Klinik für Neurologie, Wien; Promotion „sub auspiciis praesidentis“. Dr. phil 1994, Habilitation für Neurologie mit „Einsatz der β -CIT SPECT in der Neurologie“ 1999, MSc für Gesundheitsmanagement an der Donau-Universität Krems 2007. Mitarbeit an der Univ.-Klinik für Nuklearmedizin Wien seit 1992. Mitglied der internationalen Arbeitsgruppen für Neuroimaging der EANM und der EFNS.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)