

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik
Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

**Qualität und Anwendbarkeit von automatisierten
Segmentierungen von Hirntumoren bei der Evaluation
des Nutzens von APT- und NOE-CEST bei 3 T bei
individuellen Patienten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Großmann, Alexander Nikolas

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Bender

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Brendlin

Tag der Disputation: 27.10.2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	12
1 Einleitung	13
1.1 Gliome	14
1.1.1 Epidemiologie	14
1.1.2 Histologie und Molekulare Biomarker	15
1.1.3 Gradeinteilung	15
1.1.4 Klinik	17
1.1.5 Diagnostik	17
1.1.6 Therapie	18
1.2 CEST	18
1.2.1 Grundlagen	18
1.2.2 Quantifizierung	20
1.2.3 Anwendungsmöglichkeiten von CEST	22
1.3 Fragestellung	24
2 Material und Methoden	26
2.1 Studienpopulation	26
2.1.1 Bildgebung der Studiengruppe	28
2.2 Ethikantrag	30
2.3 Datenschutz	31
2.4 Datenverarbeitung und Segmentierung	31
2.4.1 Vorverarbeitung und automatisierte Segmentierung durch das BraTS Toolkit	31
2.4.2 3D Slicer	32
2.4.3 Einschätzung der automatischen Segmentierung mit 3D Slicer	33
2.4.4 Manuelle Überarbeitung der Segmentierung mit 3D Slicer	35
2.5 Vergleich der automatischen und manuell korrigierte Segmentierung	36
2.6 Anpassung der Segmentierung an den CEST-Bereich	37
2.7 Anpassung der Segmentierung an CEST-Artefakte	38
2.8 Erstellung der Referenzsegmente im CEST-Bereich	39

2.9	Erstellung eines Fusionssegments_____	40
2.10	Erhebung der Segmentstatistiken _____	41
3	Ergebnisse_____	43
3.1	Evaluation der Segmentierung_____	43
3.1.1	Vergleich der Segmentierungen bei Patienten mit Erstdiagnose	45
3.1.2	Vergleich der Segmentierung von posttherapeutischen Patienten _____	47
3.1.3	Vergleich der Segmentierung mit tumorähnlichen Läsionen____	48
3.1.4	Gegenüberstellung des M. D. c. und des S. w. D. c. _____	50
3.1.5	Betrachtung der Dice Koeffizienten einzelner Segmente _____	52
3.1.6	Dice Koeffizient in Abhängigkeit der Diagnose _____	55
3.1.7	Dice Koeffizient in Abhängigkeit des WHO-Grades _____	59
3.1.8	Dice Koeffizient in Bezug zur KM-Aufnahme _____	60
3.2	Intensitätslevel der Segmente in der CEST-Bildgebung _____	62
3.2.1	Vergleich der Intensitätslevel in den Referenzsegmenten _____	63
3.2.2	Intensitätswerte nach WHO-Grad _____	65
3.2.3	Intensitätswerte nach IDH-Status _____	74
3.2.4	NOE-APT-Auftragung im Fusionssegment _____	83
3.2.5	Intensitätswerte nach Therapie _____	86
4	Diskussion _____	91
4.1	Segmentierung der Gehirntumoren _____	91
4.1.1	Diskussion der Segmentierung _____	92
4.1.2	Limitationen und Ausblick _____	97
4.2	CEST-Intensitätslevel _____	98
4.2.1	Diskussion der Intensitätslevel in der CEST-MRT _____	99
4.2.2	Limitationen und Ausblick _____	102
5	Zusammenfassung _____	106
6	Literaturverzeichnis _____	109
7	Erklärung zum Eigenanteil _____	119
8	Danksagung _____	120

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Therapieübersicht und neuroradiologisches Monitoring bei Erstdiagnose eines GBM. Newly Diagnosed GBM von Benjamin M. Ellingson (Ellingson et al.), CC BY 4.0.	18
Abb. 2: Kontinuierlicher Austausch der gesättigten labilen Protonen mit dem Wasserpool nach Anlegen eines Hochfrequenzimpulses. Darunter die akkumulierende Sättigung des Wasserpools über die Zeit. RF = radiofrequency; Compound = gelöste Moleküle The process of CEST von B. Wu (Wu et al.), CC BY 4.0, Ausschnitt des Originals.	19
Abb. 3: Entstehung und Messung des CEST-Effektes. (A) Sättigung der Protonen des gelösten Stoffes, die mit der Austauschrate k_{sw} auf Wasser übertragen werden. (B) Nach einer gewissen Zeit (t_{sat}) wird die Abschwächung des Wassersignals sichtbar (S_{sat}). (C) Z-spectrum: Die normierte Intensität des Wassersignals wird gegen die Offsets aufgetragen. (D) MTR_{asym} : Subtraktion der Signalverringerungen von Offsets, die symmetrisch zur Wasserfrequenz bei 0 ppm liegen. S_{sat} = Intensität des Wassersignals nach Sättigung; S_0 = Intensität des Kontrollsignals ohne Sättigung; $\Delta\omega$ = Frequenzverschiebung des HF-Feldes zur Resonanzfrequenz von Wasser; MTR_{asym} = MTR Asymmetrie in Relation zur Resonanzfrequenz von Wasser bei 0 ppm; ppm = Parts per million (Einheit der chemischen Verschiebung) Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST): principles and measurement approach for pure exchange effects von Peter C.M. van Zijl (van Zijl and Yadav, 2011). (C) Wiley 2011, mit freundlicher Genehmigung des Herausgebers (Lizenznummer: 5712381261192).	21
Abb. 4: Studiengruppe: Von 51 Patientendaten stammen 36 Datensätze von Patienten mit Gliomen; 15 Datensätze stammen von tumorähnlichen Läsionen LGG = Low Grad Glioma; RF = Raumforderung; MS = Multiple Sklerose.....	26
Abb. 5: Altersverteilung der Studiengruppe	28
Abb. 6: Ergebnis der Simple Fusion bei posttherapeutischen Aufnahmen bei Oligodendrogliom. Links: Axiale Flair Sequenz von Pat. 21 mit Artefakt im Liquor gefüllten Operationsgebiet. Rechts: Axiale T1w Aufnahme mit KM von Pat. 21.....	34

Abb. 7: Ergebnis der Simple Fusion bei posttherapeutischen Aufnahmen bei Glioblastom. Links: Axiale Flair Sequenz von Pat. 25. Rechts: Axiale T1w Aufnahme mit KM Pat. 25.....	35
Abb. 8: Amide gewichtete CEST-Aufnahme von Pat. 52 mit kompletter Segmentierung. Obere Zeile: Dreidimensionale Darstellung der Segmentierung mit sagittalem CEST-Schnittbild. Untere Zeile: Axiale, coronare und sagittale Ansicht der CEST-Aufnahme.	37
Abb. 9: Amide gewichtete CEST-Aufnahme von Pat. 52 mit angepasster Segmentierung und kugelförmigem Referenzsegment im Marklager lateral der Pars centralis ventriculi lateralis. Obere Zeile: Dreidimensionale Darstellung der Segmentierung mit sagittalem CEST-Schnittbild. Untere Zeile: Axiale, coronare und sagittale Ansicht der CEST-Aufnahme mit angepasster Segmentierung. .	38
Abb. 10: Anpassung der Segmentierung an Artefakte. Links: Axiale Ansicht der NOE-Aufnahme von Pat. 22 mit hyperintensiver Operationsnarbe. Das KME-Segment schließt Teile des hyperintensiven OP-Areals ein. Rechts: Axiale Ansicht der NOE-Aufnahme von Pat. 22 mit angepasstem KME-Segment im Bereich der Operationsnarbe.	39
Abb. 11: Obere Zeile: T1 gewichtete Aufnahme von Pat. 56. Untere Zeile: Amide gewichtete CEST-Aufnahme von Pat 56. In der axialen Ansicht sind beide eingefügten Referenzsegmente erkennbar. In der koronaren und sagittalen Ansicht ist jeweils das posteriore Referenzsegment dargestellt.....	40
Abb. 12: Fusion der Flair hyperintensiven und KM-anreichernden Areale. Links: T1 gewichtetes MRT-Bild mit Standardsegmentierung. Rechts: T1 gewichtete MRT-Aufnahme mit Fusionssegment (gelb) und nekrotischen/zystischen Arealen (grün).	41
Abb. 13: T1w mit KM-Aufnahme von Pat. 28. Links: Segmentierung der SIMPLE Fusion. Das KM-anreichernde Areal hier mit grüner Umrandung. Rechts: Referenzsegmentierung. KM-anreichernde Areale mit farblich korrekter roter Umrandung.....	46
Abb. 14: T1 gewichtete Aufnahme von Pat. 50. Links: Segmentierung durch die SIMPLE Fusion mit großem nekrotischem/zystischem Areal (grün). Rechts: Referenzsegmentierung mit deutlich kleineren nekrotischen Arealen.	47

Abb. 15: Vergleich des M. D. c. (blau) mit dem S. w. D. c. (orange) bei allen Patienten mit Erstdiagnose. Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.	50
Abb. 16: Vergleich des M. D. c. (blau) mit dem S. w. D. c. (orange) bei posttherapeutischen Patienten. Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.	51
Abb. 17: Vergleich des M. D. c. (blau) mit dem S. w. D. c. (orange) bei allen Patienten mit tumorähnlicher Läsion. Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.	52
Abb. 18: Vergleich der Dice Koeffizienten des nekrotischen bzw. zystischen Areals der Patienten mit Erstdiagnose (ED), der posttherapeutischen Patienten (PT) und der Patienten mit tumorähnlicher Läsion (Sonst.). Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.	53
Abb. 19: Vergleich der Dice Koeffizienten des in der Flair Sequenz hyperintensiven Areals der Patienten mit Erstdiagnose (ED), der posttherapeutischen Patienten (PT) und der Patienten mit tumorähnlicher Läsion (Sonst.). Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.	54
Abb. 20: Vergleich der Dice Koeffizienten des KM-anreichernden Areals der Patienten mit Erstdiagnose (ED), der posttherapeutischen Patienten (PT) und der Patienten mit tumorähnlicher Läsion (Sonst.). Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an....	55
Abb. 21: Mittlerer Dice Koeffizient in der Gruppe der Patienten mit Erstdiagnose nach Subtyp der Gliome klassifiziert. Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.	56
Abb. 22: Anteilsgewichteter Dice Koeffizient in der Gruppe der Patienten mit Erstdiagnose nach Subtyp der Gliome klassifiziert. Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.	57

Abb. 23: Mittlerer Dice Koeffizient posttherapeutischer Patienten nach Subtyp der Gliome klassifiziert Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.....	58
Abb. 24: Anteilsgewichtete Dice Koeffizienten posttherapeutischer Patienten nach Subtyp der Gliome klassifiziert. Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.	59
Abb. 25: Mittlere Dice Koeffizienten der Patienten mit Gliomen vom adulten Typ nach WHO-Grad gruppiert. Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.	60
Abb. 26: Mittlere Dice Koeffizienten der Patienten der Subgruppe Erstdiagnose nach KM-Aufnahme gruppiert. Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.	61
Abb. 27: Mittlere Dice Koeffizienten der Patienten der posttherapeutischen Subgruppe nach KM-Aufnahme gruppiert. Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.....	62
Abb. 28: Boxplot über die Mediane der NOE- und APT-Intensitätslevel in den Referenzsegmenten nach CEST-Protokoll klassifiziert.	64
Abb. 29: Boxplot über die Mediane der NOE- und APT-Intensitätslevel in den Referenzsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose (ED) und posttherapeutischen Patienten (PT).	65
Abb. 30: Boxplot über die Mediane der APT-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose nach WHO-Grad klassifiziert.....	66
Abb. 31: Boxplot über die Mediane der APT-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei posttherapeutischen Patienten nach WHO-Grad klassifiziert.....	67
Abb. 32: Boxplot über die Mediane der APT-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei allen Patienten mit Gliomen nach WHO-Grad klassifiziert.....	67
Abb. 33: Boxplot über die 90. Perzentile und den Median der APT-Intensitätslevel im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose nach WHO-Grad klassifiziert.....	69

Abb. 34: Boxplot über die 90. Perzentilen und die Mediane der APT- Intensitätslevel im Fusionssegment bei posttherapeutischen Patienten nach WHO-Grad klassifiziert.	70
Abb. 35: Boxplot über die Mediane der NOE-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose nach WHO-Grad klassifiziert.	71
Abb. 36: Boxplot über die Mediane der NOE-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei posttherapeutischen Patienten nach WHO-Grad klassifiziert.	71
Abb. 37: Boxplot über die Mediane der NOE-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei allen Patienten mit Gliomen nach WHO-Grad klassifiziert.	72
Abb. 38: Boxplot über die 10. Perzentile und den Median der NOE- Intensitätslevel im Fusionssegment bei allen Patienten mit Erstdiagnose nach WHO-Grad klassifiziert.	73
Abb. 39: Boxplot über die 10. Perzentilen und die Mediane der NOE- Intensitätslevel im Fusionssegment bei allen posttherapeutischen Patienten nach WHO-Grad klassifiziert.	74
Abb. 40: Boxplot über den Median des APT-Intensitätslevels in den Standardsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose nach IDH-Status klassifiziert.	75
Abb. 41: Boxplot über die Mediane der APT-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei posttherapeutischen Patienten nach IDH-Status klassifiziert.	76
Abb. 42: Boxplot über die Mediane der APT-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei allen Patienten mit Gliomen nach IDH-Status klassifiziert.	76
Abb. 43: Boxplot über die 90. Perzentile und den Median des APT- Intensitätslevels im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose nach IDH- Status klassifiziert.	78

Abb. 44: Boxplot über die 90. Perzentilen und die Mediane der APT-Intensitätslevel im Fusionssegment bei posttherapeutischen Patienten nach IDH-Status klassifiziert.	78
Abb. 45: Boxplot über die Mediane der NOE-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose nach IDH-Status klassifiziert.	79
Abb. 46: Boxplot über die Mediane der NOE-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei posttherapeutischen Patienten nach IDH-Status klassifiziert.	80
Abb. 47: Boxplot über die Mediane der NOE-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei allen Patienten mit Gliomen nach IDH-Status klassifiziert.	80
Abb. 48: Boxplot über die 10. Perzentilen und die Mediane der NOE-Intensitätslevel im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose nach IDH-Status klassifiziert.	82
Abb. 49: Boxplot über die 10. Perzentilen und die Mediane der NOE-Intensitätslevel im Fusionssegment bei posttherapeutischen Patienten nach IDH-Status klassifiziert.	82
Abb. 50: Auftragung der 10. Perzentile des NOE-Intensitätslevels gegen die 90. Perzentile des APT-Intensitätslevels im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose. Die Markierungen repräsentieren den WHO-Grad (gelb = II; blau = III; rot= IV) und den IDH-Status (x = IDH-Mutation; o = Wildtyp).	83
Abb. 51: Auftragung der 10. Perzentile des NOE-Intensitätslevels gegen die 90. Perzentile des APT-Intensitätslevels im Fusionssegment posttherapeutischer Patienten. Die Markierungen repräsentieren den WHO-Grad (gelb = II; blau = III; rot= IV) und den IDH-Status (x = IDH-Mutation; o = Wildtyp).	84
Abb. 52: Auftragung der 10. Perzentile des NOE-Intensitätslevels gegen die 90. Perzentile des APT-Intensitätslevels im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose. Die Markierungen repräsentieren den WHO-Grad (gelb = II; blau = III; rot= IV) und den IDH-Status (x = IDH-Mutation; o = Wildtyp).	85
Abb. 53: Auftragung der 10. Perzentile des NOE-Intensitätslevels gegen die 90. Perzentile des APT-Intensitätslevels im Fusionssegment posttherapeutischer	

Patienten. Die Markierungen repräsentieren den WHO-Grad (gelb = II; blau = III; rot= IV) und den IDH-Status (x = IDH-Mutation; o = Wildtyp).	86
Abb. 54: Boxplot über die Mediane der APT-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose (ED) und posttherapeutischen Patienten (PT).	87
Abb. 55: Boxplot über die Mediane der NOE-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose (ED) und posttherapeutischen Patienten (PT).	88
Abb. 56: Auftragung der Mediane des NOE-Intensitätslevels gegen die Mediane des APT-Intensitätslevels im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose (ED) und posttherapeutischen Patienten (PT). Die Markierungen repräsentieren den WHO-Grad (II = Dreieck; III = Raute; IV = Quadrat) und den Therapiestatus (blau = Erstdiagnose; gelb = Posttherapie).	89
Abb. 57: Auftragung der Mediane des NOE-Intensitätslevels gegen die Mediane des APT-Intensitätslevels im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose (ED) und posttherapeutischen Patienten (PT). Die Markierungen repräsentieren den IDH-Status (x = IDH-Mutation; o = Wildtyp) und den Therapiestatus (blau = Prätherapie; gelb = Posttherapie).	90
Abb. 58: Vergleich der manuellen Segmentierung mit der Segmentierung durch die SIMPLE Fusion des BraTS-Toolkits bei Pat. 50. Links: Manuelle Segmentierung mit nekrotischem/zystischem Areal (grün) im hypointensen Areal in der T1-Wichtung. Rechts: Segmentierung der SIMPLE Fusion mit nekrotischem/zystischen Areal (grün) im hyperintensiven Tumorkerngebiet in der T2-Wichtung.	96

Tabellenverzeichnis:

Tab. 1: Grading ausgewählter Gliome nach der 2016 WHO-Klassifikation (Louis et al., 2016).	16
Tab. 2: Übersicht zu möglichen Tumorgraden bei Gliomen vom adulten Typ nach der 2021 WHO-Klassifikation für ZNS-Tumoren (Louis et al., 2021).	16
Tab. 3: Protokoll der MRT-Aufnahmen bei 3T der Studiengruppe 3D = 3-dimensional; 2D = 2-dimensional; pre = pre-Kontrast; Post = post-Kontrast; ax = axial; sag. = sagittal; cor. = coronar; TR = repetition time; TI = inversion time; TE = echo time; mprage = magnetization prepared rapid gradient-echo; N/A = not available	28
Tab. 4: Sequenzparameter der CEST-Aufnahmen 2018 (NOE und APT) und 2019 (WASAB1, NOE, APT und Saturation Recovery) WASAB1 = water frequency shift and B1; TE= echo time; TR = repetition time; RES = Resolution; FOV = field of view	29
Tab. 5: CEST-Parameter des Protokolls von 2018 mit APT und NOE B1 def. = B1 Definition; n = Anzahl; Trec = Recover time; TrecM0 = M0 Recover time...	30
Tab. 6: CEST-Parameter des Protokolls von 2019 mit APT, NOE, WASAB1 und SATREC WASAB1 = water frequency shift and B1; B1 def. = B1 Definition; n = Anzahl; Trec = Recover time; TrecM0 = M0 Recover time	30
Tab. 7: Bezeichnung und Farbcodierung der Segmente in 3D Slicer	34
Tab. 8: Merkmale der First Order Statistics Anwendung des Radiomics Moduls	42
Tab. 9: Volumina der Segmentierung durch die SIMPLE Fusion und der Referenzsegmentierung bei Patienten mit Erstdiagnose mit Dice Koeffizienten aller drei Areale, sowie deren Mittelwert und anteilgewichteter Wert. Die Volumina werden in Kubikzentimetern angegeben.	45
Tab. 10: Volumina der Segmentierung durch die SIMPLE Fusion und der Referenzsegmentierung bei posttherapeutischen Patienten mit Dice Koeffizienten aller drei Areale. Die Volumina werden in Kubikzentimetern angegeben.	48
Tab. 11: Volumina der Segmentierung durch die SIMPLE Fusion und der Referenzsegmentierung bei Patienten mit tumorähnlichen Läsionen mit Dice	

Koeffizienten aller drei Areale. Die Volumina werden in Kubikzentimetern
angegeben. 49

Abkürzungsverzeichnis

APT	<i>Amid-Protonen-Transfer</i>
APT _w	<i>APT-gewichtet</i>
ATRX	<i>Alpha Thalassemia/mental Retardation Syndrome X-linked</i>
BraTS	<i>Brain Tumor Segmentation</i>
BTIP	<i>Brain Tumor Imaging Protocol</i>
CEST	<i>Chemical Exchange Saturation Transfer</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DNN	<i>Deep Neural Networks</i>
DWS	<i>Direkte Wassersättigung</i>
ED	<i>Erstdiagnose</i>
HF	<i>Hochfrequenzimpuls</i>
IDH	<i>Isocitratdehydrogenase</i>
KM	<i>Kontrastmittel</i>
LGG	<i>Low Grade Glioma</i>
M. D. c.	<i>Mean Dice coefficient</i>
mav	<i>Method for voting</i>
MGMT	<i>O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MT	<i>Magnetisierungstransfer</i>
MTR	<i>Magnetization Transfer Ratio</i>
NIfTI	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i>
NOE	<i>Nuklear Overhauser Enhancement</i>
Pat	<i>Patient</i>
PET	<i>Positronen-Emissions-Tomographie</i>
PT	<i>Posttherapeutisch</i>
S. w. D. c.	<i>Size weighted Dice coefficient</i>
SIMPLE	<i>Selective and Iterative Method for Performance Level Estimation</i>
TERT	<i>Telomerase-Reverse-Transkriptase</i>

1 Einleitung

In der neuroradiologischen Diagnostik kommen zur Bildgebung Sonographie, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zum Einsatz. Bei der onkologischen Bildgebung kommen darüber hinaus Kombinationen dieser Verfahren wie PET/MRT oder spezielle Techniken wie die funktionelle MRT oder metabolische MRT zum Einsatz. Die bildgebenden neuroradiologischen Verfahren sind elementarer Bestandteil der Diagnostik und der Evaluation der Therapie von Gehirntumoren. Der durch intensive Forschung stetig anwachsende Kenntnisstand über Gehirntumoren, eine immer stärker molekularbiologische Klassifikation der Tumoren und die Ausrichtung der modernen Medizin hin zu personalisierten Therapien erfordern die Automatisierung zeitaufwändiger Prozesse und eine hochspezialisierte Bildgebung zur individuellen Planung von Operationen, Evaluation des Ansprechverhaltens von medikamentösen und radioonkologischen Therapien und zur Unterscheidung zwischen Rezidiven und Pseudoprogression der Tumoren.

Eine vielversprechende und neue Technik der metabolischen MRT ist die Kontrasterzeugung durch Chemical exchange saturation transfer (CEST). CEST gewinnt in der klinischen und experimentellen MRT stark an Relevanz und Bedeutung und kann in verschiedenen Bereichen wie Diagnostik (Jones et al., 2006, Zhou et al., 2008, Wen et al., 2010), Grading (Togao et al., 2014), Ansprechverhalten (Sagiyama et al., 2014), Therapieevaluation (Regnery et al., 2018) und Prognose (Paech et al., 2019) zusätzliche und bedeutsame Informationen liefern. Mit CEST ist es möglich, indirekt Stoffe und gelöste Moleküle wie beispielsweise Proteine, Neurotransmitter, Glukose oder Oligosaccharide nachzuweisen. Die nichtinvasive Bildgebung durch CEST besitzt vor allem in der neuroonkologischen Radiologie ein großes Potenzial mit zunehmenden Anwendungsmöglichkeiten, ohne dabei auf schwermetallhaltige Kontrastmittel oder radioaktive Substanzen angewiesen zu sein, wobei es jedoch auch möglich ist mit externen Metaboliten wie Glukose die Kontraste zu erhöhen.

Damit man die mit CEST erzeugten Kontraste in den einzelnen Tumorarealen wie Nekrose, Tumorkern mit Kontrastmittel-Anreicherung und umliegendem Ödem explizit erheben und auswerten kann, ist eine exakte Tumorsegmentierung bei jedem individuellen Patienten durch Personal mit Fachkenntnis erforderlich. Daher besteht im wissenschaftlichen und klinischen Setting ein großer Bedarf automatisierter Tumorsegmentierungen durch moderne Methoden der Informationsverarbeitung. Aufgrund dessen gibt es durch intensive Forschung große Fortschritte bei automatisierte Tumorsegmentierung durch Algorithmen. Die Einführung der Brain Tumor Segmentation Challenge (Menze et al., 2015, Bakas et al., 2017) hat den Fokus auf dieses Gebiet international zusätzlich verstärkt. Da die automatisierte Segmentierung jedoch noch nicht Teil der klinischen Routine ist, besteht hier die Notwendigkeit, die Qualität und Anwendbarkeit weiter zu untersuchen.

1.1 Gliome

1.1.1 Epidemiologie

Weltweit kam es im Jahr 2020 zu über 308 000 Fällen von neu aufgetretenen Tumoren des Gehirns und Nervensystems. Dies entsprach 1,6 % aller neu aufgetretenen Krebserkrankungen (Sung et al., 2021). Die altersbereinigte Inzidenz von malignen Tumoren beträgt 7 von 100 000 Einwohnern pro Jahr (Ostrom et al., 2021).

Diffuse Gliome vom adulten Typ sind eine Subgruppe aller ZNS-Tumoren, zu denen das Astrozytom, das Oligodendrogliom und das Glioblastom gehören (Louis et al., 2021). Diese Gliome machen 19,3 % aller Gehirntumoren aus. Das Glioblastom ist mit 49,1 % der häufigste aller maligner Hirntumoren und tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Das mediane Alter bei Diagnose eines diffusen Glioms beträgt 62 Jahre. Die mediane Überlebenszeit in dieser Gruppe variiert stark von 8 Monaten beim Glioblastom bis zu über 16 Jahren beim Oligodendrogliom (Ostrom et al., 2021).

1.1.2 Histologie und Molekulare Biomarker

Gliome können aus neuronalen stammzellähnlichen Zellen (Galli et al., 2004) oder glialen Vorläuferzellen entstehen. Diese Zellen sind auch maßgeblich für das Wachstum und das Ausbilden von Resistenzen gegenüber Chemotherapien verantwortlich (Couturier et al., 2020). Von der Entstehung des Tumors bis zur Diagnose können bis zu 7 Jahre vergehen (Korber et al., 2019). Histologisch zeigen Gliome mitotische Aktivität, infiltratives Wachstum, Kernatypien, kraniospinale Dissemination, mikrovaskuläre Proliferation und Nekrosen (Louis et al., 2007, Wen and Packer, 2021).

Neben der Histologie nehmen bei der Diagnostik, Therapie, Prognose und Klassifizierung von ZNS-Tumoren auch molekulare Marker eine immer wichtigere Rolle ein. Von elementarer Bedeutung ist der IDH-Status. Tumorgewebsanteile werden hierbei auf eine Punktmutation im Gen für die Isocitratdehydrogenase 1 bzw. 2 untersucht. Tumoren mit Mutation im IDH-Gen unterscheiden sich nicht nur genetisch, sondern sind auch klinisch mit einem besseren Verlauf assoziiert (Yan et al., 2009). Durch die besondere Bedeutung der Mutation im IDH-Gen wird in dieser Arbeit auch das Verhalten der Tumoren in den bildgebenden Verfahren in Abhängigkeit ihres IDH-Status betrachtet. Weitere wichtige molekulare Biomarker für Gliome sind die 1p/19q Kodeletion, die Chromosomen +7/-10 Kombination und Mutationen in ATRX, TP53, TERT-Promoter, CDKN2A/B und EGFR (Louis et al., 2021). Zudem ist der MGMT-Status von Bedeutung. Die MGMT (O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase) ist ein DNA-Reperaturprotein, dessen Promoter epigenetisch durch Methylierung modifiziert sein kann, was mit einer besseren Prognose assoziiert ist (Hegi et al., 2005).

1.1.3 Gradeinteilung

Die Gradeinteilung der Studiengruppe (siehe 2.1) dieser Arbeit erfolgte nach der Klassifikation von ZNS-Tumoren der WHO von 2016. In diesem Konzept wurden erstmalig molekulare Biomarker und Histologie zur Taxonomie kombiniert. Grundsätzlich wurde hier bei Astrozytomen und Oligodendrogliomen

zwischen WHO-Grad II und III unterschieden und das Glioblastom als WHO-Grad IV eingeteilt.

Tumorhistologie ausgewählter Gliome mit Mutationsstatus	WHO-Grad
Diffuses Astrozytom, IDH-mutiert	II
Anaplastisches Astrozytom, IDH-mutiert	III
Glioblastom, IDH-Wildtyp	IV
Glioblastom, IDH-mutiert	IV
Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q kodeletiert	II
Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q kodeletiert	III

Tab. 1: Grading ausgewählter Gliome nach der 2016 WHO-Klassifikation (Louis et al., 2016).

2016 wurde bei allen Gliomen primär die Histologie betrachtet und beim Astrozytom bzw. Oligodendrogliom zwischen diffus und anaplastisch unterschieden. Im nächsten Schritt wurden die molekularen Biomarker zur weiteren Klassifikation herangezogen, wobei es vorkam, dass die molekularen Biomarker ein größeres Gewicht als die Histologie haben konnten. Am Beispiel des IDH-Satus wurden nach der Histologie noch alle Gliome jeweils in IDH-mutiert und Wildtyp eingeteilt. So wurde auch, wie in Tab. 1 zu sehen, beim Glioblastom zusätzlich zwischen IDH-Wildtyp und IDH-mutiert unterschieden (Louis et al., 2016).

In der neuen WHO-Klassifikation für Gehirntumoren von 2021 gewinnen bezüglich der Einstufung immer mehr molekulare Biomarker an Einfluss. Zudem wurde die Einteilung der diffusen Gliome vom adulten Typ umstrukturiert und vereinfacht. Während 2016 noch bei diffusen Gliomen zwischen 15 Entitäten unterschieden wurde, sind es jetzt nur noch 3: das Astrozytom, das Oligodendrogliom und das Glioblastom. Das IDH-mutierte Astrozytom kann nun als zweit- bis viertgradig (siehe Tab. 2) eingestuft werden, weshalb das IDH-mutierte Glioblastom in der neuen Klassifikation nicht mehr auftaucht.

Gliome vom adulten Typ mit Mutationsstatus	WHO-Grade
Astrozytom, IDH-mutiert	2, 3, 4
Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q kodeletiert	2, 3
Glioblastom, IDH-Wildtyp	4

Tab. 2: Übersicht zu möglichen Tumorgaden bei Gliomen vom adulten Typ nach der 2021 WHO-Klassifikation für ZNS-Tumoren (Louis et al., 2021).

1.1.4 Klinik

Klinisch präsentieren sich Gliome in Abhängigkeit ihre Lokalisation, ihrer Größe und ihres Wachstums. Unspezifische Kopfschmerzen gehören oft zu den früh auftretenden Symptomen (Kirby and Purdy, 2014). Durch kleinere, lokale Tumore können fokal-neurologische Symptome wie Aphasien, Paresen, Asthenie oder Parästhesien auftreten. Tumore im Frontal- oder Temporallappen sind mit Wesensveränderungen, Stimmungsschwankungen und Störung von Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration sowie Fatigue assoziiert. (Alexander and Cloughesy, 2017, Lapointe et al., 2018). Überdies können epileptische Anfälle auftreten (Liang et al., 2019). Für den Großteil der Symptomatik ist der durch den Tumor verursachte erhöhte Hirndruck verantwortlich, welcher auch die Haupttodesursache darstellt (Giammalva et al., 2018, Lipkova et al., 2022).

1.1.5 Diagnostik

Neben der klinisch-internistischen und neurologischen Untersuchung, der Liquordiagnostik zur Untersuchung von Tumor-DNA (Miller et al., 2019) und dem EEG, gehört die neuroradiologische Diagnostik zum Goldstandard bei der Diagnostik von Hirntumoren. Diese umfasst eine 3d T1w Aufnahme vor und nach Gabe eines Gadolinium beinhaltenden Kontrastmittels, eine T2w und eine T2w FLAIR Aufnahme entsprechend dem International Standardized Brain Tumor Imaging Protocol (BTIP) (Ellingson et al., 2015). Um metabolisch aktive Areale zu detektieren (z. B. zur Planung einer Biopsie), können MRT-Perfusionsaufnahmen und Aminosäuren-PET-Aufnahmen herangezogen werden (Albert et al., 2016, Law et al., 2019, Weller et al., 2021). Eine Pseudoprogression des Tumors bei erster Bildgebung nach Beginn der Therapie kann zu vorzeitigem Abbruch effektiver Therapien führen, da fälschlicherweise von einer tatsächlichen Progression des Tumors ausgegangen wird. Daher indiziert eine Größenzunahme des Tumors, welche kurz nach Beendigung der Therapie auftritt, eine zusätzliche Bildgebung im Verlauf. Die MRT-Bildgebung besitzt folglich bei der Diagnostik einen sehr hohen Stellenwert und ist richtungsweisend bei der Therapieevaluation.

1.1.6 Therapie

Für die Behandlung von Patienten mit Hirntumoren werden chirurgische, pharmakologische und radioonkologische Verfahren eingesetzt. Die Auswahl der Therapie ist unter anderem abhängig von dem Allgemeinzustand des Patienten, der Lokalisation des Tumors und vor allem dem WHO-Grad des Tumors. Primäres Ziel ist eine größtmögliche und sichere neurochirurgische Resektion des Tumors, um auch gleichzeitig Gewebe für die Histologie zu sichern. Danach folgt meist die Strahlentherapie, um Resttumor und mikroskopische Invasion lokal zu behandeln. Chemotherapeutisch werden die Patienten mit alkylierenden Wirkstoffen wie zum Beispiel Temozolomid behandelt. Im Verlauf sind individuell adjuvante Therapien und ein Fortführen bestehender Therapien möglich. Elementar für die Evaluation der Tumorthherapie ist ein engmaschiges neuroradiologisches Monitoring (Ellingson et al., 2017, Weller et al., 2021). Abb. 1 verdeutlicht die Relevanz und die Häufigkeit des neuroradiologischen Monitorings beim Management eines neu diagnostizierten Glioblastoms (in der Abbildung noch als GBM = Glioblastoma multiforme bezeichnet).

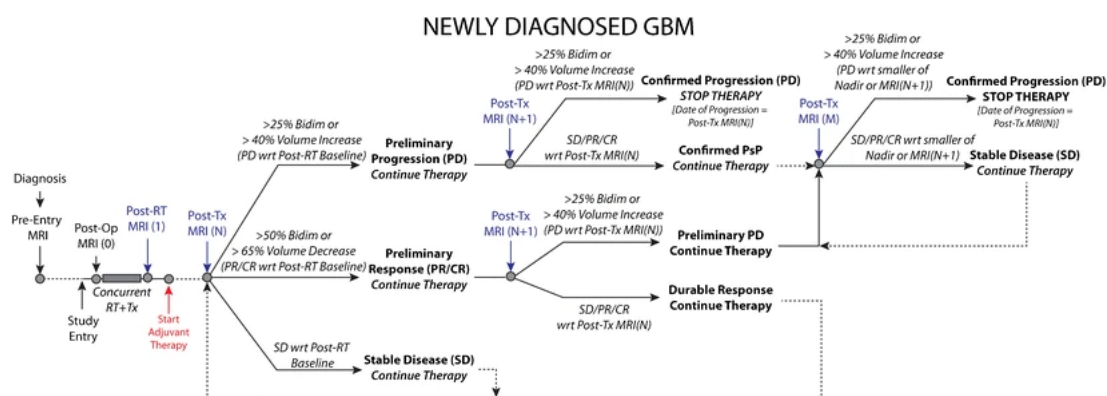


Abb. 1: Therapieübersicht und neuroradiologisches Monitoring bei Erstdiagnose eines GBM. [Newly Diagnosed GBM](#) von Benjamin M. Ellingson (Ellingson et al.), [CC BY 4.0](#).

1.2 CEST

1.2.1 Grundlagen

Die Kontrasterzeugung mit CEST basiert auf dem Austausch von labilen Protonen bestimmter gelöster Moleküle mit den Protonen des umgebenden und wesentlich größeren Wasserpools (siehe Abb. 2). Man kann nun eine

magnetische Sättigung der labilen H-Protonen des gelösten Moleküls erreichen, indem man einen Hochfrequenzimpuls (HF) ihrer spezifischen Resonanzfrequenz anlegt (Wu et al., 2016). Gegen das Feld gerichtete Spins werden dann vom Pool der Moleküle auf das Wasser repetitiv übertragen. Dies geht mit einer Akkumulation der Sättigung des Wassers einher und führt schließlich zu einer Schwächung der Signalintensität des Wasserpools, welches mit Routinebildgebungssequenzen abgebildet werden kann (Sherry and Woods, 2008) (Kogan et al., 2013). So kann man indirekt durch die Abnahme des Wassersignals Rückschlüsse auf die Konzentration der Detektionsmoleküle bzw. Metaboliten ziehen (Wu et al., 2016).

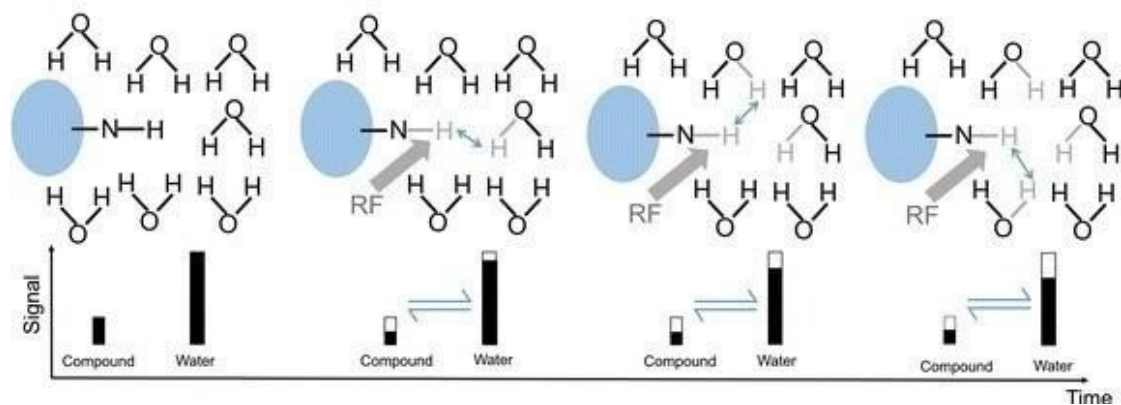


Abb. 2: Kontinuierlicher Austausch der gesättigten labilen Protonen mit dem Wasserpool nach Anlegen eines Hochfrequenzimpulses. Darunter die akkumulierende Sättigung des Wasserpools über die Zeit.

RF = radiofrequency; Compound = gelöste Moleküle

[The process of CEST](#) von B. Wu (Wu et al.), [CC BY 4.0](#), Ausschnitt des Originals.

Um die Konzentration des gelösten Stoffes im Wasser exakt berechnen zu können, wäre Kenntnis darüber erforderlich, wie oft der Transfer der labilen Protonen in Abb. 2 stattfindet. Da man jedoch nicht weiß, wie oft dieser Austausch stattfindet, wird die gemessene Sättigung des Wasserpools in Relation zum Wassersignal ohne Sättigung betrachtet (Wu et al., 2016).

Darüber hinaus ist der Sättigungsimpuls nicht vollumfänglich frequenzselektiv. So wird der Wasserpool nicht nur indirekt durch den Austausch der Protonen abgeschwächt, sondern auch durch weitere Effekte, wie zum Beispiel durch die direkte Sättigung von Wasserprotonen (DWS) und durch den Magnetisierungstransfer (MT) von Protonen, die an Makromoleküle oder Wasser gebunden sind (Kogan et al., 2013).

1.2.2 Quantifizierung

Wie oben beschrieben beeinflussen konkurrierende Effekte die Sättigung des Wassersignals. Deshalb muss der CEST-Effekt quantifiziert werden. Hierzu gibt es verschiedene Ansätze, wie zum Beispiel die MTR-Asymmetrie-Analyse.

Als Magnetization Transfer Ratio (MTR) wird die Summe aller Sättigungseffekte beschrieben, die bei einem bestimmten Offset vorliegen (Zhou et al., 2019b).

Als Offset wird die Frequenzverschiebung des HF-Feldes im z-Spektrum zur Resonanzfrequenz, von Wasser bezeichnet. Hierbei wird Wasser die Resonanzfrequenz von 0 ppm bewusst zugeordnet. Die Frequenzverschiebung wird mit der Einheit der chemischen Verschiebung Parts per million (ppm) angegeben.

Die reinen CEST-Effekte werden bei der MTR-Asymmetrie-Analyse mit Hilfe eines z-Spektrums bewertet. Hierbei wird, wie in Abb. 3 (C) dargestellt, die normierte Intensität des Wassersignals als Funktion gegen die Offsets aufgetragen (Grad and Bryant, 1990). Die Offsets, bei denen die Intensität gemessen wird, liegen symmetrisch zur Resonanzfrequenz von Wasser bei 0 ppm. Man geht nun davon aus, dass die direkte Sättigung von Wasserprotonen im z-Spektrum symmetrisch ist. Daher wird bei der Asymmetrie-Analyse von der Kurve der Wassersignalintensität bei einem Offset von +3,5 ppm die Wassersignalintensität bei einem Offset von -3,5 ppm subtrahiert (Abb. 3 (D)), da die Resonanzfrequenz von Amidprotonen bei einem Offset von +3,5 ppm liegt. So erhält man den Anteil des Amid-Protonen-Transfers (APT) der MTR (Guivel-Scharen et al., 1998, Kogan et al., 2013, Zhou et al., 2019b).

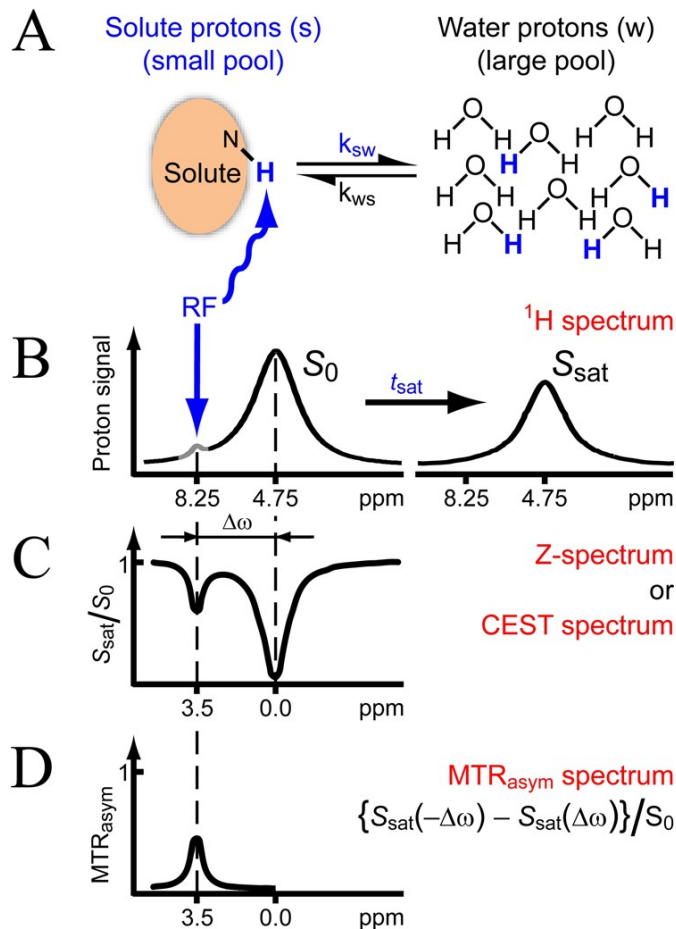


Abb. 3: Entstehung und Messung des CEST-Effektes.

(A) Sättigung der Protonen des gelösten Stoffes, die mit der Austauschrate k_{sw} auf Wasser übertragen werden. (B) Nach einer gewissen Zeit (t_{sat}) wird die Abschwächung des Wassersignals sichtbar (S_{sat}). (C) Z-spectrum: Die normierte Intensität des Wassersignals wird gegen die Offsets aufgetragen. (D) MTR_{asym} : Subtraktion der Signalverringerungen von Offsets, die symmetrisch zur Wasserfrequenz bei 0 ppm liegen. S_{sat} = Intensität des Wassersignals nach Sättigung; S_0 = Intensität des Kontrollsignals ohne Sättigung; $\Delta\omega$ = Frequenzverschiebung des HF-Feldes zur Resonanzfrequenz von Wasser; MTR_{asym} = MTR Asymmetrie in Relation zur Resonanzfrequenz von Wasser bei 0 ppm; ppm = Parts per million (Einheit der chemischen Verschiebung)

Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST): principles and measurement approach for pure exchange effects von Peter C.M. van Zijl (van Zijl and Yadav, 2011).

(C) Wiley 2011, mit freundlicher Genehmigung des Herausgebers (Lizenznummer: 5712381261192).

Erschwert wird die MRT-Asymmetrie-Analyse durch die Inhomogenität des Feldes. Bedingt durch die MR-Hardware und das Patientengewebe wird das gesamte z-Spektrum (und damit auch die Position der Resonanzfrequenz von Wasser) in seiner Gesamtheit um einen unbekannten Betrag verschoben. Zur Korrektur des z-Spektrums erfolgt eine dichte Abtastung an der vermuteten Position der Wasserfrequenz, um den Tiefpunkt, und somit die tatsächliche Position der Resonanzfrequenz von Wasser, zu detektieren. Die für den CEST-

Effekt (den direkten Austausch von Protonen des Amids) relevanten Offsets und die dazugehörigen gespiegelten Offsets werden ebenfalls dicht abgetastet. Nach Rückverschiebung des z-Spektrums kann die MTR-Asymmetrie-Analyse durchgeführt werden. (Wu et al., 2016)

Zur MTR tragen jedoch nicht nur CEST-Effekte und die direkte Wassersättigung bei, sondern auch - in Abhängigkeit von B_1 – indirekte Mechanismen, wie der Magnetisierungstransfer (MT) durch semisoliden Moleküle und das nuclear Overhauser enhancement (NOE) durch mobile Makromoleküle. Diese indirekten Übertragungsmechanismen lassen sich auch durch eine Datenverarbeitung mittels „Multi-pool Lorentzian fitting“ von den restlichen Phänomenen separieren. Hierbei werden die einzelnen Phänomene, welche zur MTR beitragen, jeweils durch eine Lorentzkurve beschrieben. Dabei verwendet man für die Approximation des Phänomens an die Lorentzkurve genau die Offsets, welche von diesem Phänomen beeinflusst werden. Durch eine Kombination dieser gefitteten Pools können modifizierende und maskierende Effekte, die den reinen CEST-Anteil beeinflussen, neutralisiert werden (Zaiss et al., 2011, Zhang et al., 2017b, Deshmene et al., 2019, Zhou et al., 2019a). Die Optimierung und Verbesserung der Quantifizierung von CEST-Daten mit Multi-pool Lorentzian fitting ist Gegenstand aktueller Forschung. Darüber hinaus zeigt die Quantifizierung durch den Einsatz von künstlicher Intelligenz wie Deep Learning sehr großes Potential (Cohen et al., 2023).

1.2.3 Anwendungsmöglichkeiten von CEST

Klinisch relevant ist der indirekte Nachweis von in Wasser gelösten Metaboliten oder Wirkstoffen, welche diese austauschbaren Wasserstoffprotonen aufweisen (Wu et al., 2016).

Beispiele für chemische Stoffe, die mit CEST indirekt nachgewiesen werden können, sind Peptide und Proteine unter Anwendung des Amid-Protonen-Transfer Kontrastes (Zhou et al., 2003b), Glukose (Chan et al., 2012), Kreatin (Kogan et al., 2014), Neurotransmitter wie Glutamat (Cai et al., 2012), Glykosaminoglykane (Ling et al., 2008) oder Myo-Inositol ein Marker für proliferierende Gliazellen (Haris et al., 2013).

1.2.3.1 Amid-Protonen-Transfer

Amid-Protonen-Transfer gewichtete Bildgebung besitzt als Biomarker großes Potenzial in der Tumordiagnostik und Therapie. Bei der molekularen MRT-Technik durch Amid-Protonen-Transfer wird der Kontrast basierend auf Protonen von Amiden endogener Peptide und Proteine erzeugt (Zhou et al., 2003a, Zhou et al., 2003b). Weltweit erforschen viele Institutionen den Einsatz von APT in der Bildgebung und haben gezeigt, dass die APTw Bildgebung einen bedeutenden Mehrwert zu den Standard MRT Sequenzen liefert und vielfältige Möglichkeiten in der Anwendung bietet. Zum Beispiel bei der Tumordiagnostik (Zhou et al., 2003a, Jones et al., 2006, Zhou et al., 2008, Wen et al., 2010) und hierbei auch beim Grading (Sakata et al., 2015, Bai et al., 2017). Bei der Bildgebung im Verlauf der Therapie ist zudem ein großer Vorteil, dass für CEST-Aufnahmen kein Kontrastmittel nötig ist und Patienten mit Gehirntumoren und Nierenversagen davon profitieren können (Zhou et al., 2013b, Weinreb et al., 2021). Zudem ist es möglich, ein zelluläres bzw. metabolisches Ansprechen von Chemotherapien (Mehrabian et al., 2018b) und Bestrahlung (Desmond et al., 2017) zu evaluieren und auch die APTw Bildgebung bei der Unterscheidung zwischen Strahlennekrose und Tumorprogression bei Gliomen (Zhou et al., 2011) und Metastasen (Mehrabian et al., 2023) einzusetzen. Die Möglichkeit, CEST bei der Detektion von Tumorprogression und Rezidiv einzusetzen, bietet gleichzeitig die Möglichkeit, Rückschlüsse auf das Gesamtüberleben zu schließen (Joo et al., 2019, Paech et al., 2019).

1.2.3.2 Nuklear Overhauser Enhancement

Im z-Spektrum im Offsetbereich zwischen -5 ppm und 0 ppm ist bei $B_1 < 2 \mu\text{T}$ überdies ein Magnetisierungstransfer durch nicht austauschbare Protonen mobiler Makromoleküle zu beobachten, welche zur MTR beiträgt und auf nuclear Overhauser enhancements zurückzuführen ist (Jones et al., 2013). Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, wie intramolekulare NOEs in diesem Offsetbereich entstehen können. Vor allem aber durch den indirekten Transfer von Magnetisierung, den man als exchange-relayes NOE bezeichnet. Dabei wird die Magnetisierung von Protonen, welche nicht am chemischen Austausch

teilnehmen, auf die H-Protonen im Molekül übertragen, die sich im Austausch mit Wasser befinden (van Zijl and Yadav, 2011, van Zijl et al., 2003).

Erhöhte NOE-Kontrastwerte konnten zwischen zentralen Tumorarealen wie nekrotischem und KM-anreichernden Arealen verglichen mit gesunder Substantia alba nachgewiesen werden (Zaiss et al., 2015). Einen durch NOE-vermittelten MT bei einem Offset von -1,6 ppm konnte in vivo in Zusammenhang mit membranständigen cholinhaltigen Phospholipiden gebracht werden. Dieses Signal war im Gehirntumor bei Ratten vermindert. (Zhang et al., 2017a)

Auch bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Gehirntumor wurden NOE-Effekte bei -1,6 ppm im Ultrahochfeld MRT bei 9,4T nachgewiesen (Zaiss et al., 2018). Zudem wurde gezeigt, dass mithilfe der MTR_{NOE} Rückschlüsse auf die Tumorprogression geschlossen werden können (Mehrabian et al., 2018a).

1.3 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Qualität und Anwendbarkeit von automatisierten Segmentierungen von Hirntumoren zu untersuchen, und den Nutzen von APT- und NOE-gewichteter CEST-Bildgebung bei 3T bei individuellen Patienten zu evaluieren. Wen et al. zeigten, dass sich die CEST-Intensitäten in den unterschiedlichen Tumorarealen wie Nekrose, Tumorkern mit KM-Anreicherung und umliegendem Ödem stark unterscheiden (Wen et al., 2010). Um dies zu untersuchen, besteht die Notwendigkeit, den Tumor jedes individuellen Patienten auf Basis der MRT-Bildgebung zu segmentieren. In einem klinischen Setting ergibt sich hieraus der Bedarf einer automatisierten Segmentierung von Gehirntumoren, da manuelle Segmentierungen zeitaufwändig sind und Personal mit fachlicher Expertise erfordern.

In dieser Arbeit soll im ersten Schritt der Einsatz des BraTS Toolkits für die automatisierte Segmentierung von Gehirntumoren und tumorähnlichen Läsionen bei individuellen Patienten untersucht werden. Zur Evaluation der automatisierten Segmentierung wird diese mit einer manuell erstellten Referenzsegmentierung abgeglichen. Hierbei steht im Fokus der Untersuchung,

ob die Qualität der automatisierten Segmentierung eine klinische Anwendbarkeit anzeigt. Dabei soll betrachtet werden, ob sich die automatisierte Segmentierung hinsichtlich des Zeitpunktes der MRT-Bildgebung im Verlauf der Therapie unterscheidet und ob sie auch bei tumorähnlichen Läsionen anwendbar ist. In diesem Kontext stellt sich vor allem die Frage, inwiefern chirurgische und radioonkologische Therapien das Ergebnis der automatisierten Segmentierung beeinflussen. Des Weiteren soll untersucht werden, ob sich die Qualität der automatisierten Segmentierung in den unterschiedlichen Tumorarealen unterscheidet und ob sich die Qualität von Diagnose oder WHO-Grad unterscheidet.

Im nächsten Schritt werden die manuell korrigierte Segmentierung und Referenzsegmente in normal erscheinender weißer Substanz herangezogen, um die Intensitätslevel in der CEST-Bildgebung in den unterschiedlichen Tumorarealen zu untersuchen. Es soll hierbei gezeigt werden, wie sich die APT- und NOE-gewichteten CEST-Aufnahmen bei klinischen Feldstärken in Bezug auf WHO-Grad, IDH-Status und Zeitpunkt der Bildgebung unterscheiden. Ziel ist es zu untersuchen, ob die CEST-Aufnahmen in dieser Studiengruppe einen Beitrag zur individuellen Therapieentscheidung liefern können.

2 Material und Methoden

Im ersten Teil (2.1) dieses Kapitels wird zunächst die Studiengruppe vorgestellt und nach Diagnose, Mutationsstatus und WHO-Grad unterteilt. Weiterführend sind die Protokolle der MRT- und CEST-Bildgebung im Unterkapitel 2.1.1 aufgelistet. Danach folgen Informationen zum Ethikantrag in 2.2 und Datenschutz in 2.3.

In Kapitel 2.4 werden Ablauf und Details zur Datenverarbeitung und Segmentierung aufgeführt.

2.1 Studienpopulation

51 Daten von Patienten mit Verdacht auf Gliom bzw. tumorähnliche Läsion wurden in diese retrospektive Studie eingeschlossen. Tumorpatienten, bei denen die MRT oder CEST-Bildgebung fehlte oder nicht vollständig war, wurden ausgeschlossen.

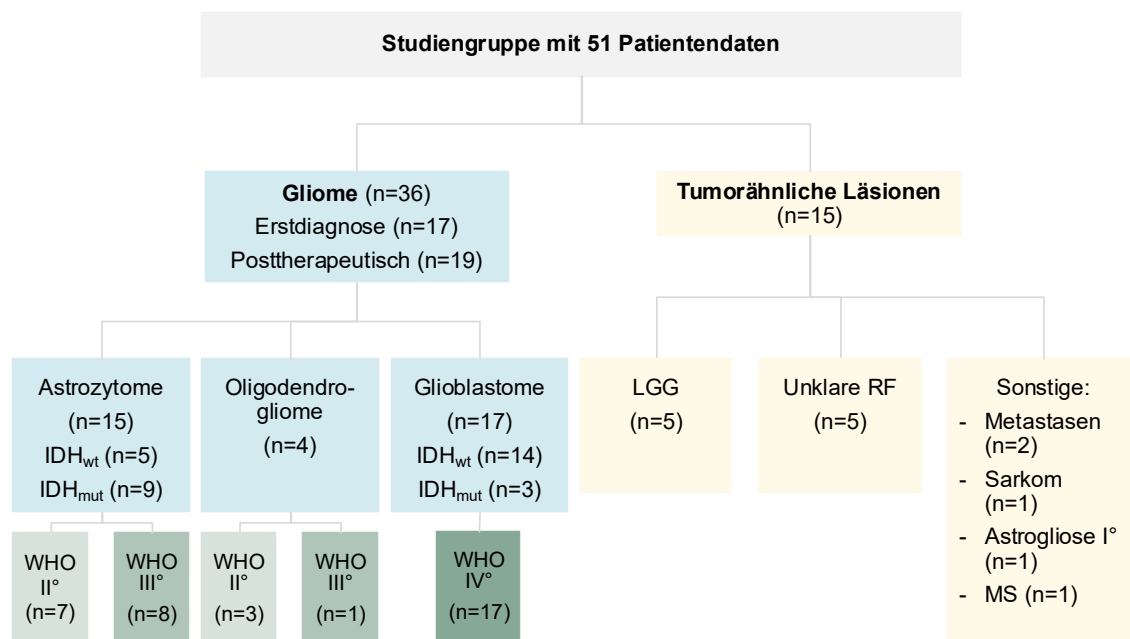


Abb. 4: Studiengruppe: Von 51 Patientendaten stammen 36 Datensätze von Patienten mit Gliomen; 15 Datensätze stammen von tumorähnlichen Läsionen

LGG = Low Grad Glioma; RF = Raumforderung; MS = Multiple Sklerose

Insgesamt wurden 36 Datensätze von Patienten mit Gliomen in die Studie eingeschlossen (siehe Abb. 4). Bei 17 Patienten der Gruppe mit bestätigtem Gliom erfolgte die Bildgebung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED), bei 19

Patienten erfolgte die Bildgebung unter laufender Therapie zur Differenzierung von progredientem Tumor und therapieassoziierten Veränderungen. Zur Vereinfachung werden in dieser Arbeit werden diese 19 Patienten - in Bezug auf die chirurgische Resektion des Tumors - als posttherapeutische Patienten (PT) bezeichnet. Zudem wurden für diese Arbeit 15 Datensätze von Patienten mit tumorähnlichen Läsionen verwendet.

Von den 36 Patienten mit Gliomen hatten 15 Patienten ein Astrozytom, 4 Patienten ein Oligodendrogliom und 17 ein Glioblastom, wobei die Entität bei Pat. 66 aufgrund von einem T2-Flair-Mismatch den Astrozytomen zugerechnet wurde (Patel et al., 2017, Pinto et al., 2022).

Der IDH-Status in der Gruppe der Patienten mit Astrozytomen war nur in 14 von 15 Fällen bekannt, da bei Patient 55 der IDH-Status nicht abschließend geklärt worden war.

In der Gruppe der Astrozytome wurden von einem Patienten die Aufnahmen bei der Erstdiagnose (Pat. 36) und die posttherapeutischen Aufnahmen (Pat. 61) verwendet. Bei Pat. 36 war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Astrozytoms keine Klassifikation des Hirntumors bekannt. Bei den Aufnahmen nach der Therapie wurde der Tumor als Grad III eingestuft. Daher wurden beide Daten für die Auswertung dem WHO-Grad III zugeschrieben.

Die WHO-Klassifikation der Gliome in Abb. 4 erfolgte dem Zeitpunkt der Diagnosen und Bildgebung entsprechend der WHO-ZNS-Tumorklassifikation von 2016 (Louis et al., 2016). Insgesamt wiesen 10 der Gliome ein WHO-Stadium von II, 9 Gliome ein Stadium von III (Pat. 36 als III gewertet) und 17 ein Stadium von IV auf. Das Tumorstadium bei Pat. 57 basiert auf dem PET-Befund und wurde nicht durch eine Biopsie gesichert (Unterrainer et al., 2020).

Bei dem Patienten mit Oligodendrogliom WHO-Grad III (Pat. 21) waren keine CEST-Aufnahmen erfolgt. Somit wurde dieser Patient für die Untersuchung der CEST-Kontraste in den unterschiedlichen Segmenten ausgeschlossen.

Abb. 5 zeigt die Altersverteilung der Studiengruppe nach Geschlechtern getrennt. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 48 Jahre, bei einer

Altersspanne von 21 bis 70 Jahren. 62 % des Patientenkollektivs waren männlich, 38 % weiblich.

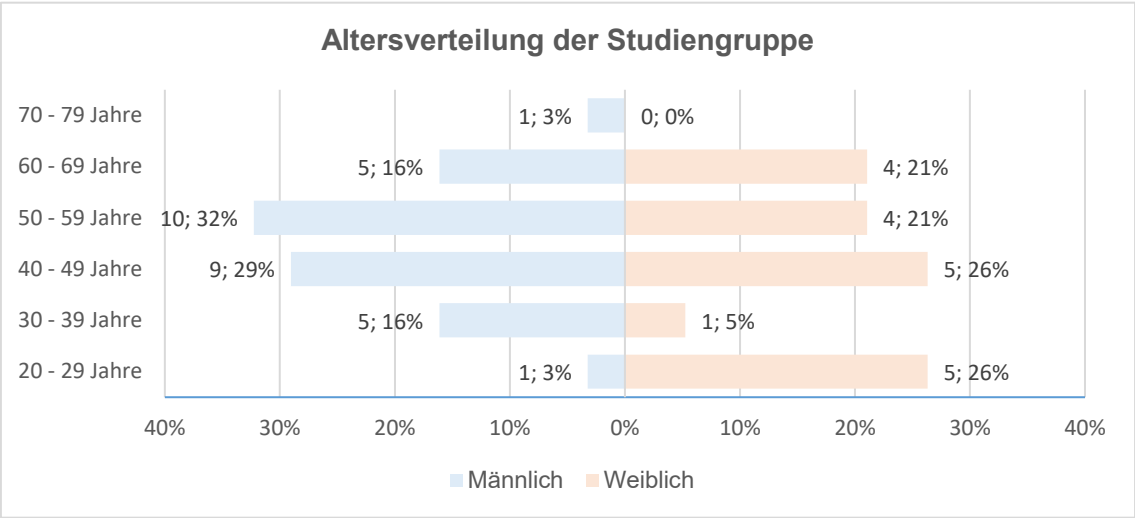


Abb. 5: Altersverteilung der Studiengruppe

2.1.1 Bildgebung der Studiengruppe

2.1.1.1 MRT-Aufnahmen

Bei allen Patienten wurden MRT-Aufnahmen bei 3T angepasst an das standardisierte Brain Tumor Imaging Protocol (Ellingson et al., 2015) vorgenommen. Für die Arbeit wurden die 3D T1w pre, T2 FLAIR, 2D T2w und 3D T1w post Aufnahmen verwendet.

	3D T1w Pre	T2 Flair ax	Ax 2D T2w	3D T1w Post
Sequenz	MPRAGE		TSE	
Ebene	Sag.	Axial	Cor.	Sag.
Modus	3D	2D	2D	3D
TR [ms]	1900	9000	5210	1900
TI [ms]	900	2500	N/A	900
TE [ms]	2.49	82	112	2.49
Flip angle	9°	150°	140°	9°
Slice thickness	1mm	3mm	3mm	1mm
Gap	0%	30%	10%	0%
In plane resolution	1x1mm²	0.69x0.69mm²	0.56x0.56mm²	1x1mm²

Tab. 3: Protokoll der MRT-Aufnahmen bei 3T der Studiengruppe
 3D = 3-dimensional; 2D = 2-dimensional; pre = pre-Kontrast; Post = post-Kontrast; ax = axial; sag. = sagittal; cor. = coronar; TR = repetition time; TI = inversion time; TE = echo time; mprage = magnetization prepared rapid gradien-echo; N/A = not available

2.1.1.2 CEST-Aufnahmen

Die CEST-MRT-Aufnahmen wurden im Zeitraum von 2018 - 2020 angefertigt. 20 CEST-Aufnahmen wurden mit dem Protokoll von 2018 angefertigt, 30 CEST-Aufnahmen mit dem Protokoll von 2019.

In Tab. 4 sind die Sequenzparameter beider Protokolle aufgelistet. Im Protokoll von 2018 betrug das Volumen des field of view $220 \times 178,75 \times 54 \text{ mm}^3$, bei einer Matrix von $128 \times 104 \times 18$, was zu einer Voxelgröße von $1,7 \times 1,7 \times 3 \text{ mm}^3$ führt. Im Protokoll von 2019 betrug das Volumen des field of view $220 \times 178,75 \times 60 \text{ mm}^3$, bei einer Matrix von $128 \times 104 \times 12$, was zu einer Voxelgröße von $1,7 \times 1,7 \times 5 \text{ mm}^3$ führt.

Experiment	2018 [MPI02]			2019 [MPI03]		
	NOE	APT	WASAB1	NOE	APT	Saturation Recovery (T1 mapping)
TE	2540 μs	2540 μs	2000 μs	2000 μs	2000 μs	2000 μs
TR	5000 μs	5000 μs	4000 μs	4000 μs	4000 μs	4000 μs
RES_readout	128	128	128	128	128	128
RES_phase	104	104	104	104	104	104
Slice Thickness	3 mm	3 mm	5 mm	5 mm	5 mm	5 mm
Slices per SLAB	18	18	12	12	12	12
FOV_readout	220 mm	220 mm	220 mm	220 mm	220 mm	220 mm
FOV_phase	178.75 mm	178.75 mm	178.75 mm	178.75 mm	178.75 mm	178.75 mm
Bandwidth	398.5 Hz/Px	398.5 Hz/Px	697.5 Hz/Px	697.5 Hz/Px	697.5 Hz/Px	697.5 Hz/Px
Flipangle	6	6	6	6	6	6
Elongation Factor	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

Tab. 4: Sequenzparameter der CEST-Aufnahmen 2018 (NOE und APT) und 2019 (WASAB1, NOE, APT und Saturation Recovery)
WASAB1 = water frequency shift and B1; TE= echo time; TR = repetition time; RES = Resolution; FOV = field of view

In Tab. 5 und Tab. 6 sind die CEST-Parameter beider Protokolle aufgelistet. Beide Tabellen enthalten unter anderem die Informationen zur Sättigungsperiode mit Pulstyp, Stärke des B1-Feldes, Anzahl der Pulse, Pulsdauer sowie das Intervall der Offsets und deren Abstand zueinander.

CEST-Parameter 2018		
Experiment	CEST APT	CEST NOE
Pulse Type	Gauss	Gauss
B1 def.	pure	pure
B1	2.22 μ T	0,6 μ T
n	20	80
Pulse duration	49.92 ms	20.48 ms
Duty cycle	55.5%	50.6%
Trec, TrecM0	2400ms, 12000ms	0ms, 12000 ms
Spoiling	only after last sat. pulse	only after last sat. Pulse
Offset Range	[-6ppm 6ppm]	[-100 ppm 100ppm]
Offset spacing	0.5ppm	Variable
Measurements	29	55
Reference	1, -300 ppm	1, -300 ppm

Tab. 5: CEST-Parameter des Protokolls von 2018 mit APT und NOE
B1 def. = B1 Definition; n = Anzahl; Trec = Recover time; TrecM0 = M0 Recover time

CEST-Parameter 2019				
Experiment	CEST APT	CEST NOE	WASAB1	SATREC (T1 mapping)
Pulse Type	Gauss	Gauss	RECT	SATREC
B1 def.	pure	pure	pure	pure
B1	2.22 μ T	0.6 μ T	3.7 μ T	5 μ T
n	20	80	1	1
Pulse duration	49.92ms	20.48ms	5.12ms	7.68ms
Duty Cycle	55.6%	50.6%	4.8%	7.1%
Trec, TrecM0	2400ms, 12000ms	0ms, 12000ms	2500, 12000ms	200-1200ms, 12000ms
Spoiling	only after last sat. pulse	only after last sat. pulse	only after last sat. pulse	only after last sat. pulse
Offset Range	[-6ppm 6ppm]	[-100ppm 100ppm]	[-1.8ppm 1.8ppm]	0ppm
Offset spacing	0.5ppm	Variable	0.15 ppm	0ppm
Measurements	29	55	23	13
Reference	1,-300 ppm	1, -300 ppm	1, -300 ppm	1,-300 ppm

Tab. 6: CEST-Parameter des Protokolls von 2019 mit APT, NOE, WASAB1 und SATREC
WASAB1 = water frequency shift and B1; B1 def. = B1 Definition; n = Anzahl; Trec = Recover time; TrecM0 = M0 Recover time

2.2 Ethikantrag

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission am Universitätsklinikum Tübingen mit dem Votum der Nummer 734/2017B01 zugelassen.

2.3 Datenschutz

Die 51 Datensätze der Patienten wurden aus dem System der Universitätsklinik Tübingen mit der Bildbefundungssoftware syngo.via von Siemens Healthineers erhoben und pseudonymisiert.

2.4 Datenverarbeitung und Segmentierung

Um die APT- und NOE-Intensitätslevel der CEST-Aufnahmen in den verschiedenen Tumorarealen (Nekrose, Flair-Hyperintensitäten und KM-anreicherndes Areal) untersuchen zu können, war es notwendig, ein möglichst exaktes Modell für jeden Tumor zu erstellen, das sich aus diesen drei Tumorarealen zusammensetzt. Dieses Modell sollte später als Schablone über die CEST-Aufnahme gelegt werden, um unterschiedliche Intensitäten der Tumorareale für verschieden gewichtete CEST-Aufnahmen zu berechnen.

Die Modelle für die Tumoren wurden anhand der MRT-Aufnahmen (2.1.1.1) angefertigt. Als Ausgangspunkt für die Erstellung eines präzisen Abbildes des Tumors diente eine automatisierte Segmentierung durch das BraTS Toolkit (2.4.1). Das von der automatisierten Segmentierung erstellte Modell wurde im nächsten Schritt manuell mit dem Programm 3D Slicer (2.4.2) in jeder MRT-Sequenz, Schicht und Ebene überprüft, angepasst und korrigiert (2.4.4). Danach konnte – entsprechend dem ersten Ziel dieser Arbeit - das automatisierte Modell mit dem manuell überarbeiteten verglichen werden (2.5).

Anschließend wurde das Tumormodell an das Field of view der CEST-Aufnahme angepasst (2.6), Bereiche mit Artefakten entfernt (2.7) und ein Referenzsegment in normal erscheinender weißer Substanz erstellt (2.8). Daraufhin konnten die Intensitäten in den unterschiedlichen Segmenten berechnet werden (2.10), um diese - entsprechend dem zweiten Ziel dieser Arbeit - in Hinsicht auf WHO-Grad, IDH-Status und Zeitpunkt der Bildgebung zu untersuchen.

2.4.1 Vorverarbeitung und automatisierte Segmentierung durch das BraTS Toolkit

Nachdem die Daten für das Tumormodell erhoben und pseudonymisiert worden waren, wurden sie vom DICOM Format in das NIfTI (Neuroimaging Informatics

Technology Initiative) Format konvertiert und in ein standardisiertes Namensformat überführt. Nachfolgend wurden die Daten zur Registrierung und vollautomatisierten Segmentierung durch das Brain Tumor Segmentation (BraTS) Toolkit an Florian Kofler von der Technischen Universität München überführt.

Beim BraTS Toolkit (Kofler et al., 2020) durchlaufen die nativen MRT-Daten zuerst den BraTS-Preprocessor, dann den BraTS-Segmentor und schließlich den BraTS-Fusionator. Der BraTS-Preprocessor registriert die Rohdaten der MRT-Bildgebung (T1, T1c, T2 und Flair), wobei die T1 gewichteten Aufnahmen als fixiertes Volumen gewählt werden. Die registrierten Volumina werden dann weiter in den BraTS space transformiert. Das BraTS-Segmentor Modul fungiert als Schnittstelle, bei der die in den BraTS space transformierten Daten von unterschiedlichen Modellen zur Segmentierung abgerufen werden. Von den Modellen werden verschiedenartige Segmentierungen pro Datensatz erstellt und an den BraTS-Fusionator weitergegeben. Im Fusionator werden die Segmentierungen des Segmentormoduls zu einer konsensuellen Segmentierung fusioniert. Das BraTS Toolkit stellt zwei verschiedene Methoden zur Fusion von Segmentierungen bereit. Die erste Methode ist das Majority voting (mav) und die zweite Methode ist die selective and iterative method for performance level estimation (SIMPLE) (Langerak et al., 2010). Bei der Simple-Fusion wird primär eine Fusion aus allen Segmentierungen erstellt. Anschließend wird jede einzelne Segmentierung mit der primär erstellten Fusion verglichen. Segmentierungen, die der primären Fusion sehr nahekommen, beeinflussen die Fusion stärker. So wird das Ergebnis iterativ mit den einzelnen Segmentierungen verglichen und optimiert.

2.4.2 3D Slicer

Um die Segmentierung durch das BraTS Toolkit zu bewerten, manuell zu bearbeiten und zu analysieren, wurde in dieser Arbeit die open source Software 3D Slicer Version 4.11 <https://www.slicer.org/> (Zugriff am 26.08.2021) genutzt (Kikinis et al., 2014).

3D Slicer ist eine progressive Software, die im wissenschaftlichen und klinischen Bereich zur Bildverarbeitung genutzt wird, wobei es sich nicht um ein zertifiziertes Medizinprodukt handelt. Mit 3D Slicer können Daten von bildgebenden Verfahren visualisiert und 3D Modelle erstellt werden. Es ist möglich, anatomische Strukturen zu segmentieren und so ausgewählte Bereiche zu analysieren. Es handelt sich zudem um eine open source Anwendung, welche beständig erweitert und verbessert wird (Fedorov et al., 2012).

2.4.3 Einschätzung der automatischen Segmentierung mit 3D Slicer

Zuerst wurden die MR-Daten (Flair, T1, T1c, T2) ohne die dazugehörigen Fusionen des BraTS-Toolkits in 3d Slicer geladen, um die Aufnahmen durchzusehen und später unvoreingenommen die Fusion beurteilen und überarbeiten zu können.

Bei der manuellen Durchsicht wurden bei jedem Patienten nach nekrotischen bzw. zystischen Arealen, nach KM-anreichernden Arealen und Flair Hyperintensitäten gesucht. Zudem wurde beurteilt, ob die Patienten voroperiert waren oder nicht. Diese erste Einschätzung wurde unter Supervision von Prof. Dr. Benjamin Bender durchgeführt und evaluiert.

Schließlich wurden die MR-Daten im NIfTI Format (.nii) als Volumina in Slicer 3D geladen und zusätzlich die SIMPLE Fusion als Segmentierung, welche ebenfalls im NIfTI Format vorlag. Die SIMPLE Fusion ordnete den nekrotischen bzw. zystischen Arealen den Namen Segment 1 und die Farbe Grün zu, der Flair Hyperintensität den Namen Segment 2 und die Farbe Gelb und dem KM-anreichernden Bereich den Namen Segment 4 und die Farbe Rot zu (siehe Tab. 7). Die verwendeten Namen und Farben wurden bei der manuellen Überarbeitung beibehalten. Das Referenzsegment wurde nachträglich manuell eingefügt (siehe 2.8).

Areal	Bezeichnung	Farbe
Nekrose/Zyste	Segment 1	Grün
Flair Hyperintensität Nicht Schrankengestörter Tumor + Ödem; postop. Gliose	Segment 2	Gelb
KM-Enhancement	Segment 4	Braun
Referenzsegment	Referenz	Hellgelb

Tab. 7: Bezeichnung und Farbcodierung der Segmente in 3D Slicer

Es zeigte sich, dass die Simple Fusion qualitativ differente Leistungen erbrachte. Bei den Aufnahmen von Pat. 21 (Abb. 6) sieht man deutlich, dass Artefakte und Operationsgebiete bei der Segmentierung durch das BraTS Toolkit Schwierigkeiten bereiteten. Keines der drei Segmente wurde hier korrekt segmentiert.

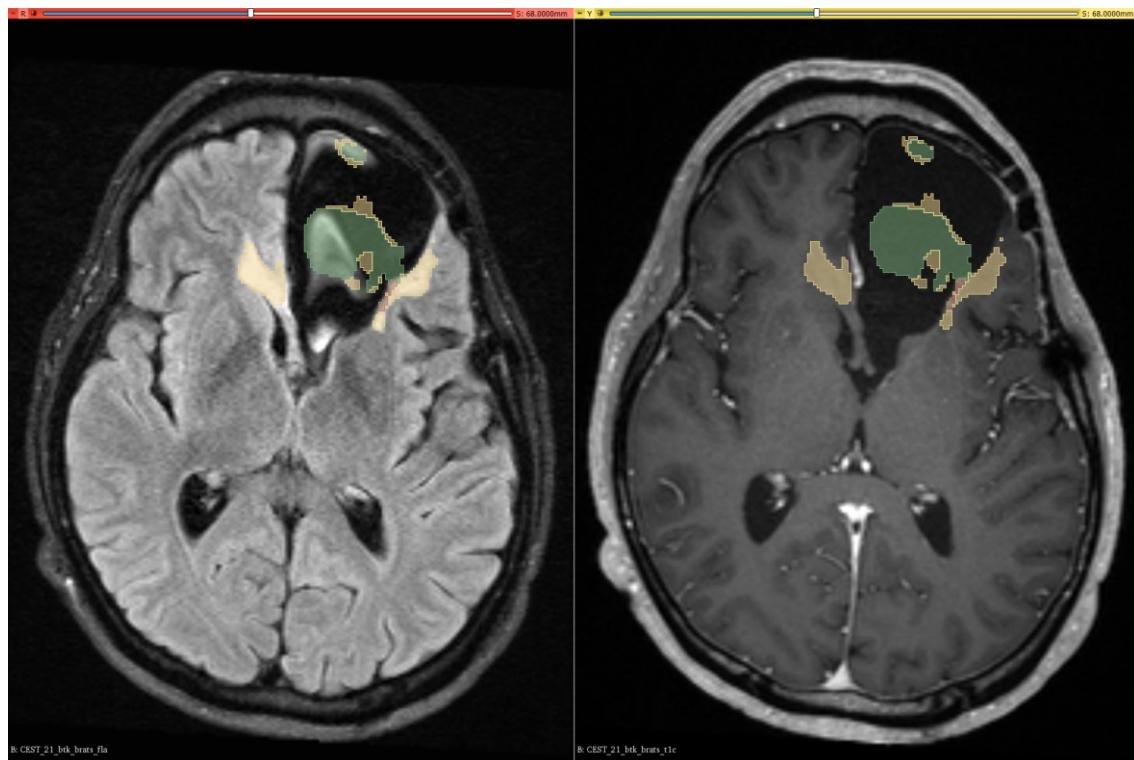


Abb. 6: Ergebnis der Simple Fusion bei posttherapeutischen Aufnahmen bei Oligodendrogliom. Links: Axiale Flair Sequenz von Pat. 21 mit Artefakt im Liquor gefüllten Operationsgebiet. Rechts: Axiale T1w Aufnahme mit KM von Pat. 21.

Segment 1 sollte das Liquor gefüllte Operationsgebiet linksfrontal komplett ausfüllen, das Segment 2 sollte sich auf die Flair Hyperintensitäten beschränken, ohne jedoch Artefakte einzuschließen, und das Segment 4 sollte sich ausschließlich über KM-anreichernden Arealen erstrecken.

Abb. 7 hingegen zeigt eine perfekte Segmentierung durch die SIMPLE Fusion des BraTS Toolkits bei posttherapeutischen Aufnahmen von Pat. 25 mit Glioblastom.

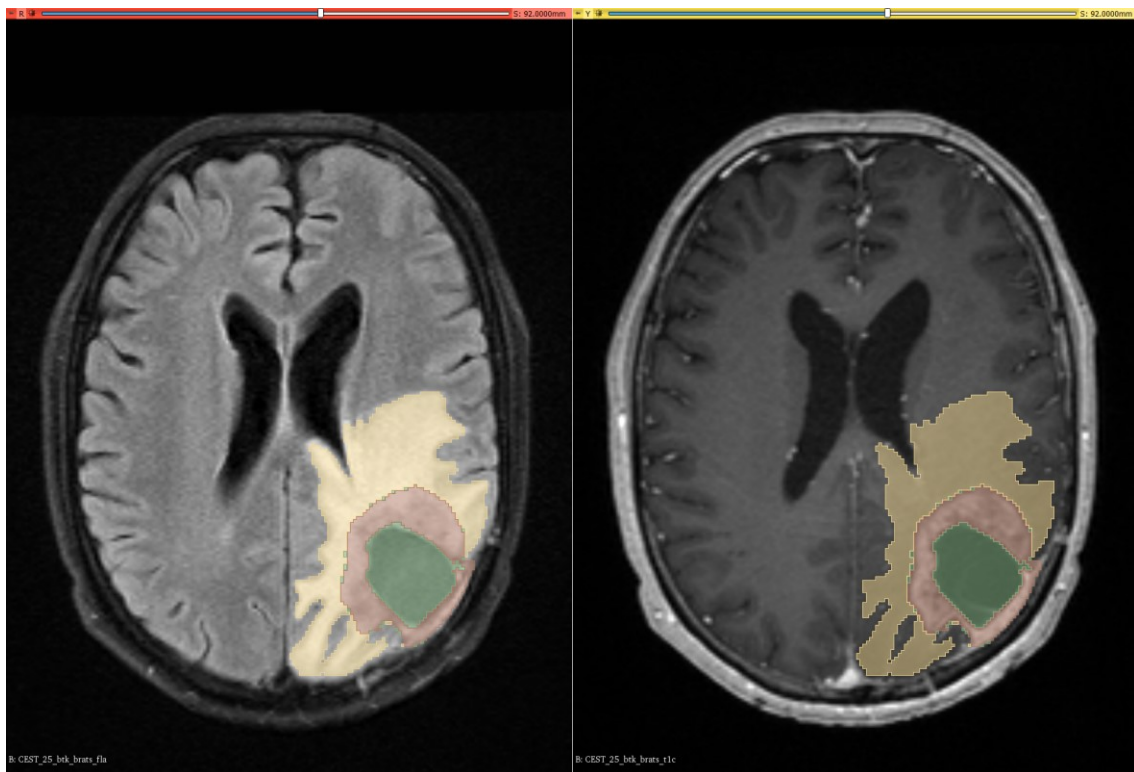


Abb. 7: Ergebnis der Simple Fusion bei posttherapeutischen Aufnahmen bei Glioblastom.
Links: Axiale Flair Sequenz von Pat. 25.
Rechts: Axiale T1w Aufnahme mit KM Pat. 25.

2.4.4 Manuelle Überarbeitung der Segmentierung mit 3D Slicer

Die vorliegenden Segmentierungen der SIMPLE Fusion durch das BraTS Toolkit wurden schließlich manuell überarbeitet und angepasst. Dies wurde mit dem Segment Editor in 3D Slicer vorgenommen. Der Segment Editor stellt diverse Werkzeuge zur Segmentierung und deren Anpassung zur Verfügung. Begonnen wurde mit Segmentierungen, welche nicht stark von der idealen Tumorsegmentierung abwichen und bei denen nur ein geringer Überarbeitungsbedarf bestand.

Begonnen wurde in axialer Ansicht mit dem Segment 1, nekrotischen oder cystischen Arealen, welche sich in der T1 gewichteten Aufnahme hypointens und in der T2 gewichteten Aufnahme hyperintens präsentieren. Danach wurde das Segment 1 auch in der sagittalen und koronaren Ansicht in jedem Schnittbild der Aufnahme korrigiert und angepasst.

Das KM-Enhancement, Segment 4, wurde im nächsten Schritt überarbeitet. Es stellt sich in der T1 gewichteten Aufnahme mit KM klassischerweise als girlandenförmige Hyperintensität um das nekrotische Tumorareal dar. Die Flair Hyperintensität, Segment 2, welche einen ödematösen Bereich des Tumors bzw. um den Tumor anzeigt, wurde anschließend überarbeitet. Wie auch Segment 1 wurden die beiden anderen Segmente in jedem einzelnen Schnittbild und in allen drei Ebenen korrigiert.

Nach jeder Überarbeitung wurden die angepassten Segmentierungen von Prof. Dr. Benjamin Bender evaluiert. Dieser iterative Prozess wurde durchgeführt, bis alle Segmentierungen aller Patienten der Beurteilung des Experten entsprachen.

2.5 Vergleich der automatischen und manuell korrigierte Segmentierung

Um die manuellen, vom Experten validierten Segmentierungen mit Segmentierungen der SIMPLE Fusion zu vergleichen, wurde die Extension Slicer RT

<https://www.slicer.org/w/index.php/Documentation/Nightly/Extensions/SlicerRT>
(Zugriff am 02.12.2022) installiert (Pinter, 2012).

Diese Radiotherapie Erweiterung beinhaltet ein Segment Comparison Modul. Dieses Modul vergleicht ein Referenzsegment mit einem Vergleichssegment und berechnet die Hausdorff Metrik, sowie die Dice similarity. Die Dice similarity beinhaltet den Dice Koeffizienten, die Volumina der beiden Segmente in Kubikzentimeter, die richtig positiven und richtig negativen Anteile und die falsch positiv und falsch negativen Anteile.

2.6 Anpassung der Segmentierung an den CEST-Bereich

Die CEST-Bildgebung erfasst nicht das gesamte Gehirn, sondern einen ausgewählten Bereich (siehe 2.1.1.2). Für die Berechnung der Segmentstatistik muss sich die Segmentierung auf das Field of View der CEST-Aufnahme beschränken. Bei der Intensitätsanalyse würden sonst Bereiche, die außerhalb der CEST-Aufnahme liegen, miterfasst. Daher musste die Segmentierung dem CEST-Bereich angepasst und zugeschnitten werden.

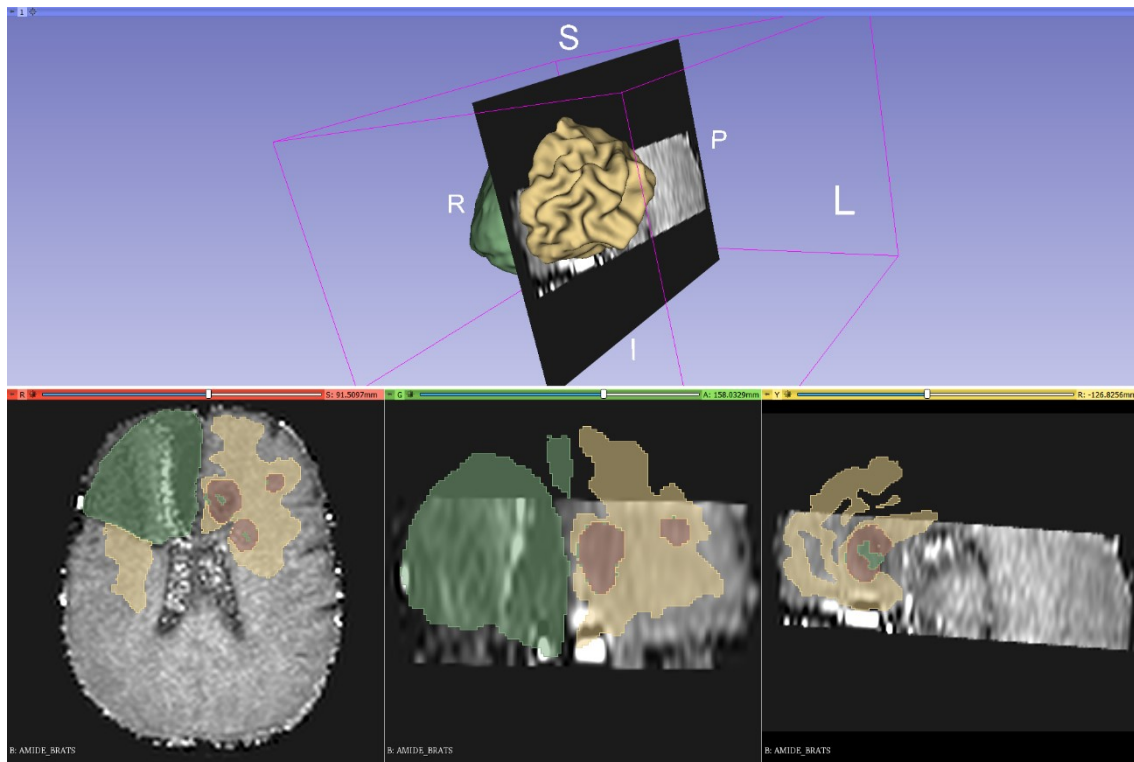


Abb. 8: Amide gewichtete CEST-Aufnahme von Pat. 52 mit kompletter Segmentierung.
Obere Zeile: Dreidimensionale Darstellung der Segmentierung mit sagittalem CEST-Schnittbild.
Untere Zeile: Axiale, coronare und sagittale Ansicht der CEST-Aufnahme.

In Abb. 8 ist in der koronaren und sagittalen Ebene zu erkennen, dass die Segmente 1 und 2 (gelbes und grünes Areal) weit nach superior über das Volumen der CEST-Aufnahme hinausragen.

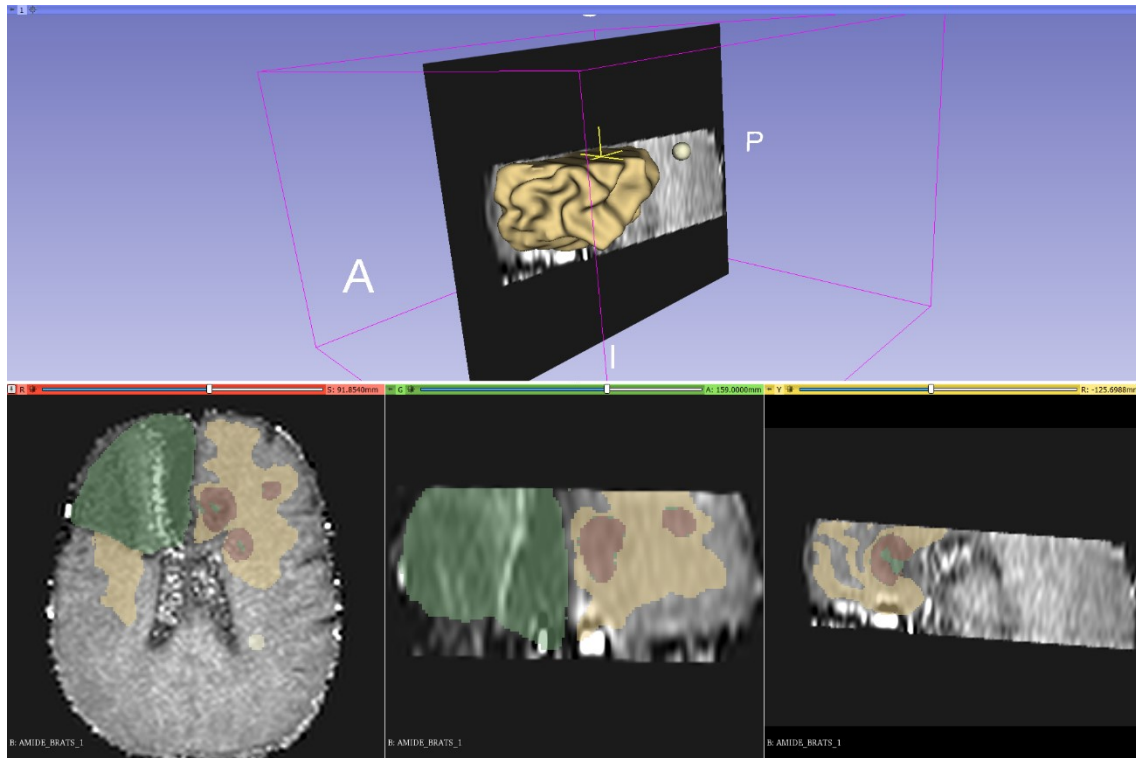


Abb. 9: Amide gewichtete CEST-Aufnahme von Pat. 52 mit angepasster Segmentierung und kugelförmigem Referenzsegment im Marklager lateral der Pars centralis ventriculi lateralis. Obere Zeile: Dreidimensionale Darstellung der Segmentierung mit sagittalem CEST-Schnittbild. Untere Zeile: Axiale, coronare und sagittale Ansicht der CEST-Aufnahme mit angepasster Segmentierung.

In Abb. 9 wurde die Segmentierung aus Abb. 8 mit dem Segment Editor Moduls von 3D Slicer an den Bereich der CEST-Aufnahme angepasst. Das Anpassen der Segmentierung erfolgte axial, koronar und sagittal in jedem Schnittbild. Auch in der 3D Darstellung von Abb. 9 ist erkennbar, dass keine Bereiche der Segmentierung über den Bereich der CEST Bildgebung hinausragen.

2.7 Anpassung der Segmentierung an CEST-Artefakte

In den CEST-Aufnahmen können Artefakte auftreten. Diese entstehen zum Beispiel im Bereich von Operationsnarben, nahe den Sinus paranasales oder in der Nähe der Orbita. Sollte die Segmentierung den Bereich eines Artefaktes miteinschließen, könnte die Intensitätsanalyse beeinflusst werden. Daher wurden die Bereiche der Segmentierung die Artefakte betreffen im Segmenteditor von 3D Slicer angepasst. Dies ist exemplarisch in Abb. 10 zu sehen.

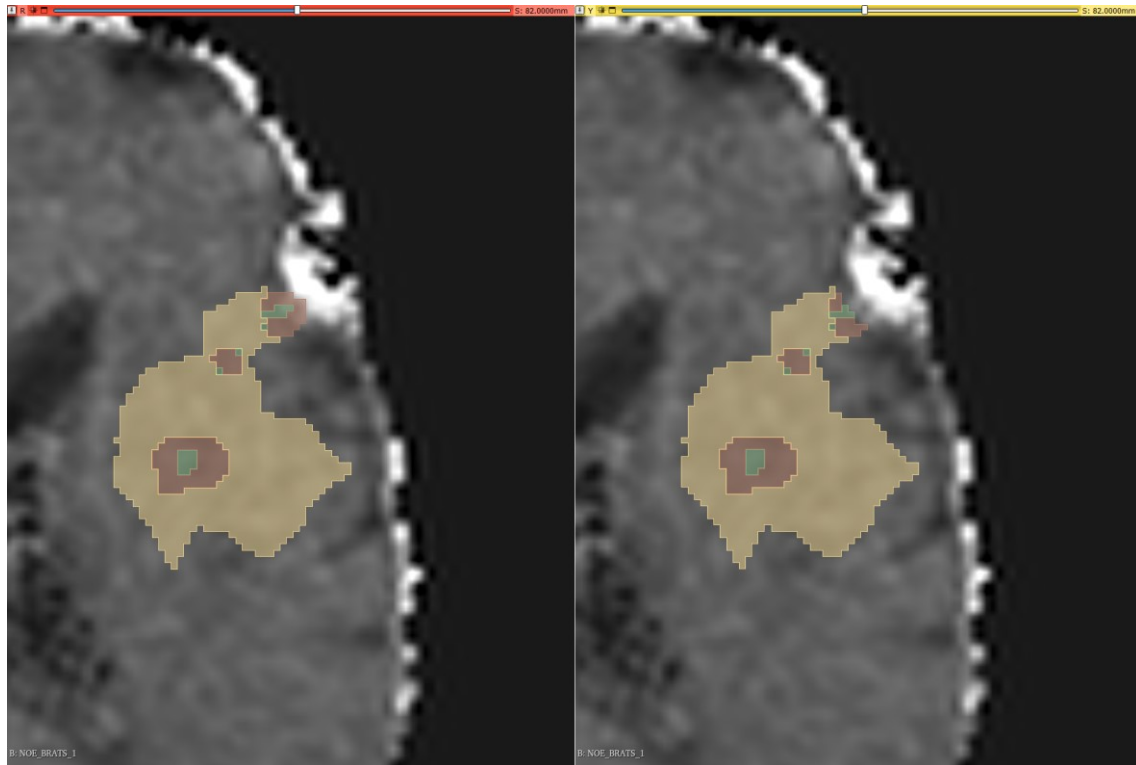


Abb. 10: Anpassung der Segmentierung an Artefakte.

Links: Axiale Ansicht der NOE-Aufnahme von Pat. 22 mit hyperintenser Operationsnarbe. Das KME-Segment schließt Teile des hyperintensiven OP-Areals ein.

Rechts: Axiale Ansicht der NOE-Aufnahme von Pat. 22 mit angepasstem KME-Segment im Bereich der Operationsnarbe.

2.8 Erstellung der Referenzsegmente im CEST-Bereich

Um die Intensitätswerte der verschiedenen CEST-Aufnahmen im Bereich der drei Segmente mit der normal erscheinenden weißen Substanz vergleichen zu können, wurden im Marklager zwei Referenzsegmente in Form einer Kugel mit einem Durchmesser von je 10 mm eingefügt. Bei Referenzsegmenten war zu beachten, dass sie in allen drei Ebenen (axial, koronar und sagittal) exakt in der Substantia alba liegen und sich zusätzlich auch im Bereich der CEST-Aufnahme befinden.

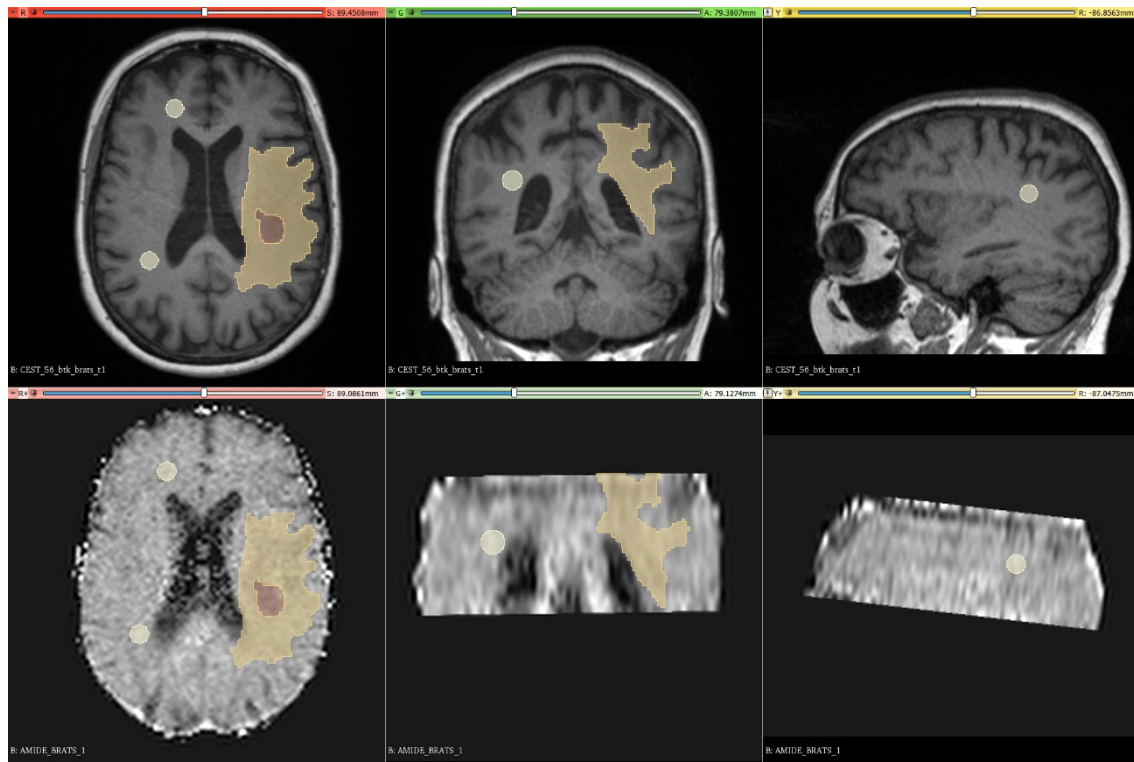


Abb. 11: Obere Zeile: T1 gewichtete Aufnahme von Pat. 56.
 Untere Zeile: Amide gewichtete CEST-Aufnahme von Pat 56.
 In der axialen Ansicht sind beide eingefügten Referenzsegmente erkennbar. In der koronaren und sagittalen Ansicht ist jeweils das posteriore Referenzsegment dargestellt.

2.9 Erstellung eines Fusionssegments

Bei Tumoren, welche ein KM-Enhancement aufwiesen, wurde zudem ein Fusionssegment erstellt. Dieses Fusionsareal beinhaltet das Areal des KM-Enhancements und das hyperintense Areal der T2 FLAIR Aufnahme. So konnten die Segmentstatistiken sowohl für die einzelnen Areale als auch für die des gesamten Tumors, bestehend aus KM-anreichtendem Areal und hyperintenser Tumorregion, in der Flair Wichtung erhoben und analysiert werden. In Abb. 12 ist zu erkennen, dass das rote Areal des KM-Enhancements dem Flair hyperintensiven Areal mit Hilfe der Additionsfunktion des Segment Editors von 3D Slicer hinzugefügt wurde.

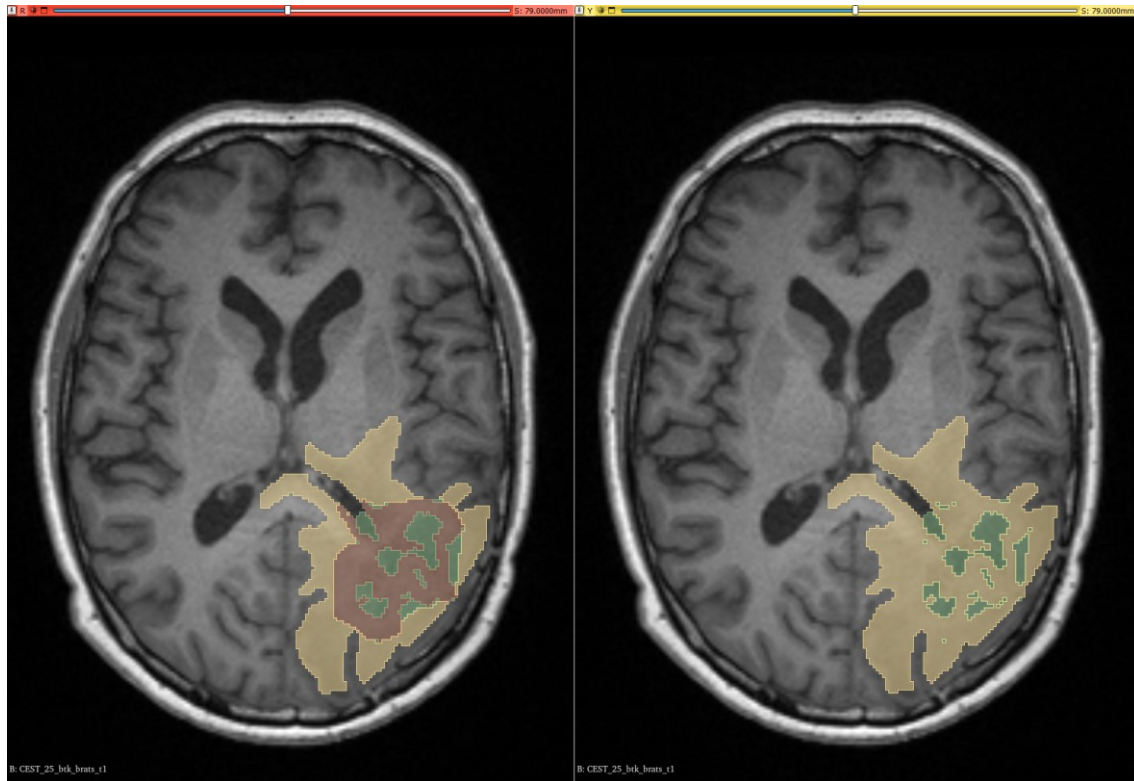


Abb. 12: Fusion der Flair hyperintensiven und KM-anreichernden Areale.
 Links: T1 gewichtetes MRT-Bild mit Standardsegmentierung.
 Rechts: T1 gewichtete MRT-Aufnahme mit Fusionssegment (gelb) und nekrotischen/zystischen Arealen (grün).

2.10 Erhebung der Segmentstatistiken

Die Studiengruppe ist durch die unterschiedlichen CEST-Protokolle (siehe 2.1.1) in zwei Gruppen aufgeteilt. Das erste Protokoll wurde bei den Patienten 21 bis einschließlich 42 angewandt, das zweite Protokoll bei den Patienten 43 bis 73. Diese beiden Gruppen wurden getrennt voneinander betrachtet.

Um die Intensitätslevel der verschiedenen Segmente in den unterschiedlich gewichteten CEST-Aufnahmen analysieren zu können, wurde die Slicer Extension Radiomics

<https://www.slicer.org/wiki/Documentation/Nightly/Extensions/Radiomics> (Zugriff am 02.12.2022) installiert (van Griethuysen et al., 2017).

Das Radiomics Modul berechnet Statistiken zu den Intensitätsleveln der Voxel eines Volumens in einem fest definierten Bereich. Als Volumina wurden die Daten aus der CEST-Bildgebung eingesetzt und der fest definierte Bereich durch die angepasste und validierte Segmentierung beschrieben.

Durch das Radiomics Modul wurden 18 Merkmale (Tab. 8) für jedes vorhandene Segment extrahiert.

Mean	10Percentile	Maximum	Energy
Median	90Percentile	Minimum	TotalEnergy
MeanAbsoluteDeviation	RobustMeanAbsoluteDeviation	Range	Entropy
RootMeanSquared	InterquartileRange		
Skewness			
Kurtosis			
Variance			
Uniformity			

Tab. 8: Merkmale der First Order Statistics Anwendung des Radiomics Moduls

3 Ergebnisse

Im ersten Abschnitt des Ergebnisteils (3.1) dieser Arbeit werden die Ergebnisse des Vergleichs der automatisierten Segmentierung durch das BraTS Toolkit mit der manuellen Segmentierung dargestellt.

Im zweiten Abschnitt des Ergebnisteils (3.2) werden die Ergebnisse der Untersuchung der CEST-Intensitätswerte in den einzelnen Tumorsegmenten gezeigt.

3.1 Evaluation der Segmentierung

Die in Kapitel 2.1 beschriebene Studiengruppe wurde für den Vergleich der manuellen Segmentierung mit der automatisiert erfolgten Segmentierung durch das BraTS Toolkit in drei Gruppen (Patienten mit Erstdiagnose, posttherapeutische Patienten und Patienten mit tumorähnlicher Läsion) unterteilt.

Die Ergebnisse der Untersuchung der Segmentierung bei der Gruppe Erstdiagnose sind in Abschnitt 3.1.1, die Ergebnisse für die Gruppe von posttherapeutischen Patienten in Abschnitt 3.1.2 und die Ergebnisse für Patienten mit tumorähnlicher Läsion in 3.1.3 beschrieben.

In Abschnitt 3.1.4, werden die Ergebnisse der Gegenüberstellung verschiedener Dice Koeffizienten dargestellt.

In Abschnitt 3.1.5 werden die Ergebnisse der Untersuchung der Segmentierung in den einzelnen Segmenten (Nekrose, Flair-Hyperintensität und KM-Enhancement) gruppenübergreifend beschrieben.

Abschnitt 3.1.6 zeigt die Ergebnisse der Evaluation der Segmentierung bei Patienten mit Gliomen in Abhängigkeit der Diagnose, Abschnitt 3.1.7 in Abhängigkeit des WHO-Grades und Abschnitt 3.1.8 in Abhängigkeit eines KM-Enhancements.

Um die automatisierte Segmentierung durch das BraTS Toolkit mit der manuellen Segmentierung zu vergleichen, wurde der Dice Koeffizient herangezogen (siehe Kapitel 2.5).

Der Dice Koeffizient kann Werte im Intervall $[0;1]$ annehmen, wobei 0 keiner

und 1 völliger Übereinstimmung entspricht. Alle Fälle, bei denen die automatisierte Segmentierung das Fehlen einer Nekrose oder eines KM-Enhancements richtig erkannt und nicht segmentiert hat, wurden als völlige Übereinstimmung und folglich mit einem Dice Koeffizienten von 1 gewertet. Fälle, bei denen die automatisierte Segmentierung eine Nekrose oder ein KM-Enhancement nicht erkannt und nicht segmentiert hat, wurden entsprechend mit einem Dice Koeffizienten von 0 gewertet. Fälle, bei denen die automatisierte Segmentierung eine nicht vorhandene Nekrose/Zyste oder ein nicht vorhandenes KM-Enhancement falsch interpretiert und segmentiert hat, wurden ebenfalls mit einem Dice Koeffizienten von 0 gewertet. Für den Fall, dass die automatisierte Segmentierung wie bei Pat. 71 in Kapitel 3.1.2 keines der Areale erkannt und segmentiert hat, wurden gleichermaßen alle Dice Koeffizienten als 0 gewertet.

Tab. 9, Tab. 10 und Tab. 11 geben eine Übersicht über die wichtigsten Parameter beim Vergleich der Segmentierungen bei Patienten mit Erstdiagnose. Für jedes der Areale (Nekrose, Flair Hyperintensität und KM-Enhancement) sind die Volumina der Simple Fusion und die der Referenz in Kubikzentimetern angegeben. Für alle drei Areale wurde der Dice Koeffizient berechnet. Der Mittelwert der Dice Koeffizienten (M. D. c. = Mean Dice coefficient) entspricht dem Mittelwert der drei Areale für den jeweiligen Patienten. Der anteilsgewichtete Dice Koeffizient (S. w. D. c. = Size weighted Dice coefficient) gibt für jeden Patienten einen Dice Koeffizienten an, welcher den Anteil des Referenzvolumens zum Gesamttumorumfang berücksichtigt.

$$S. w. D. c. = \frac{Ref.Vol.^1}{Tot. Tumorvol.} * D. c.^1 + \frac{Ref.Vol.^2}{Tot. Tumorvol.} * D. c.^2 + \frac{Ref.Vol.^4}{Tot. Tumorvol.} * D. c.^4$$

Alle Volumina und Dice Koeffizienten wurden auf zwei Nachkommastellen kaufmännisch gerundet.

Für die weitere Auswertung wurden die Dice Koeffizienten aus den Tabellen (Tab. 9, Tab. 10 und Tab. 11) zur besseren Übersicht 5 Wertebereichen ([0;0,2],[0,2;0,4],[0,4;0,6],[0,6;0,8],[0,8;1]) zugeteilt.

3.1.1 Vergleich der Segmentierungen bei Patienten mit Erstdiagnose

Tab. 9 zeigt eine Übersicht über die Volumina der Segmentierung der SIMPLE Fusion des BraTS-Toolkits, der Referenzsegmentierung in Kubikzentimetern und die dazugehörigen Dice Koeffizienten bei den insgesamt 17 Patienten mit Erstdiagnose. Der Median der totalen Tumervolumina aller Patienten dieser Gruppe lag bei 58,5 cm³, der Mittelwert bei 74,5 cm³. Bei 10 Patienten wiesen die Tumoren ein nekrotisches bzw. zystisches Areal auf. Eine KM-Aufnahme konnte bei 10 Tumoren beobachtet werden. Die Daten aller Patienten dieser Gruppe konnten für weitere Statistiken verwendet werden.

Pat.	Nekrose/Zyste			Flair Hyperintensität			KM-Enhancement			M. D. c.	S. w. D.c.
	Simple Vol.	Ref. Vol.	Dice coeff.	Simple Vol.	Ref. Vol.	Dice coeff.	Simpl e Vol.	Ref. Vol.	Dice coeff.		
27	4.45	0	0	48.03	52.44	0.95	0.4	0.39	1	0.65	0.96
28	0	0	1	40.01	44.07	0.93	0.3	0.59	0.53	0.82	0.93
36	20.17	0.07	0	52.34	72.45	0.84	0	0	1	0.61	0.84
39	7.67	1.59	0.34	60.13	66.16	0.95	3.13	3.17	0.99	0.76	0.94
40	4.71	4.64	0.74	21.12	23.16	0.91	3.45	2.65	0.87	0.84	0.88
42	0.17	0	0	51.89	60.57	0.92	0	0	1	0.64	0.92
46	26.05	0.98	0.05	24.2	49.37	0.65	0	0	1	0.57	0.64
48	3	3.13	0.98	37.81	40.3	0.96	5.64	5.78	0.98	0.97	0.97
49	0	0	1	79.07	77.09	0.97	1.27	0.35	0.17	0.71	0.97
50	93.75	2.74	0.06	37.44	128.45	0.45	0	0	1	0.5	0.44
59	0.29	0.29	1	48.81	49	1	1.38	1.38	1	1	1
63	4.38	0	0	9.67	19.05	0.67	0	0	1	0.56	0.67
66	22.89	0.43	0.04	12.86	35.2	0.54	0	0.12	0	0.19	0.53
67	29.9	0	0	28.64	58.46	0.66	0	0.07	0	0.22	0.66
68	0	0	1	281.32	284.4	0.99	0	0	1	1	0.99
70	58.4	0.28	0.01	27.51	85.48	0.49	0	0	1	0.5	0.48
72	0.74	0.36	0.03	70.76	88.88	0.87	5.3	3.52	0.78	0.56	0.86

Tab. 9: Volumina der Segmentierung durch die SIMPLE Fusion und der Referenzsegmentierung bei Patienten mit Erstdiagnose mit Dice Koeffizienten aller drei Areale, sowie deren Mittelwert und Anteilgewichteter Wert. Die Volumina werden in Kubikzentimetern angegeben.

Bei den Patienten 28 und 49 wurden die Bezeichnungen und Farbzuordnungen der segmentierten Bereiche Nekrose und KM-Enhancement in der Simple Fusion vertauscht. Dies ist exemplarisch in Abb. 13 für Patient 28 zu erkennen. Die SIMPLE Fusion hat das KM-anreichernde Areal zwar korrekt erkannt, ihm jedoch die falsche Bezeichnung und Farbe zugeordnet. Diese Vertauschung wurde zugunsten der Simple Fusion manuell korrigiert.

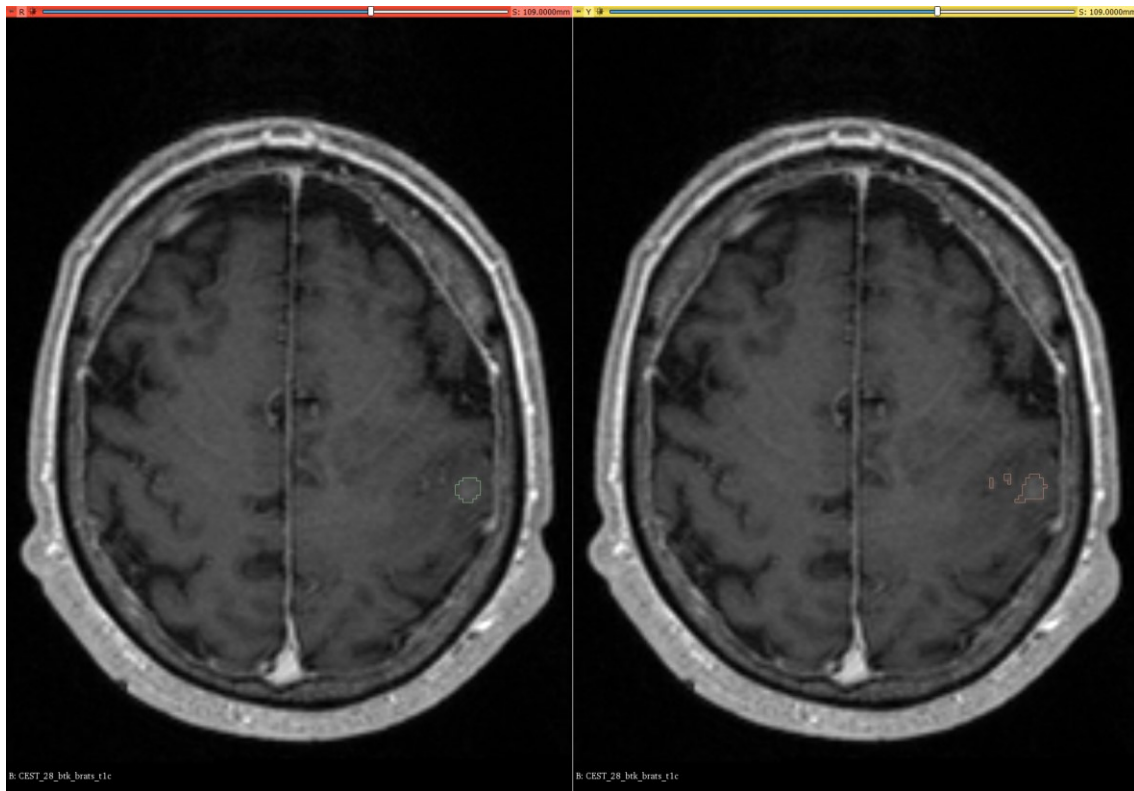


Abb. 13: T1w mit KM-Aufnahme von Pat. 28.
Links: Segmentierung der SIMPLE Fusion. Das KM-anreichernde Areal hier mit grüner Umrandung.
Rechts: Referenzsegmentierung. KM-anreichernde Areale mit farblich korrekter roter Umrandung.

Bei den Patienten 48, 59 und 68 war die Segmentierung durch die SIMPLE Fusion mit der Referenzsegmentierung nahezu übereinstimmend. Sowohl der M. D. c., als auch der S. w. D. c. lagen über 0,97. Die Patienten 48 und 59 weisen ein Glioblastom auf, Patient 68 ein Astrozytom.

Bei den Patienten 36, 46, 50, 63, 66, 67 und 70 wurden große zystische bzw. nekrotische Areale wie in Abb. 14 von der SIMPLE Fusion fälschlicherweise segmentiert. Der Dice Koeffizient des nekrotischen Areals lag in diesen Fällen immer unter 0,1. In der Gruppe der Patienten mit Erstdiagnose lag der Dice Koeffizient beim nekrotischen Areal zu 58,8 % zwischen 0 und 0,2 (siehe Abb.

18). Bis auf Patient 36 (Bei Pat. 46, 50, 63, 66, 67, 70) lag der Dice Koeffizient für diese Patienten im Areal der Flair Hyperintensität unter 0,7. Die Flair Hyperintensität in der SIMPLE Fusion war in diesen Fällen grundsätzlich kleiner als im Referenzvolumen.

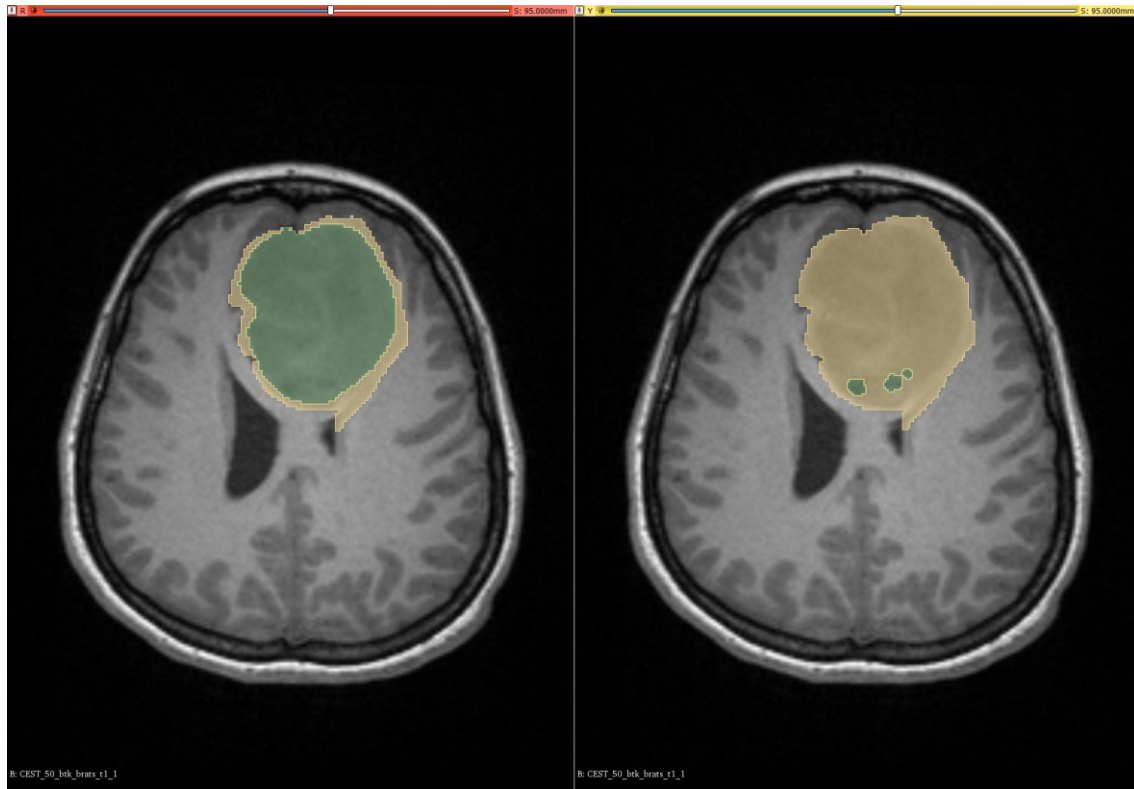


Abb. 14: T1 gewichtete Aufnahme von Pat. 50.
 Links: Segmentierung durch die SIMPLE Fusion mit großem nekrotischem/zystischem Areal (grün).
 Rechts: Referenzsegmentierung mit deutlich kleineren nekrotischen Arealen.

Die falsche große Segmentierung des nekrotischen bzw. zystischen Areals Zulasten des Flair hyperintensiven Areals war in 6 der 7 Fälle für den M. D. c. unter 0,6 verantwortlich (Abb. 15).

3.1.2 Vergleich der Segmentierung bei posttherapeutischen Patienten

Tab. 10 zeigt eine Übersicht über die Volumina der Segmentierung der SIMPLE Fusion und der Referenzsegmentierung in Kubikzentimetern und die dazugehörigen Dice Koeffizienten bei den insgesamt 19 posttherapeutischen Patienten. Der Median der totalen Tumorumfängen aller Patienten dieser Gruppe lag bei 52,4 cm³, der Mittelwert bei 92,3 cm³. Insgesamt 14 Patienten dieser Gruppe haben ein nekrotisches bzw. zystisches Areal. Bei 13 Patienten dieser

Gruppe trat ein KM-Enhancement auf. Die Daten des Patienten 71 wurden für die Segmentierung-vergleichenden Statistiken nicht verwendet, da es bei diesem Patienten zu keiner Segmentierung durch das BraTS Toolkit kam.

Pat.	Nekrose/Zyste			Flair Hypertintensität			KM-Enhancement			M. D. c.	S. w. D. c.
	Simple Vol.	Ref. Vol.	Dice coeff.	Simple Vol.	Ref. Vol.	Dice coeff.	Simple Vol.	Ref. Vol.	Dice coeff.		
21	24.76	84.41	0.45	14.56	15.67	0.74	1.48	1.47	0.98	0.72	0.5
22	0.07	0.12	0.72	16.29	16.27	1	1.21	1.18	0.97	0.9	1
23	5.6	5.6	1	174.48	181.96	0.98	18.98	18.98	1	0.99	0.98
25	19.64	19.64	1	136.23	136.23	1	41.09	41.09	1	1	1
26	0	28.24	0	85.31	88.14	0.91	0	0	1	0.64	0.69
30	63.82	2.73	0.06	233.07	298.85	0.87	3.38	7.12	0.63	0.52	0.85
31	0.6	0.02	0.01	29.77	37.56	0.87	0.6	0.49	0.66	0.51	0.87
32	4.31	4.75	0.95	26.97	29.92	0.95	32.28	32.01	0.99	0.96	0.97
43	12.6	2.99	0.24	13.72	25.34	0.69	0.01	0	0	0.31	0.64
44	0.08	0.05	0.05	7.26	8.53	0.92	0.29	0.28	0.84	0.6	0.91
47	0	0	1	9.81	11.22	0.93	0	0	1	0.98	0.93
52	1.31	138.29	0.02	135.9	143.19	0.97	8.92	9.19	0.98	0.66	0.52
54	1.36	0	0	4.14	11.18	0.53	0	0.2	0	0.18	0.52
55	1.72	1.72	1	15.24	15.49	0.99	1.19	1.19	1	1	0.99
56	2	2.23	0.95	72.18	72.06	1	6.61	6.61	1	0.98	1
57	2.25	0	0	18.24	21.56	0.89	0	0	1	0.63	0.89
61	0	0	1	7.81	16.63	0.64	0	0	1	0.88	0.64
62	26.17	24.89	0.8	75.28	83.04	0.94	13.54	12.75	0.92	0.89	0.91
71	0	0	0	0	6.33	0	0	0	0	0	0

Tab. 10: Volumina der Segmentierung durch die SIMPLE Fusion und der Referenzsegmentierung bei posttherapeutischen Patienten mit Dice Koeffizienten aller drei Areale. Die Volumina werden in Kubikzentimetern angegeben.

Bei den Patienten 22, 23, 25, 32, 55 und 56 war die Segmentierung durch die SIMPLE Fusion mit der Referenzsegmentierung nahezu übereinstimmend. Sowohl der M. D. c. als auch der S. w. D. c. lagen jeweils über 0,96. Die Patienten 22, 23, 32 und 55 haben ein Astrozytom, wohingegen die Patienten 25 und 56 ein GBM aufweisen.

3.1.3 Vergleich der Segmentierung mit tumorähnlichen Läsionen

Tab. 11 zeigt eine Übersicht über die Volumina der Segmentierung der SIMPLE Fusion und der Referenzsegmentierung in Kubikzentimetern sowie die dazugehörigen Dice Koeffizienten für die insgesamt 15 Patienten mit tumorähnlicher Läsion. Der Median der totalen Tumorumfängen aller Patienten

dieser Gruppe lag bei 4,3 cm³, der Mittelwert bei 43 cm³. Insgesamt 5 Patienten dieser Gruppe wiesen ein nekrotisches bzw. zystisches Areal in ihrer Läsion auf. Bei 9 Patienten dieser Gruppe trat ein KM-Enhancement auf. Die Daten der Patienten 29, 37, 38, 58 und 64 wurden für weitere die Segmentierung-vergleichende Statistiken nicht verwendet, da es bei diesen Patienten zu keiner Segmentierung durch das BraTS Toolkit kam.

Pat	Nekrose/Zyste			Flair Hyperintensität			KM-Enhancement			M. D. c.	S. w. D. c.
	Simple Vol.	Ref. Vol.	Dice coeff.	Simple Vol.	Ref. Vol.	Dice coeff.	Simple Vol.	Ref. Vol.	Dice coeff.		
24	0	0	1	1.42	3.87	0.53	0.18	0.47	0.36	0.63	0.52
29	0	0	0	0	1.04	0	0	0.02	0	0	0
33	39.86	17.32	0.44	50.09	69.86	0.79	3.23	3.88	0.63	0.62	0.71
34	4.22	5.19	0.9	196.85	204.06	0.98	28.7	29.48	0.95	0.94	0.98
35	0	0	1	28.7	29.48	0.95	0	0	1	0.98	0.95
37	0	0	0	0	2.59	0	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	3.39	0	0	0	0	0	0
45	0	0	1	0.69	1.73	0.57	0	0.06	0	0.52	0.55
51	0	0	1	1.35	12.21	0.2	0	0	1	0.73	0.2
53	3.77	3.77	1	43.53	43.53	1	6.38	6.38	1	1	1
58	0	0	0	0	2.69	0	0	0.02	0	0	0
60	1.4	0	0	2.27	3.68	0.76	0	0	1	0.59	0.76
64	0	0	0	0	2.11	0	0	0	0	0	0
65	18.89	14.49	0.78	152.74	157.58	0.98	2.43	2.85	0.91	0.89	0.96
73	1.23	1.23	1	9.08	9.08	1	13.39	13.39	1	1	1

Tab. 11: Volumina der Segmentierung durch die SIMPLE Fusion und der Referenzsegmentierung bei Patienten mit tumorähnlichen Läsionen mit Dice Koeffizienten aller drei Areale. Die Volumina werden in Kubikzentimetern angegeben.

Bei dem Patienten 24 wurden die Bezeichnungen und Farbzugeordnungen der segmentierten Bereiche Nekrose und KM-Enhancement von der SIMPLE Fusion vertauscht. Diese Vertauschungen wurden zugunsten der SIMPLE Fusion manuell korrigiert.

Bei den Patienten 34, 35, 53, 65 und 73 war die Segmentierung durch die SIMPLE Fusion mit der Referenzsegmentierung nahezu übereinstimmend. Die Patienten 34 und 53 haben Hirnmetastasen und Patient 35 hat ein Low Grade Glioma (LGG). Die Befunde von Patienten 65 und 73 waren bis dato als unbekannte Raumforderung beschrieben.

Bei 5 Patienten dieser inhomogenen Gruppe kam es zu keiner Segmentierung durch das BraTS Toolkit.

Bei 5 Patienten dieser Gruppe war die Segmentierung sehr gut.

3.1.4 Gegenüberstellung des M. D. c. und des S. w. D. c.

In diesem Abschnitt werden der mittlere Dice Koeffizient und der anteilsgewichtete Dice Koeffizient aus Tab. 9

Tab. 10 und Tab. 11 miteinander verglichen. Abb. 15 zeigt beide Dice Koeffizienten der Patienten mit Erstdiagnose, Abb. 16 die der posttherapeutischen Patienten und Abb. 17 die der Patienten mit tumorähnlicher Läsion. Der prozentuale Anteil der Patienten bezieht sich in den Abbildungen auf die jeweilige Gruppe.

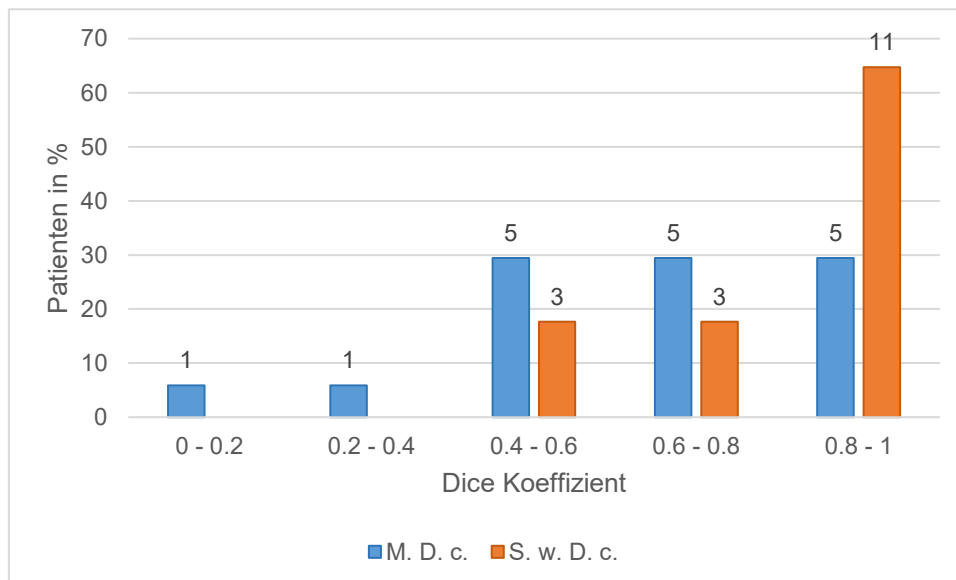


Abb. 15: Vergleich des M. D. c. (blau) mit dem S. w. D. c. (orange) bei allen Patienten mit Erstdiagnose. Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.

In der Gruppe der Patienten mit Erstdiagnose (Abb. 15) zeigten 82 % der Patienten einen S. w. D. c. von über 0,6 auf, wobei 65 % sogar einen Wert von über 0,8 hatten. Werte unter 0,4 traten beim S. w. D. c. nicht auf.

59 % der Patienten wiesen einen M. D. c. von über 0,6 auf.

Der Anteil der Patienten mit einem S. w. D. c. über 0,8 war mehr als doppelt so groß wie der Anteil der Patienten mit einem M. D. c. über 0,8. In der Gruppe der

Erstdiagnose verteilten sich die M. D. c. stärker, wobei sich in keiner der 5 Intervalle mehr als 30% befanden.

Der Median über alle M. D. c. in Abb. 15 betrug 0,64, wobei der Median der S. w. D. c. mit 0,88 wesentlich größer war.

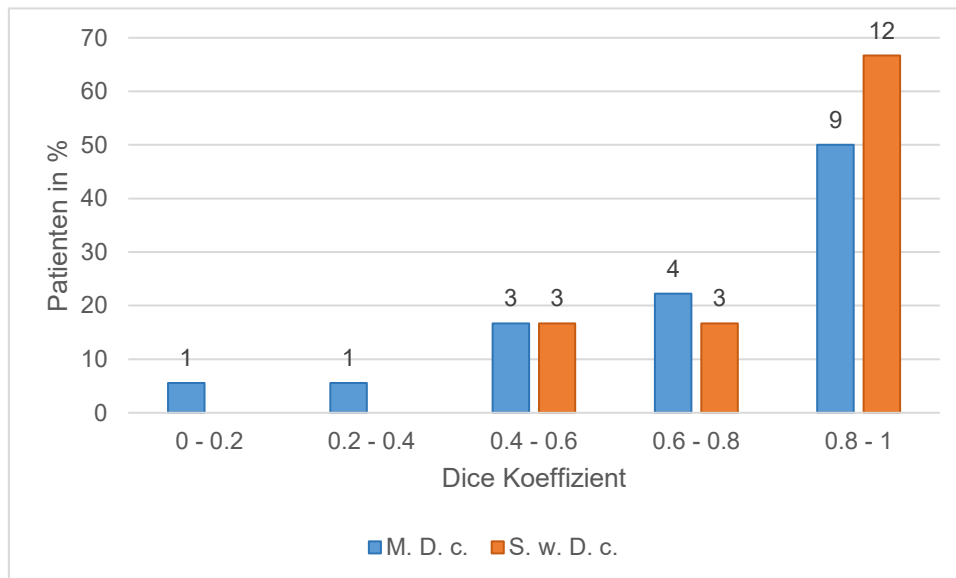


Abb. 16: Vergleich des M. D. c. (blau) mit dem S. w. D. c. (orange) bei posttherapeutischen Patienten.
Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.

In der Gruppe der posttherapeutischen Patienten (Abb. 16) zeigten 83 % der Patienten einen zur Größe des Areals gewichteten Dice Koeffizienten von über 0,6 auf, 67 % sogar einen Wert über 0,8. Kein S. w. D. c. in dieser Gruppe lag unter 0,4. Der mittlere Dice Koeffizient nahm hingegen Werte in allen Intervallen an, wobei lediglich 11 % der Patienten Werte unter 0,4 hatten und 72 % der Patienten Werte von über 0,6 aufwiesen.

Auffallend war, dass sich M. D. c. und S. w. D. c. in den Intervallen ab einem Dice Koeffizienten von 0,4 ähnlich verhielten, wobei der Anteil der Patienten bei einem S. w. D. c. über 0,8 höher war als der Anteil der Patienten mit einem M. D. c. über 0,8. Dieses Verhalten zeigte sich in der Gruppe Erstdiagnose (Abb. 15) und bei Patienten mit tumorähnlicher Läsion (Abb. 17) nicht.

Der Median über alle M. D. c. in Abb. 16 betrug 0,80, der Median der S. w. D. c. 0,90.

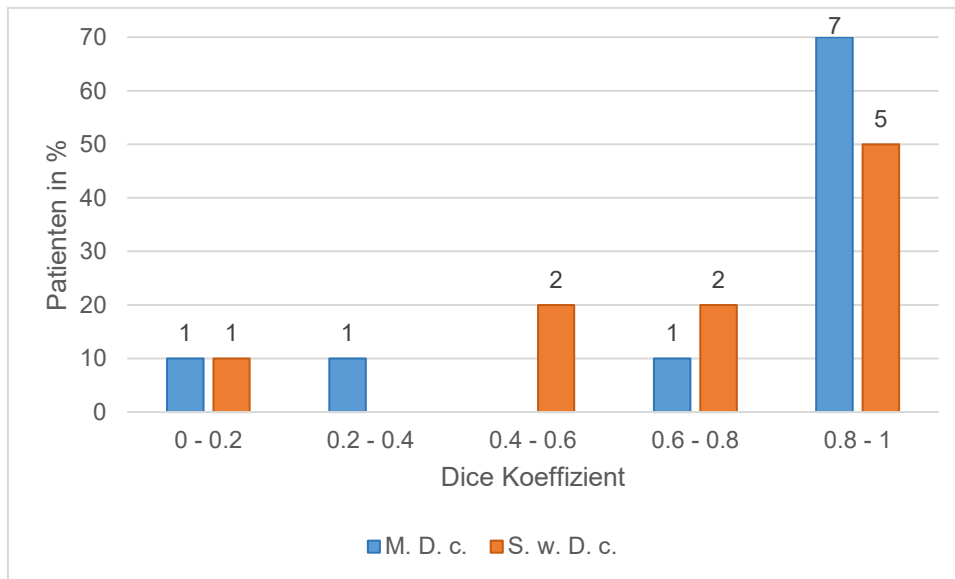


Abb. 17: Vergleich des M. D. c. (blau) mit dem S. w. D. c. (orange) bei allen Patienten mit tumorähnlicher Läsion.
Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.

In der Gruppe der Patienten mit tumorähnlicher Läsion (Abb. 17) zeigten 70 % der Patienten einen zur Größe des Areals gewichteten Dice Koeffizienten von über 0,6.

80 % der Patienten zeigten einen mittleren Dice Koeffizienten von über 0,6.

Auffallend in dieser Gruppe war, dass 50 % der S. w. D. c. Werte über 0,8 lagen und 70 % der M. D. c. Werte über 0,8.

In Abb. 17 betrug der Median aller M. D. c. 0,81 und der Median der S. w. D. c. 0,86.

3.1.5 Betrachtung der Dice Koeffizienten einzelner Segmente

In diesem Abschnitt wird das Verhalten der Dice Koeffizienten der einzelnen Segmente (Nekrose/Zyste, Flair, KME) in den verschiedenen Subgruppen der Studiengruppe (Erstdiagnose, Posttherapeutisch, Sonstige) miteinander verglichen.

In Abb. 18 werden die Werte der Dice Koeffizienten der nekrotischen Areale betrachtet, in Abb. 19 die Dice Koeffizienten des hyperintensiven Areals in der Flair Sequenz und in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** die Dice Koeffizienten des KM-anreichernden Areals.

Hierfür wurden Daten von 17 Patienten mit Erstdiagnose, von 18 posttherapeutischen Patienten und von 10 Patienten mit tumorähnlicher Läsion verwendet.

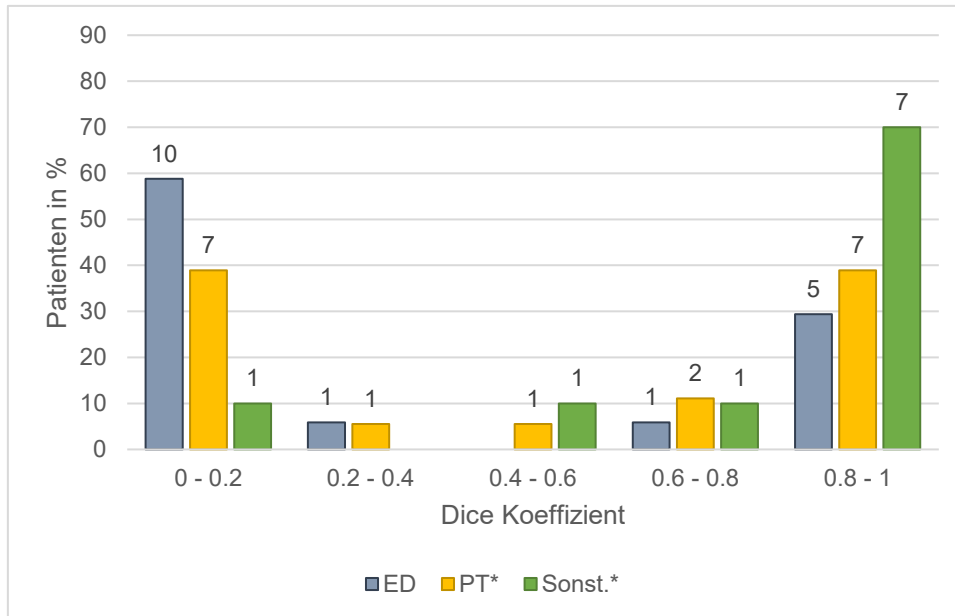


Abb. 18: Vergleich der Dice Koeffizienten des nekrotischen bzw. zystischen Areals der Patienten mit Erstdiagnose (ED), der posttherapeutischen Patienten (PT) und der Patienten mit tumorähnlicher Läsion (Sonst.). Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.

Auffallend in Abb. 18 ist, dass die Dice Koeffizienten überwiegend sehr niedrig oder sehr hoch waren. Dabei befanden sich im Intervall $[0; 0,2]$ 40 % der Patienten (59 % ED, 39 % PT und 10 % Sonst.) und im Intervall $[0,8; 1]$ 42 % der Patienten (29 % ED, 39 % PT und 70 % Sonst.).

In der Gruppe der Erstdiagnose waren 65 % der Dice Koeffizienten kleiner als 0,4 und 35 % größer als 0,6.

Bei der Gruppe mit posttherapeutischen Patienten zeigten 44 % einen Wert unter 0,4 und 50 % einen Wert über 0,6 im nekrotischen/zystischen Areal.

Bei Patienten mit tumorähnlicher Läsion lagen 80 % der Werte über 0,6 und lediglich 10 % unter 0,4.

Bei Patienten mit tumorähnlicher Läsion haben nur 5 von 10 Patienten ein nekrotisch/zystisches Areal. 4 von 10 der Werte wurden mit 1 bewertet, da ein

Fehlen der Nekrose/Zyste hier richtig erkannt wurde und kein Segment 1 erstellt worden war.

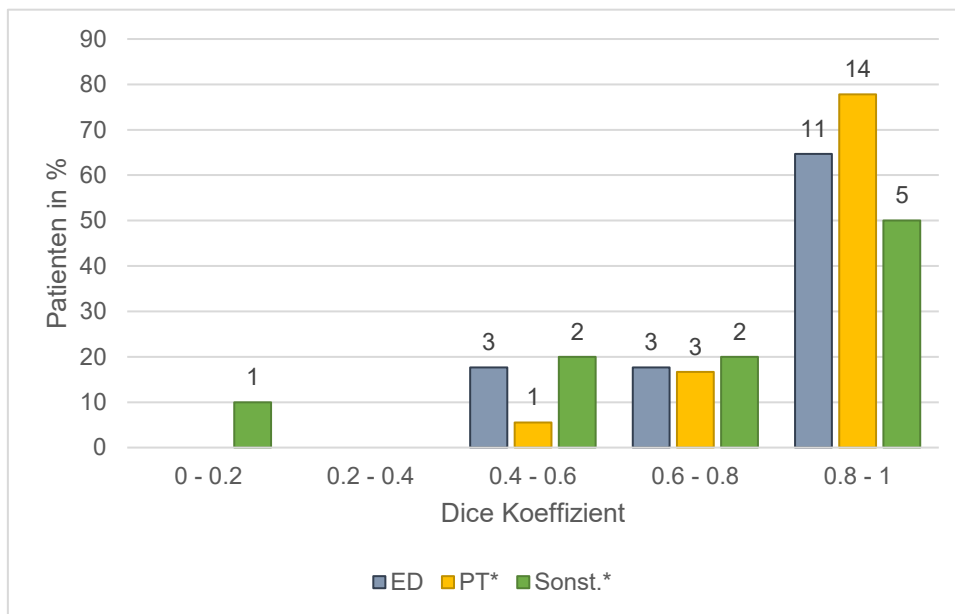


Abb. 19: Vergleich der Dice Koeffizienten des in der Flair Sequenz hyperintensiven Areals der Patienten mit Erstdiagnose (ED), der posttherapeutischen Patienten (PT) und der Patienten mit tumorähnlicher Läsion (Sonst.). Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.

In Abb. 19 ist zu erkennen, dass die Dice Koeffizienten in allen Subgruppen zu großen Teilen über 0,8 lagen, wobei sich die restlichen Werte im oberen Mittelfeld befanden. Lediglich ein Ausreißer hatte einen Dice Koeffizienten von unter 0,2. Einen Wert von über 0,8 wurde von 67 % der Patienten angenommen (65 % ED, 78 % PT, 50 % Sonst.).

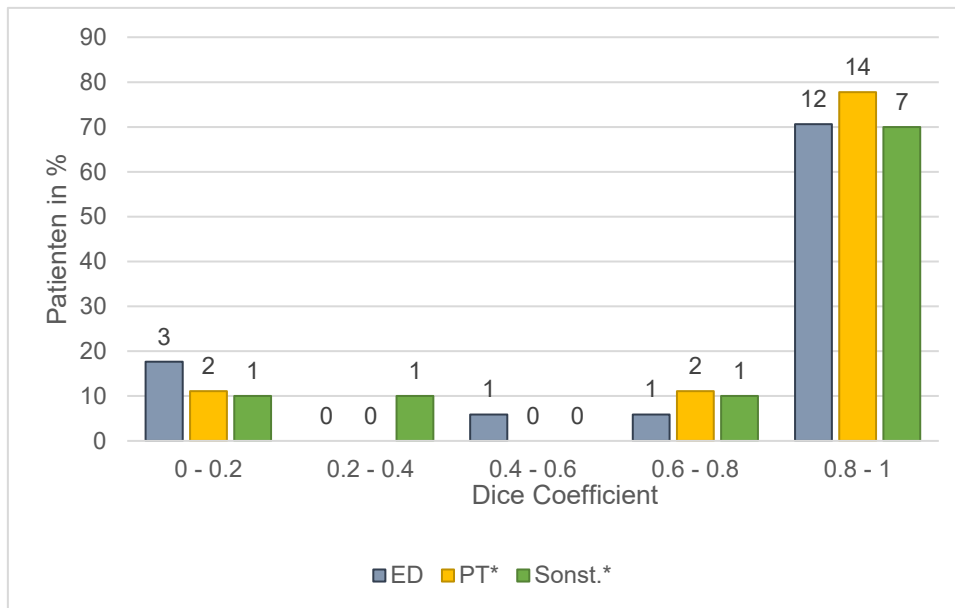


Abb. 20: Vergleich der Dice Koeffizienten des KM-anreichernden Areals der Patienten mit Erstdiagnose (ED), der posttherapeutischen Patienten (PT) und der Patienten mit tumorähnlicher Läsion (Sonst.). Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.

Abb. 20 zeigt, dass in Arealen mit KME die Dice Koeffizienten in allen Subgruppen zu über 70 % oberhalb von 0,8 lagen. Bei insgesamt 6 Patienten (13 %) lagen die Dice Koeffizienten jedoch unter 0,2.

3.1.6 Dice Koeffizient in Abhängigkeit der Diagnose

In diesem Kapitel werden M. D. c. und S. w. D. c. bei Patienten mit Gliomen betrachtet. Die Dice Koeffizienten werden bei Patienten mit Erstdiagnose und posttherapeutischen Patienten jeweils nach den Subtypen der diffusen Gliome vom adulten Typ unterschieden. Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die jeweilige Patientengruppe.

3.1.6.1 Dice Koeffizient in Korrelation zur Diagnose bei Patienten mit Erstdiagnose

Von den 17 Patienten mit Erstdiagnose haben 9 Patienten ein Glioblastom, 7 Patienten ein Astrozytom und 1 Patient ein Oligodendrogliom.

Von diesen Patienten wird in Abb. 21 der mittlere Dice Koeffizient und in Abb. 22 der anteilsgewichtete Dice Koeffizient betrachtet.

Die Aussagekraft über den Patienten mit Oligodendrogliom ist nur bedingt gegeben, da keine Referenzwerte in der gleichen Gruppe verfügbar sind. Dennoch ist das Verhalten im Bezug zu den anderen Gliomen von Interesse.

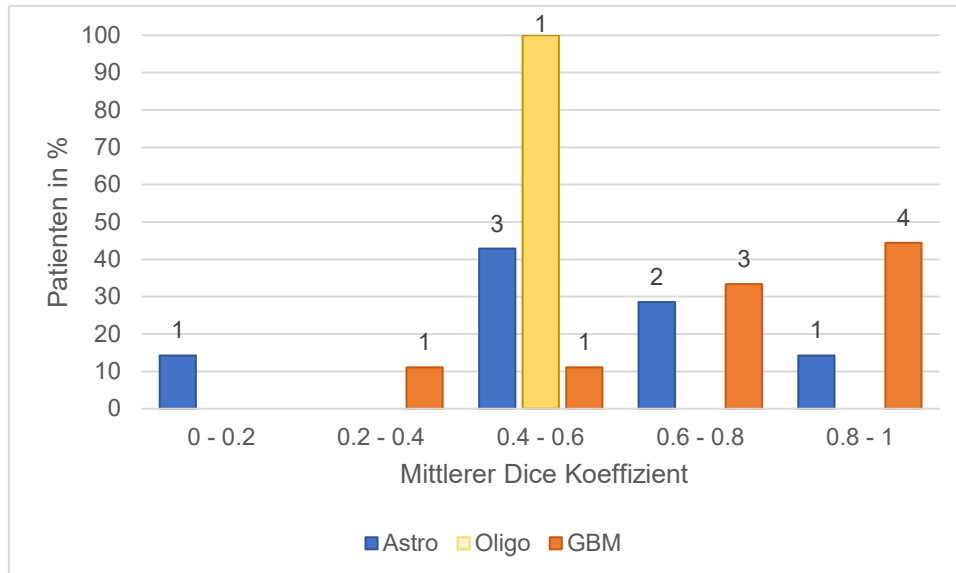


Abb. 21: Mittlerer Dice Koeffizient in der Gruppe der Patienten mit Erstdiagnose nach Subtyp der Gliome klassifiziert.
Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.

In der Gruppe der Patienten mit Erstdiagnose zeigten 78 % (7 von 9) der Patienten mit Glioblastom einen M. D. c. von über 0,6.

Beim Astrozytom zeigten 43 % der Patienten einen M. D. c. von über 0,6.

Der Patient mit Oligodendrogliom befand sich mit einem M. D. c. von 0,56 im Mittelfeld.

Unter 0,4 befanden sich lediglich 2 Patienten (1 Patient mit Astrozytom, 1 Patient mit Glioblastom).

Insgesamt war der Anteil der Patienten mit Glioblastom für höhere Dice Koeffizienten steigend und mit Astrozytom ab dem Mittelfeld fallend.

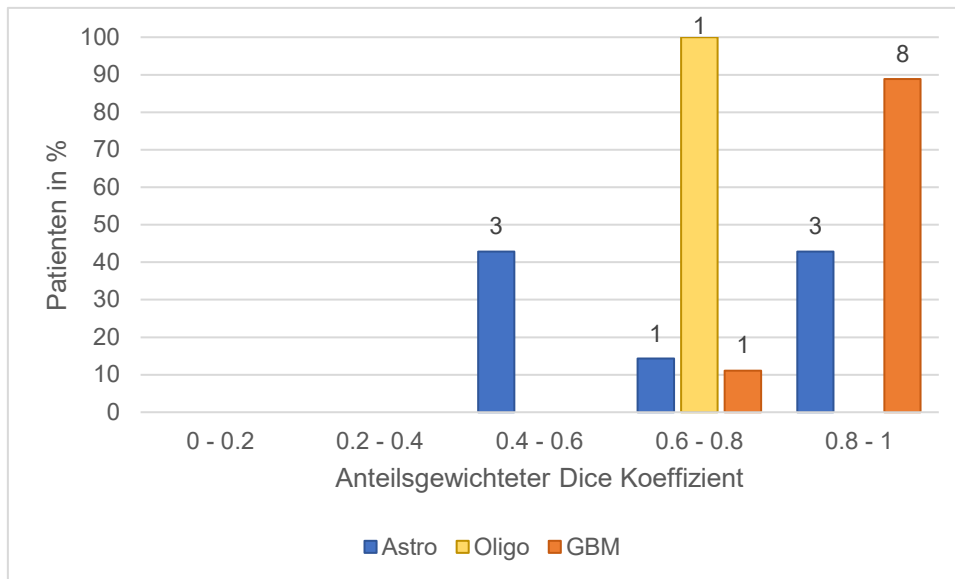


Abb. 22: Anteilsgewichteter Dice Koeffizient in der Gruppe der Patienten mit Erstdiagnose nach Subtyp der Gliome klassifiziert.
Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.

Alle Patienten mit GBM in der Subgruppe mit Erstdiagnose zeigten einen S. w. D. c. von über 0,6 und sogar 89 % einen Wert über 0,8.

57 % der Patienten mit Astrozytom zeigen einen S. w. D. c. von über 0,6, 43 % jedoch Werte im Intervall [0,4; 0,6].

Kein Patient dieser Gruppe zeigte einen S. w. D. c. unter 0,4.

Auffallend ist hier, dass die Simple Fusion beim GBM in der Gruppe der Patienten mit Erstdiagnose bessere Ergebnisse erzielte.

3.1.6.2 Dice Koeffizient in Korrelation zur Diagnose bei posttherapeutischen Patienten

Von den 18 posttherapeutischen Patienten haben 7 Patienten ein Glioblastom, 8 Patienten ein Astrozytom und ein 3 ein Oligodendrogliom.

Von diesen Patienten wird in Abb. 23 der mittlere Dice Koeffizient und in Abb. 24 der anteilsgewichtete Dice Koeffizient betrachtet.

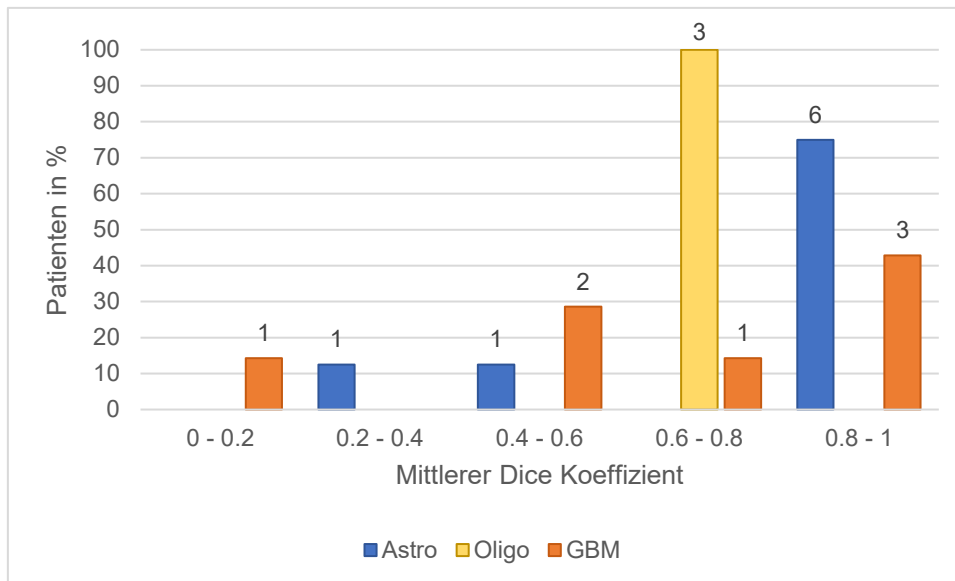


Abb. 23: Mittlerer Dice Koeffizient posttherapeutischer Patienten nach Subtyp der Gliome klassifiziert
Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.

In der posttherapeutischen Gruppe zeigten 75 % der Patienten mit Astrozytom einen M. D. c. von über 0,8.

Patienten mit GBM wiesen zu 57 % einen M. D. c. über 0,6 und zu 43 % über 0,8 auf.

Alle 3 Patienten mit Oligodendrogliom wiesen Werte im Intervall [0,6; 0,8] auf.

Unter 0,4 befanden sich lediglich 2 Patienten (1 Patient mit Astrozytom, 1 Patient mit GBM).

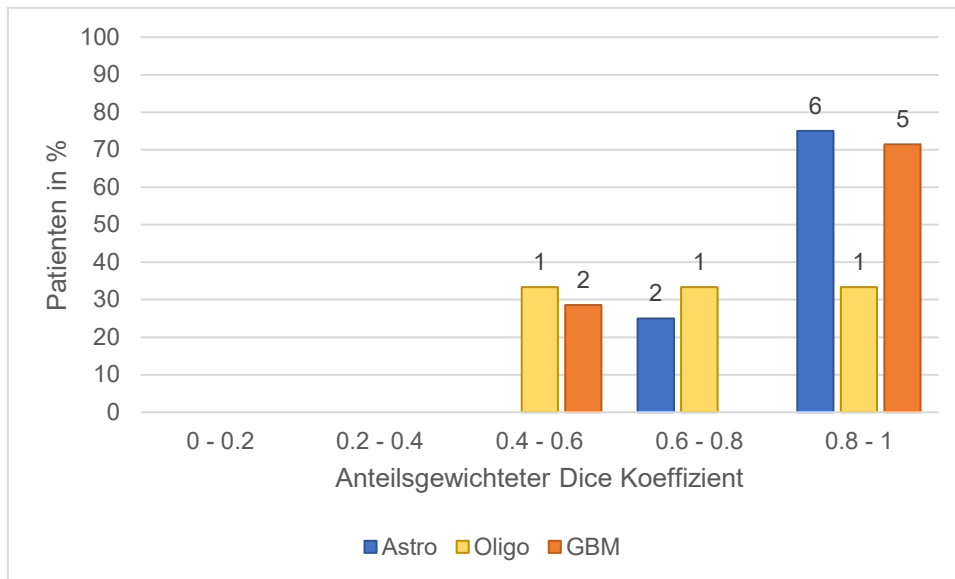


Abb. 24: Anteilsgewichtete Dice Koeffizienten posttherapeutischer Patienten nach Subtyp der Gliome klassifiziert.
Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.

Alle Patienten mit Astrozytom in der posttherapeutischen Subgruppe zeigten einen S. w. D. c. von über 0,6 und zu 75 % einen S. w. D. c. von über 0,8.

Patienten mit GBM zeigten zu 71 % einen S. w. D. c. über 0,6 bzw. 0,8.

Die Werte der 3 Patienten mit Oligodendrogliom verteilen sich gleichmäßig auf die 3 oberen Intervalle.

Kein Patient dieser Gruppe zeigte einen S. w. D. c. unter 0,4.

In der posttherapeutischen Gruppe zeigten Patienten mit Astrozytom bessere M. D. c und S. w. D. c. Werte.

3.1.7 Dice Koeffizient in Abhängigkeit des WHO-Grades

In diesem Kapitel werden die mittleren Dice Koeffizienten von 35 Patienten der Studiengruppe mit Gliomen betrachtet. Hierzu gehören 17 Patienten der Subgruppe Erstdiagnose und 18 Patienten der posttherapeutischen Subgruppe. Die Dice Koeffizienten wurden nach den WHO-Grad gruppiert. Für Abb. 25 wurden die Daten von 10 Patienten mit WHO-Grad II, von 9 Patienten mit WHO-Grad III und 16 Patienten mit WHO-Grad IV verwendet.

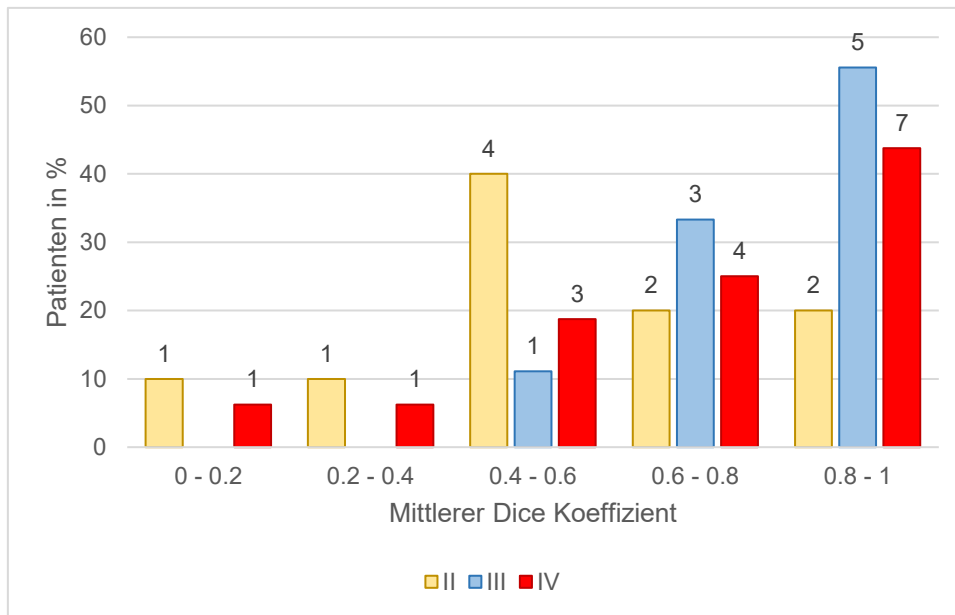


Abb. 25: Mittlere Dice Koeffizienten der Patienten mit Gliomen vom adulten Typ nach WHO-Grad gruppiert.
Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.

Auffallend in Abb. 25 war, dass sich die Werte bei Patienten mit WHO II° klassifizierten Tumoren auf alle Intervalle schwach steigend verteilten, wobei das Intervall [0,4; 0,6] davon abwich und einen Peak von 40 % der Werte aufwies.

Bei den Patienten mit WHO-Grad III Tumoren nahm der Anteil der Patienten von dem Intervall [0,4;0,6] an stark zu, wobei 56 % einen Wert über 0,8 aufwiesen.

Bei Patienten mit WHO-Grad IV Tumoren stieg der Anteil der Patienten mit höherem M. D. c. stark an, wobei sich 44 % über Werten von 0,8 befanden.

3.1.8 Dice Koeffizient in Bezug zur KM-Aufnahme

In diesem Kapitel werden die mittleren Dice Koeffizienten der Patienten mit Gliomen hinsichtlich der KM-Aufnahme des Tumors gruppiert und in den Subgruppen Erstdiagnose bzw. Posttherapie getrennt voneinander betrachtet.

10 der 17 Patienten der Subgruppe Erstdiagnose wiesen eine KM-Aufnahme auf (3.1.1). Bei der posttherapeutischen Subgruppe sind dies 13 von 18 Patienten (3.1.2).

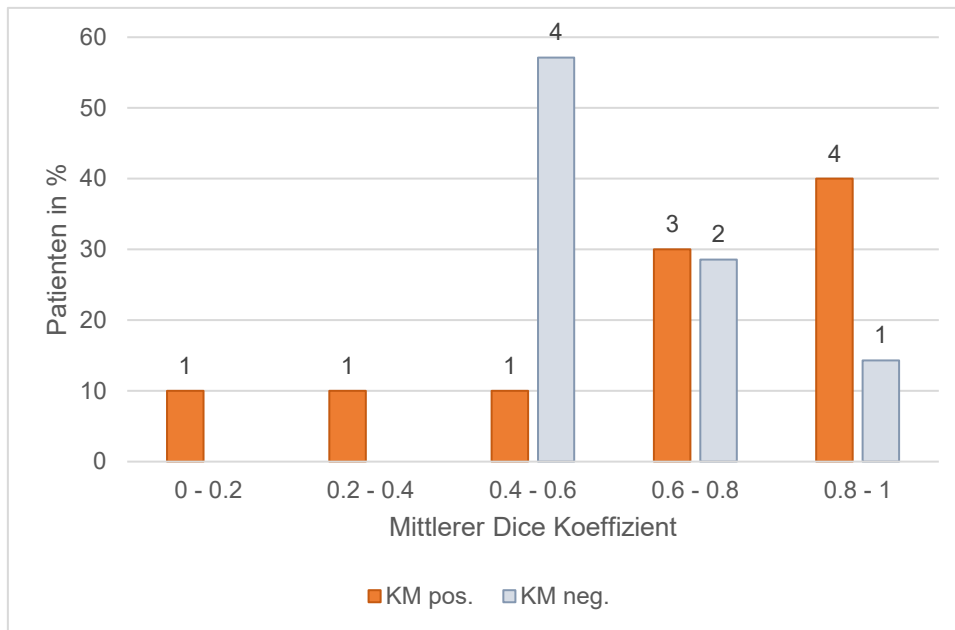


Abb. 26: Mittlere Dice Koeffizienten der Patienten der Subgruppe Erstdiagnose nach KM-Aufnahme gruppiert.
Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.

Der Anteil der Patienten mit KME im Tumor stieg in den beiden oberen Intervallen bis zu einem Wert von 40 % im Intervall [0,8; 1] stark an.

Bei Patienten ohne KME im Tumor wiesen 57 % der Patienten einen M. D. c. im Intervall [0,4; 0,6] auf. Die restlichen Patienten ohne KME verteilten sich stark abnehmen auf die beiden oberen Intervalle.

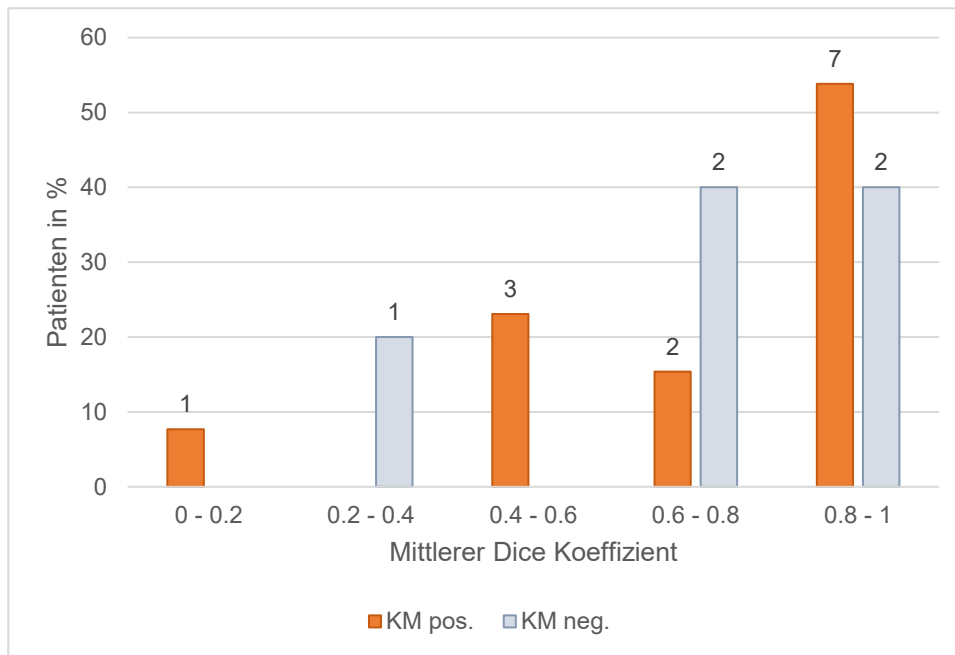


Abb. 27: Mittlere Dice Koeffizienten der Patienten der posttherapeutischen Subgruppe nach KM-Aufnahme gruppiert. Die Beschriftung über jedem Balken gibt den absoluten Wert entsprechend der Anzahl der Patienten an.

In der posttherapeutischen Subgruppe hatten 54 % der Patienten mit KME einen M. D. c. über 0,8. Bei 38 % lag der Wert im Mittelfeld und 1 Patient wies einen Wert unter 0,2 auf.

Jeweils 40 % der Patienten ohne KME wiesen Werte in den beiden oberen Intervallen auf, 20 % im Intervall [0,2; 0,4].

3.2 Intensitätslevel der Segmente in der CEST-Bildgebung

In den folgenden Abschnitten des Ergebnisteils werden die Intensitätslevel der Graustufen in den CEST-Aufnahmen innerhalb der verschiedenen Segmente betrachtet. In den Grafiken, die sich auf die Standardsegmente beziehen, entspricht die Farbgebung den Farben die den einzelnen Segmenten in Kapitel 2.4.3 zugeordnet wurden.

Untersucht wurden die Intensitätslevel der APT- und NOE-gewichteten CEST-Aufnahmen bei den Patienten mit Gliomen. Von den 36 Patienten mit Gliomen (siehe 2.1) konnten Daten von 34 Patienten verwendet werden. Bei Patient 21 waren keine CEST-Daten verfügbar und Patient 55 wurde von der weiteren

Untersuchung ausgeschlossen, da der IDH-Status nicht abschließend geklärt worden war.

Zunächst werden im Kapitel 3.2.1 die Intensitätslevel der Referenzsegmente dargestellt. In Absatz 3.2.2 folgen die Intensitätswerte nach WHO-Grad und in Absatz 3.2.3 die Intensitätswerte nach IDH-Status. In Abschnitt 3.2.4 werden die Ergebnisse der Intensitätswerte des Fusionssegments (siehe 2.9) und in Abschnitt 3.2.5 die Ergebnisse der Intensitätswerte nach Therapiestatus beschrieben.

3.2.1 Vergleich der Intensitätslevel in den Referenzsegmenten

Die CEST-Aufnahmen der Studiengruppe wurden mit zwei unterschiedlichen Protokollen (siehe 2.1.1) erstellt. Bei 13 Patienten erfolgte die Bildgebung mit dem Protokoll von 2018 und bei 21 Patienten mit dem Protokoll von 2019.

Bei 17 Patienten aus der Subgruppe Erstdiagnose erfolgte die Bildgebung vor der Therapie und bei 17 Patienten erfolgte die Bildgebung posttherapeutisch.

Um alle Patienten mit Gliomen später hinsichtlich des WHO-Grades und des IDH-Status gemeinsam betrachten zu können, war es erforderlich zu evaluieren, ob sich die medianen Intensitätslevel der Referenzsegmente (2.8) bezüglich der CEST-Protokolle und Subgruppen analog verhalten oder eine Normierung erfordern.

Dazu wurden zum einen die NOE- und zum anderen die APT-Intensitätslevel jeweils für Aufnahmen mit unterschiedlichem CEST-Protokoll (Abb. 28) verglichen. Ebenso wurden diese Werte bei den Subgruppen Erstdiagnose und posttherapeutische Patienten (Abb. 29) gegenübergestellt.

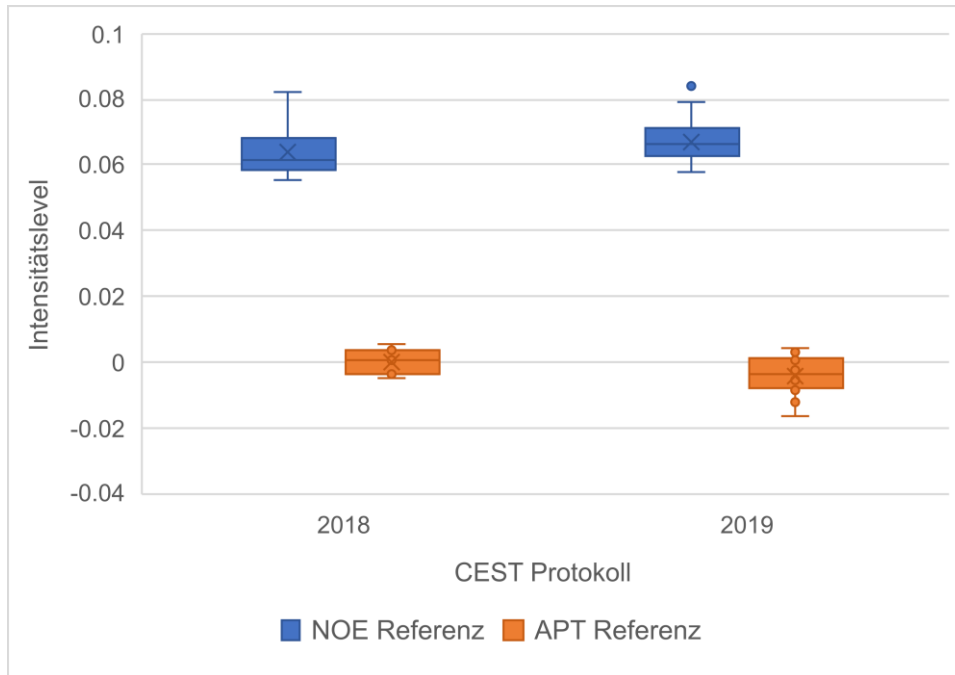


Abb. 28: Boxplot über die Mediane der NOE- und APT-Intensitätslevel in den Referenzsegmenten nach CEST-Protokoll klassifiziert.

Das NOE-Intensitätslevel in den Referenzsegmenten war bei der Bildgebung mit dem Protokoll von 2019 minimal höher im Vergleich zu den Aufnahmen mit dem Protokoll von 2018.

Das APT-Intensitätslevel war bei Aufnahmen mit dem Protokoll von 2019 minimal niedriger als bei den Aufnahmen mit dem Protokoll von 2018.

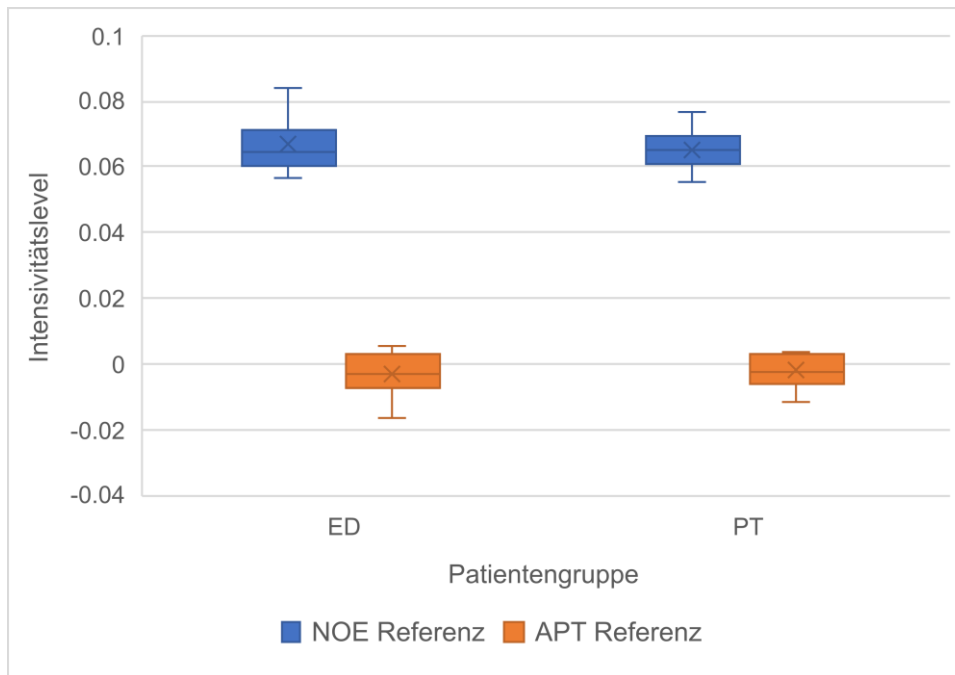


Abb. 29: Boxplot über die Mediane der NOE- und APT-Intensitätslevel in den Referenzsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose (ED) und posttherapeutischen Patienten (PT).

Beide Patientengruppen in Abb. 29 zeigten weder für NOE noch für APT signifikante Unterschiede im Intensitätslevel in den Referenzsegmenten. Die Interquartilsabstände waren für APT und NOE sehr gering.

Eine Transformation für die Auswertung der Gesamtdaten wurde nicht vorgenommen, da die Abweichungen bei den unterschiedlichen CEST-Protokollen in Abb. 28 und bei den Subgruppen ED und PT in Abb. 29 vernachlässigbar waren.

3.2.2 Intensitätswerte nach WHO-Grad

In den folgenden vier Unterkapiteln wurden die Intensitätslevel bei APT- und NOE-gewichteten MRT-Aufnahmen bei prä- und posttherapeutischen Patienten analysiert. Die Daten wurden hierbei entsprechend dem WHO-Grad des Tumors gemäß der WHO-Klassifikation 2016 (2.1) gruppiert.

Von den 34 Patienten mit diffusen Gliomen vom adulten Typ wurde bei 10 Patienten der Tumor als WHO-Grad II, bei 7 Patienten als WHO- Grad III und bei 17 Patienten als WHO-Grad IV klassifiziert.

3.2.2.1 APT-Median in den Standardsegmenten

In diesem Unterkapitel wurden die Mediane der Intensitätslevel bei APT-gewichteten Aufnahmen in den Standardsegmenten untersucht.

Abb. 30 zeigt die Mediane der APT-Level in den Standardsegmenten in der Patientengruppe Erstdiagnose, Abb. 31 die der posttherapeutischen Patienten und Abb. 32 die Mediane aller Patienten mit diffusen Gliomen (Grad II-IV).

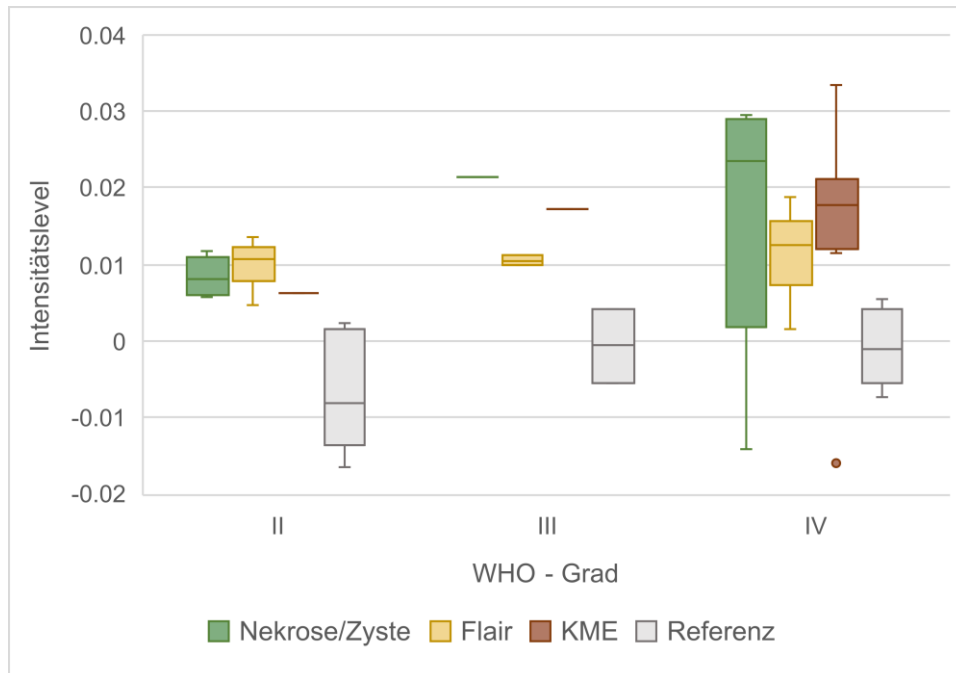


Abb. 30: Boxplot über die Mediane der APT-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose nach WHO-Grad klassifiziert.

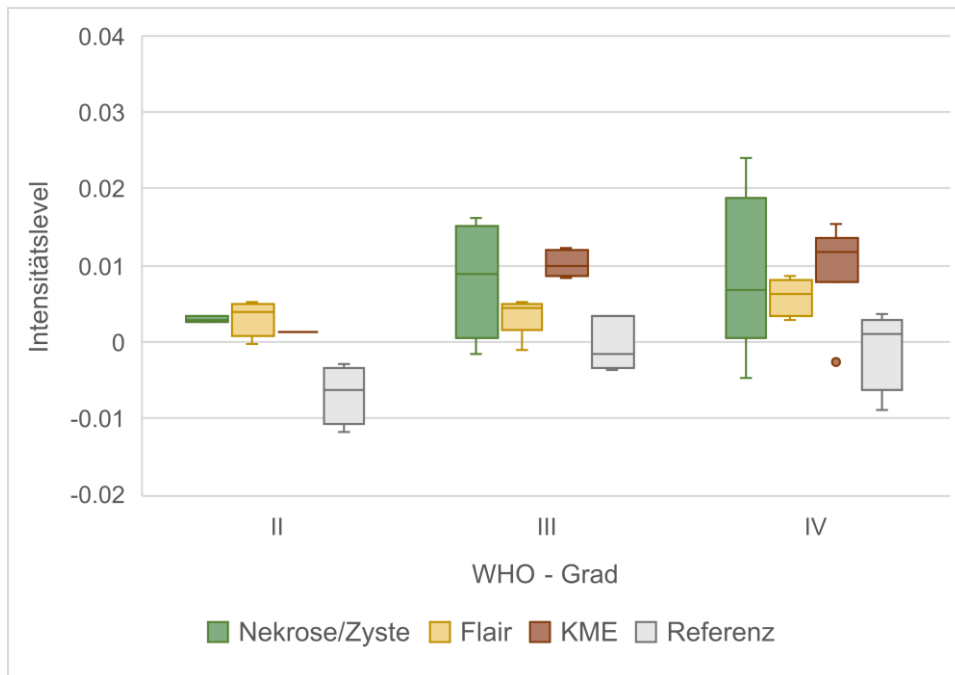


Abb. 31: Boxplot über die Mediane der APT-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei posttherapeutischen Patienten nach WHO-Grad klassifiziert.

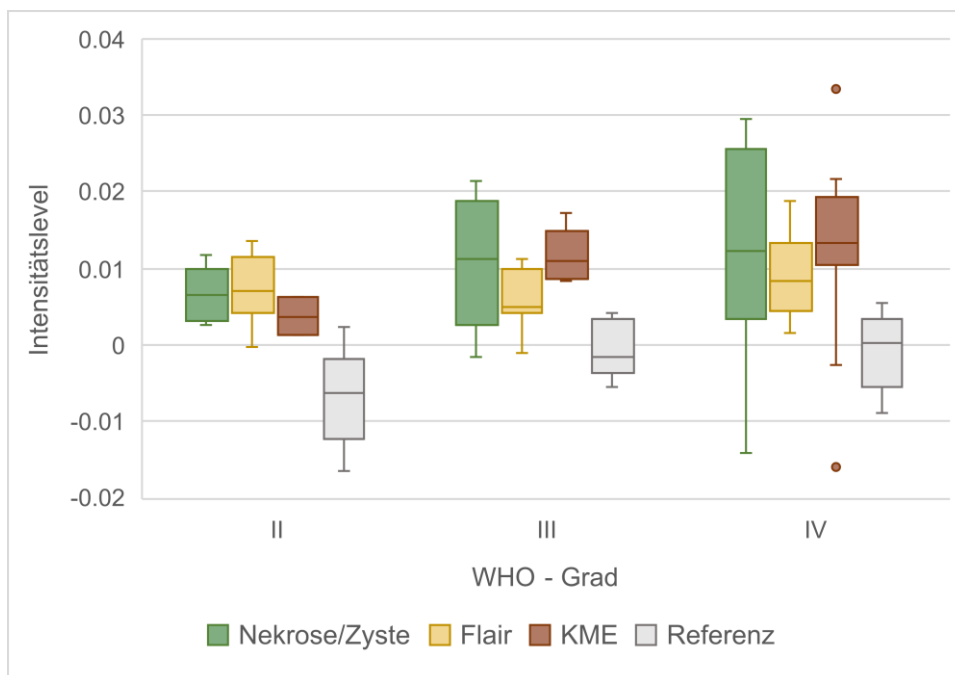


Abb. 32: Boxplot über die Mediane der APT-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei allen Patienten mit Gliomen nach WHO-Grad klassifiziert.

Bei der Betrachtung der APT-Intensitätslevel in Abb. 30, Abb. 31 und Abb. 32 fiel auf, dass die Referenzsegmente unbeständige Intensitätslevel mit einer Zunahme von WHO-Grad II auf III aufwiesen.

Das Intensitätslevel in allen drei Tumorsegmenten lag deutlich oberhalb des Intensitätslevels der Referenz. Dies zeigte sich unabhängig vom WHO-Grad und Therapiestatus.

In Bezug auf den WHO-Grad entsprach die Veränderung der Intensitätslevel des nekrotischen/zystischen Areals und des KME-Areals relativ der Veränderung des Referenzareals. Dabei nahm das Intensitätslevel von Grad II auf III zu und blieb auch bei Grad IV auf diesem Level. Die Varianz der Intensitätslevel im nekrotischen Areal war mit dem WHO-Grad zunehmend.

Im Areal der Flair-Hyperintensität nahm das Intensitätslevel in dieser Untersuchung von Grad II auf Grad III bei prätherapeutischen Patienten (Abb. 30) leicht ab, wobei es sich bei posttherapeutischen Patienten (Abb. 31) gleichbleibend verhielt. Von Grad III auf IV stieg es jedoch in beiden Gruppen über das Niveau von Grad II an.

Das nekrotisch/zystische Areal zeigte mit höherem WHO-Grad einen zunehmenden Interquartilsabstand.

In Abb. 30 ist zu sehen, dass die APT-Intensitätslevel der Tumorareale bei Patienten mit Erstdiagnose tendenziell im Intervall zwischen 0,005 und 0,03 lagen.

In Abb. 31 fällt auf, dass die APT-Intensitätslevel in der posttherapeutischen Gruppe Werte zwischen 0 und 0,02 aufwiesen.

3.2.2.2 APT-Werte im Fusionssegment

In diesem Unterkapitel werden die APT-Intensitätslevel im Fusionssegment aus Flair und KME (siehe 2.9) betrachtet, um die Dynamik der Intensitätslevel in vitalen und nicht schrankengestörten Tumorteilen gemeinsam zu interpretieren.

Da in Unterkapitel 3.2.2.1 die APT-Intensitätslevel in den drei Tumorarealen höher waren als die der Referenz, wurde in Abb. 33 explizit das Verhalten der 90. Perzentile und des Medians im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose und in Abb. 34 bei posttherapeutischen Patienten untersucht.

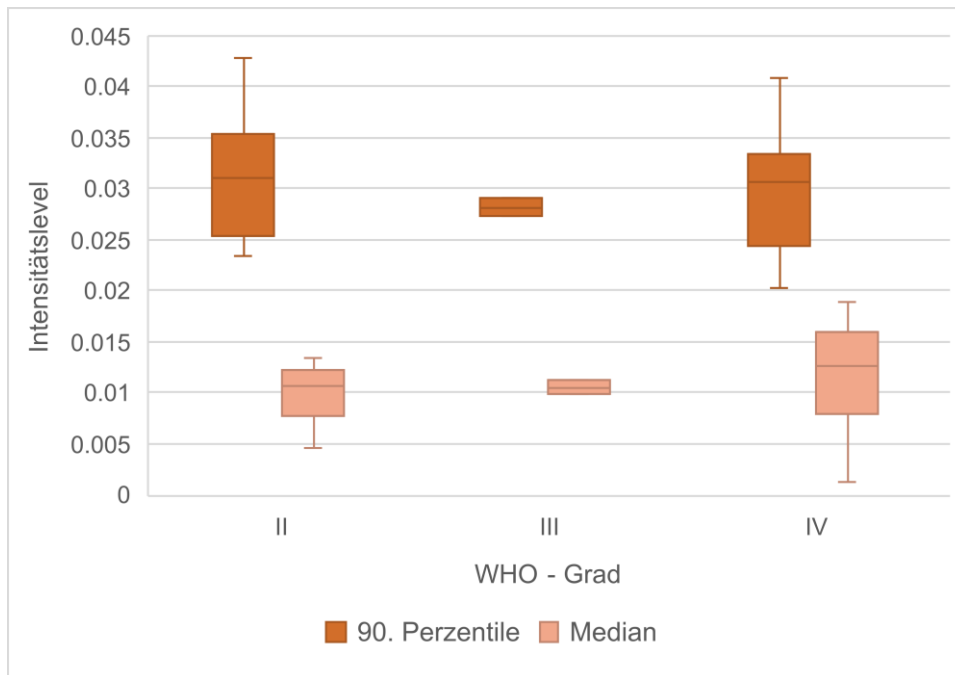


Abb. 33: Boxplot über die 90. Perzentile und den Median der APT-Intensitätslevel im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose nach WHO-Grad klassifiziert.

Das APT-Intensitätslevel der Mediane bei Patienten mit Erstdiagnose in Abb. 33 blieb von WHO-Grad II auf III unverändert und stieg von WHO-Grad III auf IV leicht an.

Bei der Betrachtung der 90. Perzentilen in Abb. 33 entsprach der Unterschied der Intensitätslevel zwischen WHO-Grad III und IV dem Unterschied bei den Medianen. Die Intensitätslevel bei WHO-Grad II waren jedoch bei den 90. Perzentilen höher als die bei WHO-Grad III.

Zudem hatte sich hier der Interquartilsabstand bei der 90. Perzentile im Vergleich zu dem der Mediane bei WHO-Grad II vergrößert.

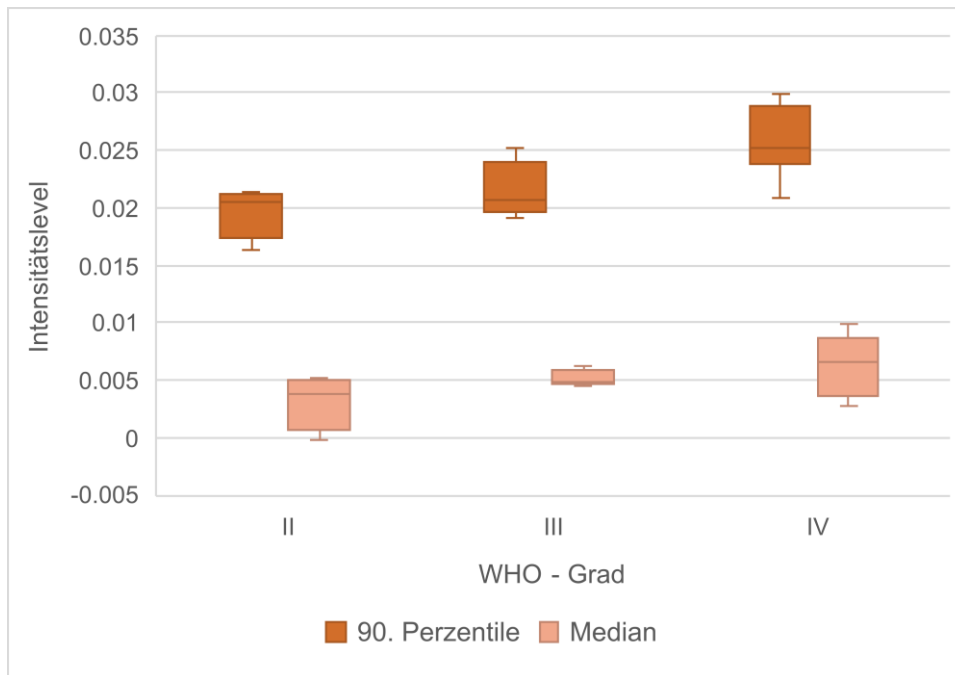


Abb. 34: Boxplot über die 90. Perzentilen und die Mediane der APT-Intensitätslevel im Fusionssegment bei posttherapeutischen Patienten nach WHO-Grad klassifiziert.

Das Intensitätslevel der Mediane bei posttherapeutischen Patienten in Abb. 34 war mit dem WHO-Grad stetig steigend.

Dieses Verhalten war in den 90. Perzentilen in Abb. 34 stärker ausgeprägt als in den Medianen.

3.2.2.3 NOE-Median in den Standardsegmenten

In diesem Unterkapitel wurden, dem Unterkapitel 3.2.2.1 entsprechend, die Mediane der Intensitätslevel in NOE-gewichteten Aufnahmen in den Standardsegmenten betrachtet, wobei die Daten dem WHO-Grad des Tumors entsprechend klassifiziert wurden.

Abb. 35 zeigt die Mediane der APT-Level in den Standardsegmenten bei prätherapeutischen Patienten, Abb. 36 die der posttherapeutischen Patienten und Abb. 37 die Mediane aller Patienten mit diffusen Gliomen (Grad II-IV).

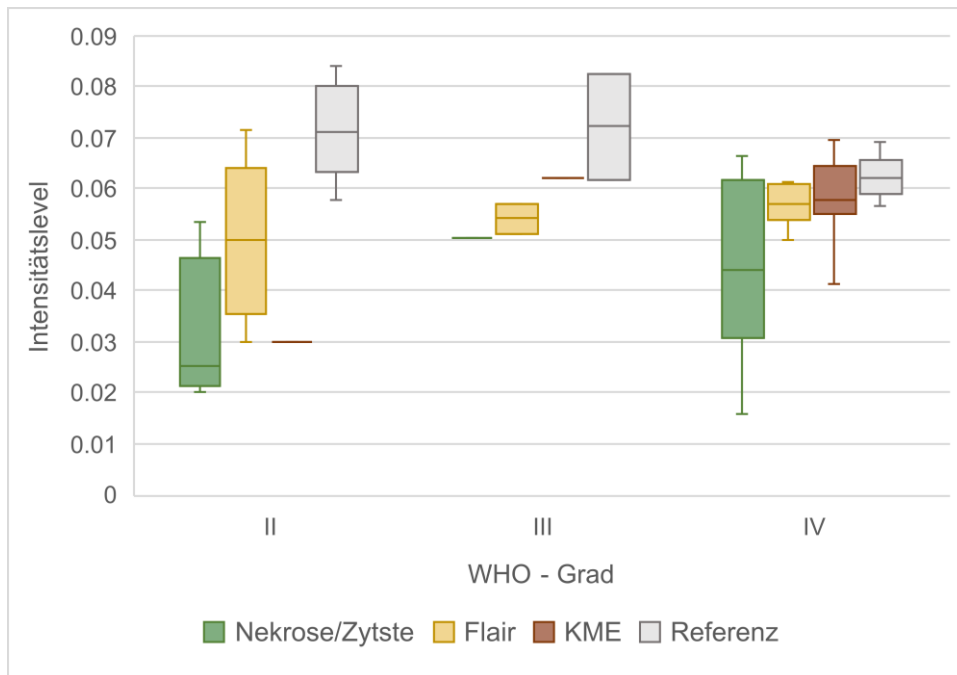


Abb. 35: Boxplot über die Mediane der NOE-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose nach WHO-Grad klassifiziert.

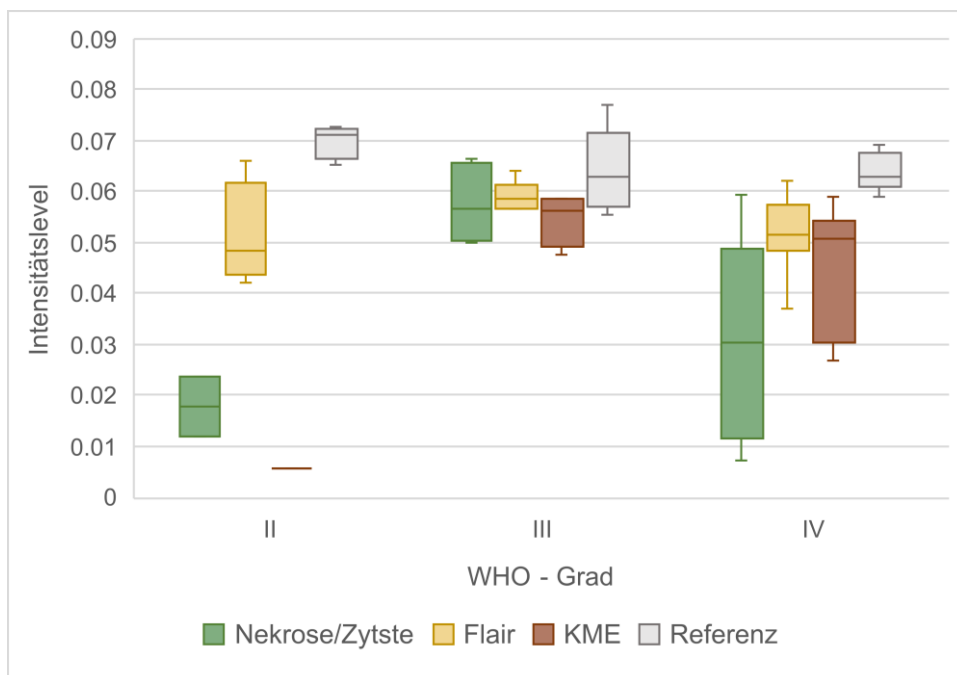


Abb. 36: Boxplot über die Mediane der NOE-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei posttherapeutischen Patienten nach WHO-Grad klassifiziert.

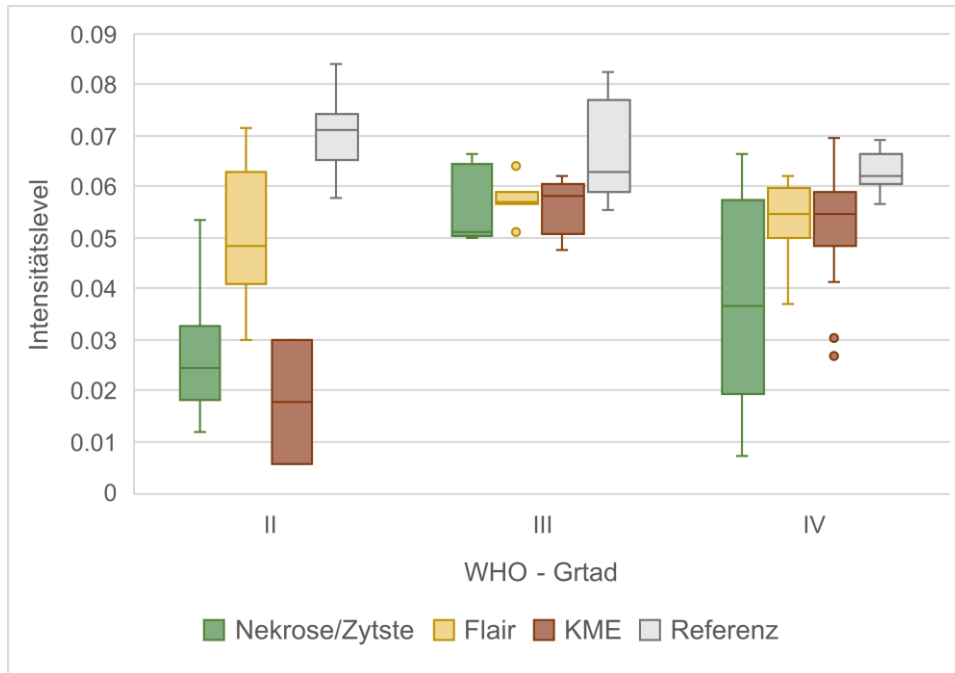


Abb. 37: Boxplot über die Mediane der NOE-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei allen Patienten mit Gliomen nach WHO-Grad klassifiziert.

Bei der Betrachtung der NOE-Intensitätslevel waren die Mediane der Referenzsegmente unbeständig, wobei sich bei Patienten mit Erstdiagnose in Abb. 35 eine Verminderung von WHO-Grad III auf IV und bei posttherapeutischen Patienten in Abb. 36 eine Verminderung von WHO-Grad II auf III zeigte.

Auffallen war, dass die Intensitätslevel der Tumorsegmente im Verhältnis zu den Medianen des Referenzsegmentes bei allen Patienten tendenziell niedriger waren. Besonders zeigte sich dies bei WHO-Grad II Tumoren.

Grundsätzlich verhielten sich die NOE-Intensitätslevel mit höher werdendem WHO-Grad weder kontinuierlich steigend noch fallend.

Die Intensitätslevel aller drei den Tumor betreffenden Areale zeigten allgemein eine steigende Tendenz von WHO-Grad II auf III und eine etwas schwächer ausgeprägte Verminderung von WHO-Grad III auf IV, mit Ausnahme des Flair hyperintensiven Areals bei prätherapeutischen Patienten (Abb. 35), welches von Grad II auf IV schwach kontinuierlich zunahm.

Dieses Verhalten war im nekrotischen/zystischen Areal besonders ausgeprägt, welches zudem, ähnlich wie bei den APT-Medianen in Unterkapitel 3.2.2.1, einen größer werdenden Interquartilsabstand mit höhergradigem Tumor zeigte.

3.2.2.4 NOE-Werte im Fusionssegment

In diesem Unterkapitel wurden die NOE-Intensitätslevel im Fusionssegment betrachtet.

Da in Unterkapitel 3.2.2.3 die NOE-Intensitätslevel in den drei Tumorarealen niedriger waren als die der Referenz, wurde in Abb. 38 explizit das Verhalten der 10. Perzentile und des Medians im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose und in Abb. 39 bei posttherapeutischen Patienten betrachtet.

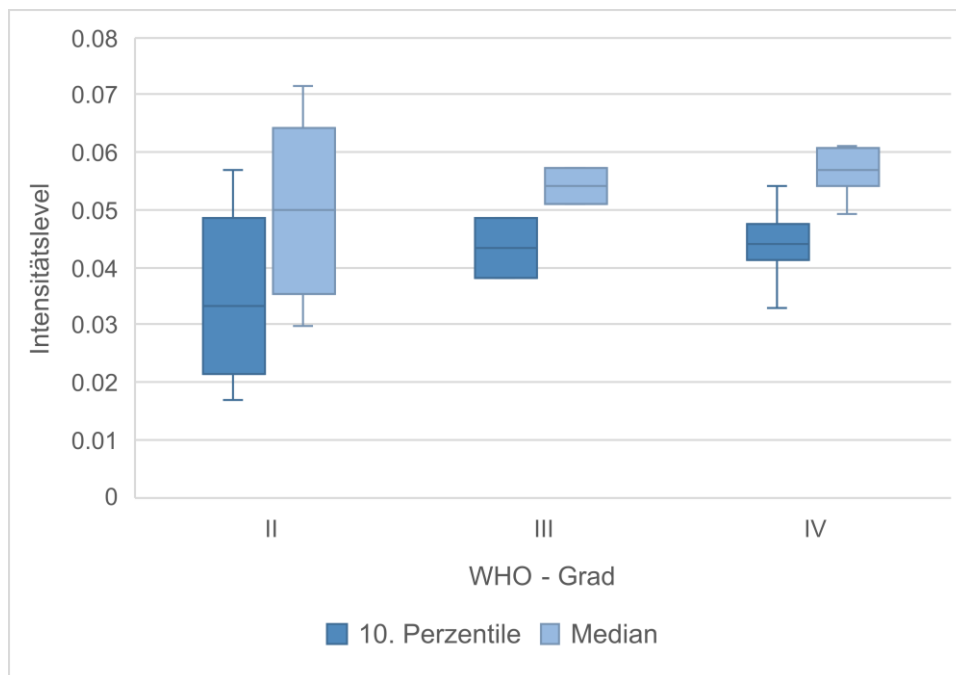


Abb. 38: Boxplot über die 10. Perzentile und den Median der NOE-Intensitätslevel im Fusionssegment bei allen Patienten mit Erstdiagnose nach WHO-Grad klassifiziert.

Das Intensitätslevel der Mediane bei Patienten mit Erstdiagnose in Abb. 38 war mit dem WHO-Grad schwach steigend, wobei der Interquartilsabstand bei WHO-Grad II größer war. Dieses Verhalten war in den 10. Perzentilen ebenso zu erkennen, wobei der Anstieg der 10. Perzentilen von WHO-Grad II auf III stärker und der von III auf IV weniger stark ausgeprägt war.

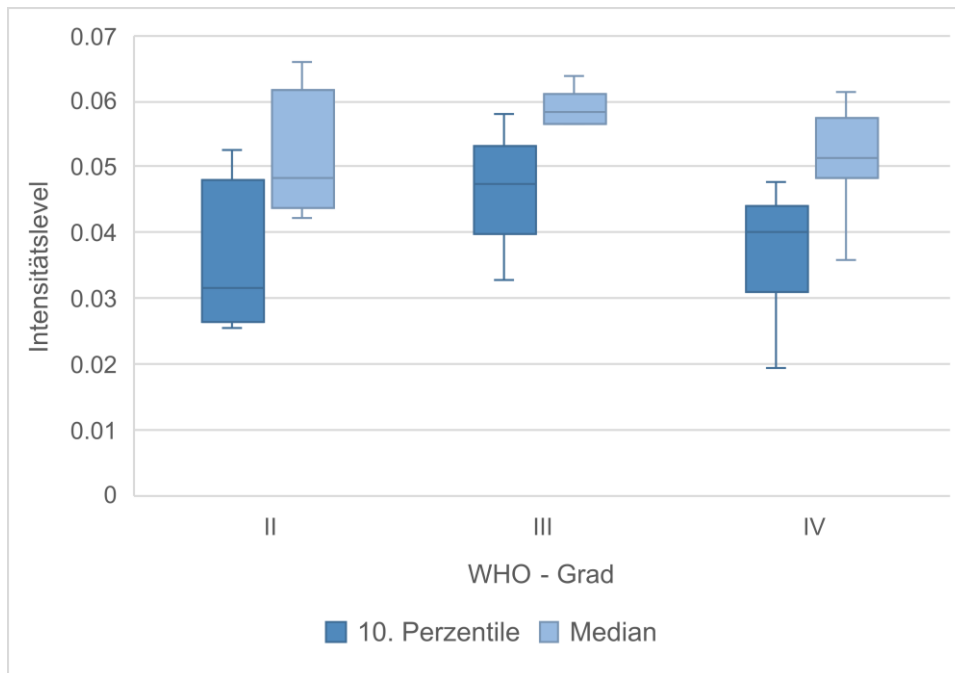


Abb. 39: Boxplot über die 10. Perzentilen und die Mediane der NOE-Intensitätslevel im Fusionssegment bei allen posttherapeutischen Patienten nach WHO-Grad klassifiziert.

Die NOE-Intensitätslevel der Mediane zeigten in Abb. 39 von WHO-Grad II auf III eine steigende und von WHO-Grad III auf IV eine fallende Tendenz.

Das Verhalten der 10. Perzentilen entsprach dem der Mediane, wobei der Interquartilsabstand bei WHO-Grad III größer war und sich die Intensitätslevel hier nicht mehr so klar von denen bei WHO-Grad IV absetzen konnten.

3.2.3 Intensitätswerte nach IDH-Status

In den folgenden vier Unterkapiteln werden die Intensitätslevel bei APT- und NOE-gewichteten MRT-Aufnahmen bei Patienten mit Erstdiagnose und posttherapeutischen Patienten dargestellt. Dabei wurden die Daten nun entsprechend dem IDH-Mutationsstatus des Tumors klassifiziert, da dieser von großer klinischer Bedeutung für die Therapie und die Prognose ist.

Von den 34 Patienten mit diffusen Gliomen vom adulten Typ hatten 15 Patienten einen Tumor mit Mutation in der IDH und 19 Patienten einen Tumor ohne Mutation (IDH-Wildtyp).

3.2.3.1 APT-Median in den Standardsegmenten

In diesem Unterkapitel wurde der Median des Intensitätslevels bei APT-gewichteten Aufnahmen in den Standardsegmenten untersucht.

Abb. 40 zeigt die Mediane der APT-Level in den Standardsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose, Abb. 41 die der posttherapeutischen Patienten und Abb. 42 die aller Patienten mit diffusen Gliomen vom adulten Typ.

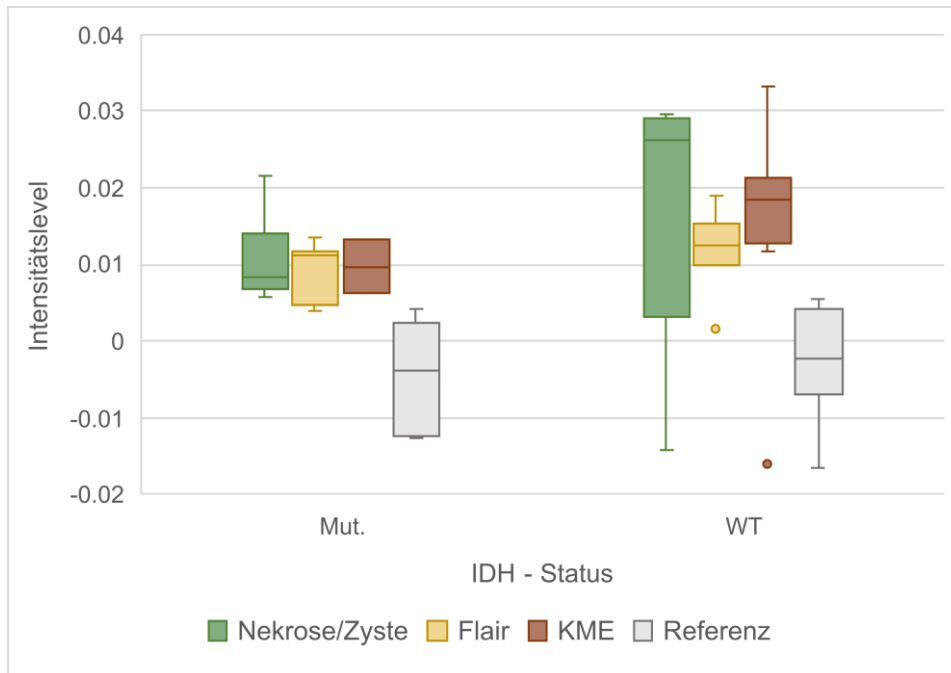


Abb. 40: Boxplot über den Median des APT-Intensitätslevels in den Standardsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose nach IDH-Status klassifiziert.

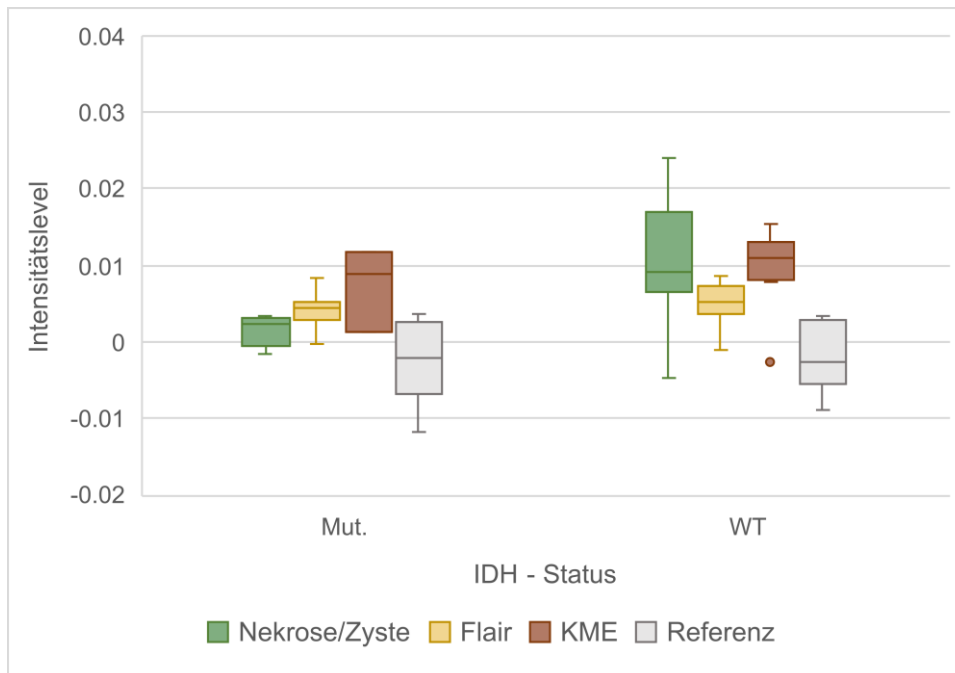


Abb. 41: Boxplot über die Mediane der APT-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei posttherapeutischen Patienten nach IDH-Status klassifiziert.

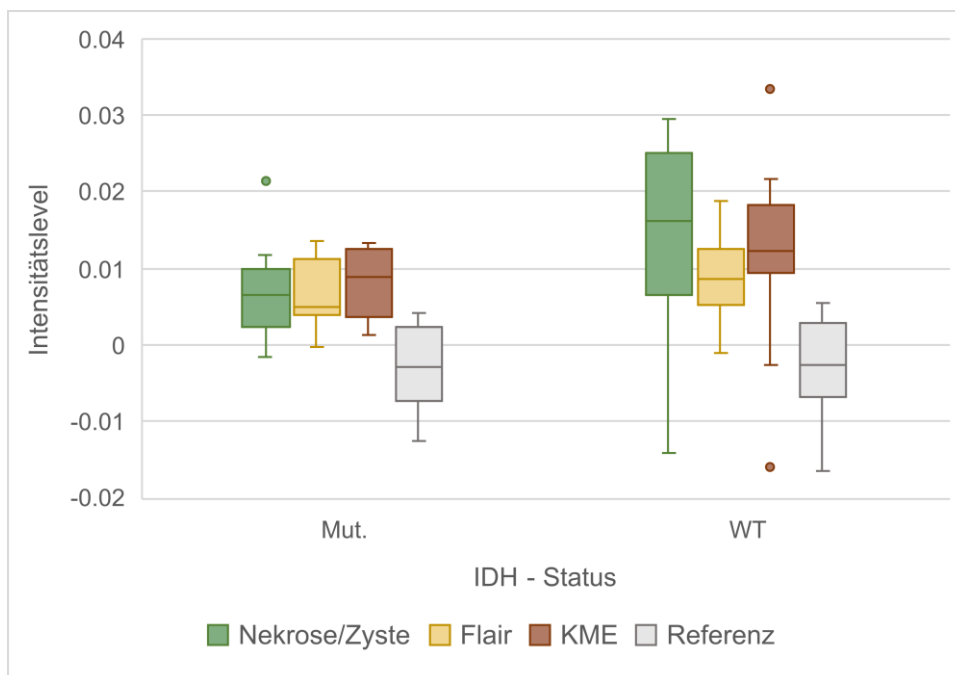


Abb. 42: Boxplot über die Mediane der APT-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei allen Patienten mit Gliomen nach IDH-Status klassifiziert.

Die Intensitätslevel der Referenzareale in APT-gewichteten Aufnahmen zeigten keine bedeutenden Unterschiede bei dieser Untersuchung.

Bei der Betrachtung der APT-Intensitätslevel in Abb. 40, Abb. 41 und Abb. 42 lagen Intensitätslevel der Standardsegmente deutlich oberhalb der Intensitätslevel der jeweiligen Referenz, wobei die Differenz bei IDH-Wildtyp Tumoren größer ausgeprägt war als bei Tumoren mit IDH-Mutation.

Diese Zunahme der APT-Intensitätslevels von IDH-Mutation zu Wildtyp bei prä- und posttherapeutischen Patienten zeigte sich vor allem im nekrotisch/zystischen und KM-anreichernden Segment, während das Intensitätslevel in der Flair Hyperintensität annähernd auf demselben Niveau blieb.

Der Interquartilsabstand im nekrotisch/zystischen Areal war bei Wildtyp Tumoren größer als bei Tumoren mit IDH-Mutation.

Auffallend war zudem, dass die APT-Intensitätslevel in den Tumorsegmenten bei den prätherapeutischen Patienten in Abb. 40 höher waren als bei posttherapeutischen Patienten in Abb. 41.

3.2.3.2 APT-Werte im Fusionssegment

In diesem Unterkapitel werden die APT-Intensitätslevel im Fusionssegment aus Flair und KME (siehe 2.9) betrachtet, um die Dynamik der Intensitätslevel in vitalen und nicht schrankengestörten Tumoranteilen gemeinsam zu interpretieren.

Da in Unterkapitel 3.2.3.1 die APT-Intensitätslevel in den drei Tumorarealen höher waren als die der Referenz wurde explizit das Verhalten der 90. Perzentile und des Medians im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose in Abb. 43 und bei posttherapeutischen Patienten in Abb. 44 betrachtet.

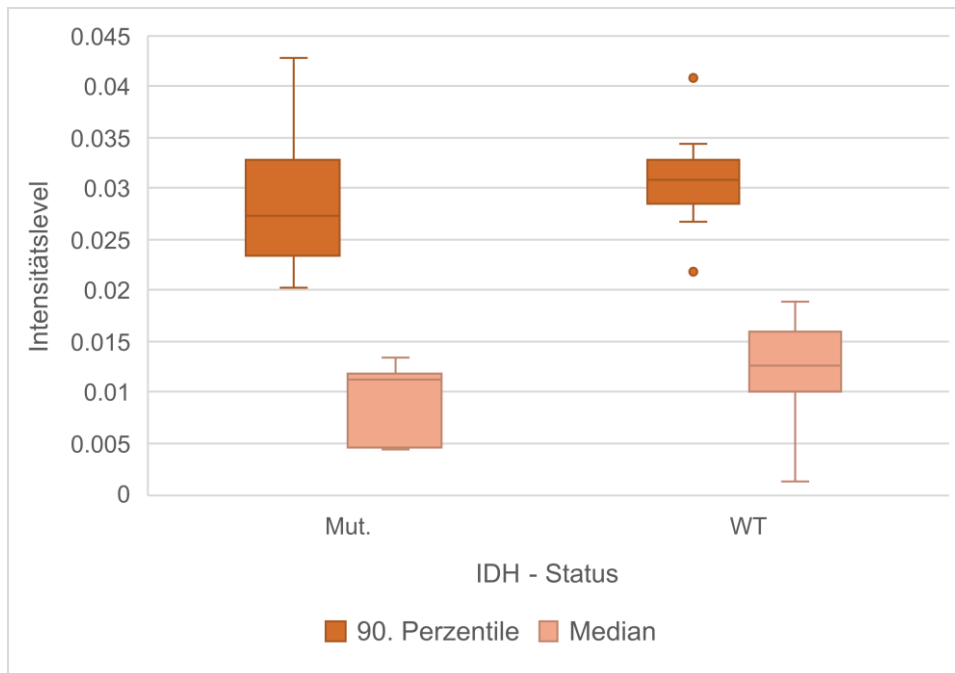


Abb. 43: Boxplot über die 90. Perzentile und den Median des APT-Intensitätslevels im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose nach IDH-Status klassifiziert.

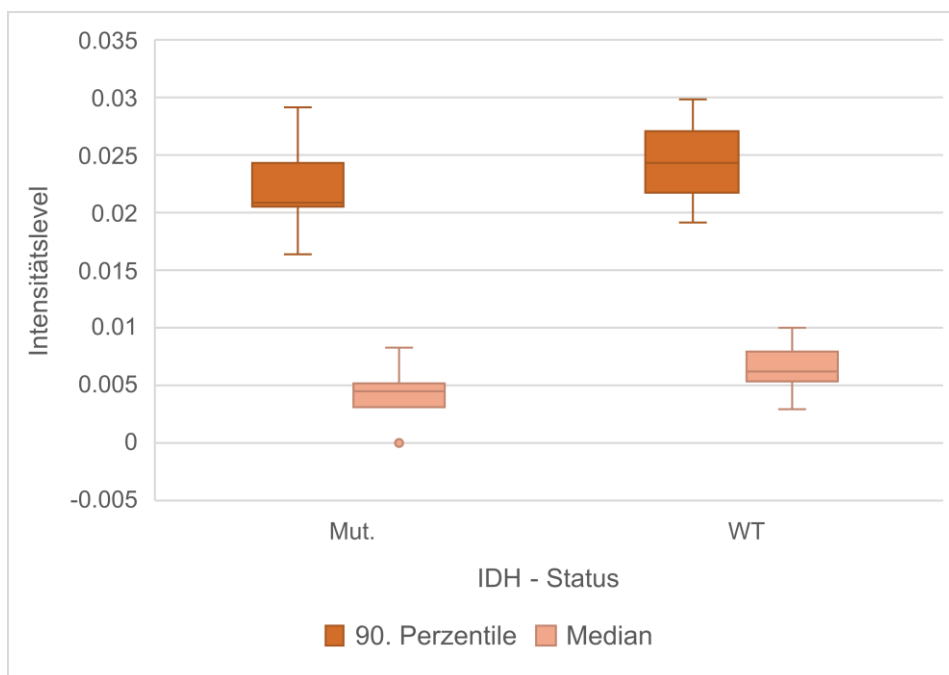


Abb. 44: Boxplot über die 90. Perzentilen und die Mediane der APT-Intensitätslevel im Fusionssegment bei posttherapeutischen Patienten nach IDH-Status klassifiziert.

Der Median der APT-Intensitätslevel waren bei Wildtyp-Tumoren von Patienten mit Erstdiagnose in Abb. 43 und posttherapeutischen Patienten in Abb. 44

höher als der Median bei IDH-Mutation, wobei die Daten in der Box bei IDH-Mutation in Abb. 43 etwas verzerrt sind und der Median der Box weit oben liegt.

Das Verhalten der 90. Perzentilen entsprach weitgehend dem der Mediane, wobei der Unterschied der Intensitätslevel bezüglich des IDH-Status bei den Medianen in beiden Abbildungen stärker ausgeprägt war.

3.2.3.3 NOE-Median in den Standardsegmenten

In diesem Unterkapitel wurden, dem Unterkapitel 3.2.3.1 entsprechend, die Mediane der Intensitätslevel bei NOE-gewichteten Aufnahmen in den Standardsegmenten untersucht, wobei die Daten entsprechend dem IDH-Status des Tumors klassifiziert wurden.

Abb. 45 zeigt die Verteilung der Mediane der NOE-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose, Abb. 46 die der posttherapeutischen Patienten und Abb. 47 die aller Patienten mit diffusen Gliomen vom adulten Typ.

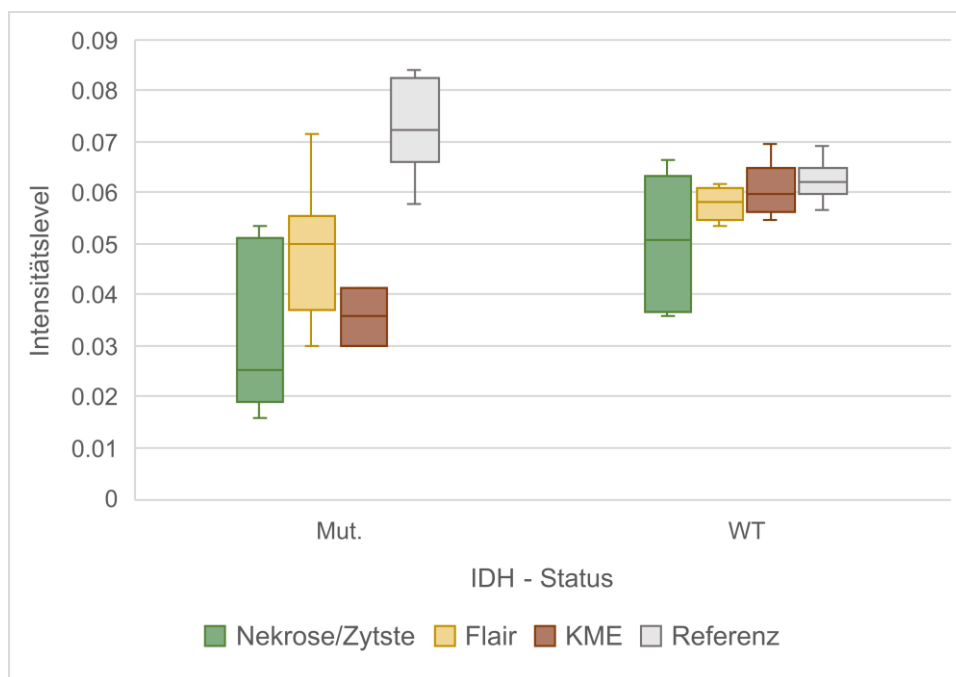


Abb. 45: Boxplot über die Mediane der NOE-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose nach IDH-Status klassifiziert.

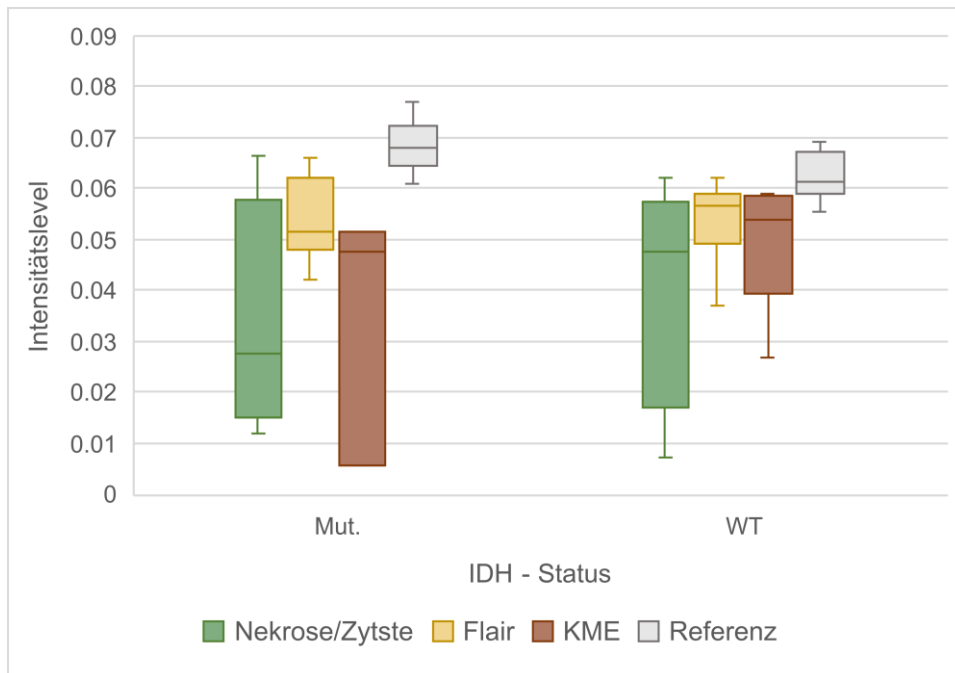


Abb. 46: Boxplot über die Mediane der NOE-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei posttherapeutischen Patienten nach IDH-Status klassifiziert.

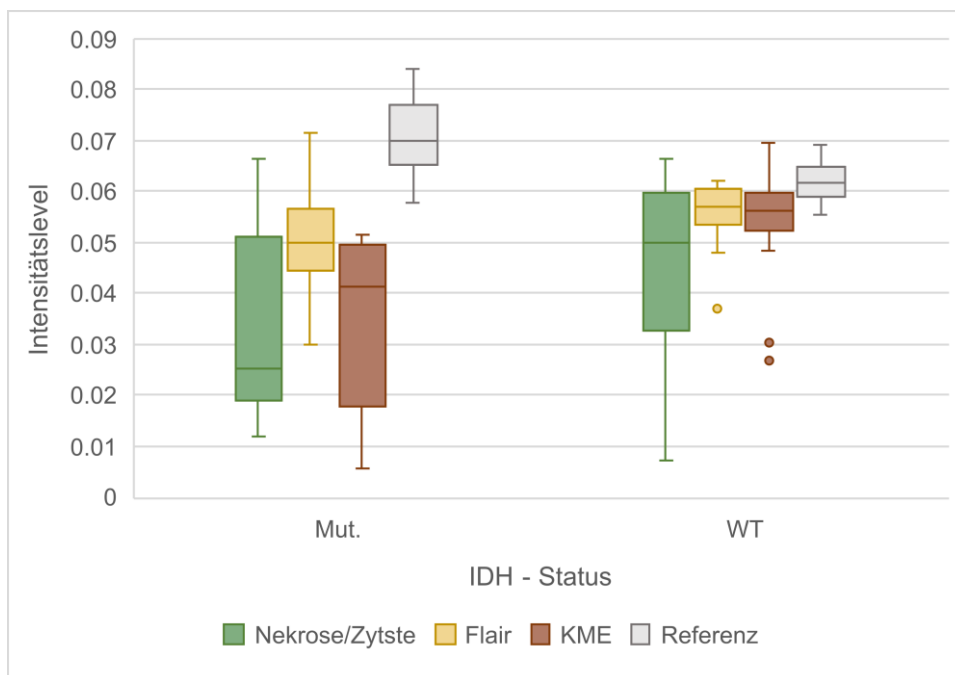


Abb. 47: Boxplot über die Mediane der NOE-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei allen Patienten mit Gliomen nach IDH-Status klassifiziert.

Die Mediane des NOE-Intensitätslevel des Referenzsegmentes waren in Aufnahmen bei Tumoren mit IDH-Mutation höher als die Level bei Wildtyp-

Tumoren. Dieses Verhalten war bei prätherapeutischen Patienten in Abb. 45 stärker ausgeprägt als bei posttherapeutischen Patienten in Abb. 46.

Grundsätzlich waren die Intensitätslevel der Tumorsegmente in den NOE-gewichteten Aufnahmen niedriger als die der Referenzsegmente. Die Ausnahme stellte hier das KME-Segment in Wildtyp-Tumoren bei prätherapeutischen Patienten in Abb. 45 dar, da die Box des KME-Segments die Intensitätslevel des Referenzsegmentes abdeckt.

Sowohl bei prä- als auch bei posttherapeutischen Patienten war der Abstand zwischen den Tumorsegmenten und der Referenz bei Tumoren mit IDH-Mutation größer als bei Wildtyp-Tumoren.

Zudem fällt bei prätherapeutischen Patienten in Abb. 45 auf, dass die Intensitätslevel in den drei Tumorsegmenten bei IDH-Mutation bedeutend niedriger waren als bei Wildtyp-Tumoren.

3.2.3.4 NOE-Werte im Fusionssegment

In diesem Unterkapitel wurden die NOE-Intensitätslevel im Fusionssegment betrachtet.

Da in Unterkapitel 3.2.3.3 die NOE-Intensitätslevel in den drei Tumorarealen niedriger waren als die der Referenz wurde in Abb. 48 explizit das Verhalten der 10. Perzentile und des Medians im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose und in Abb. 49 bei posttherapeutischen Patienten betrachtet.

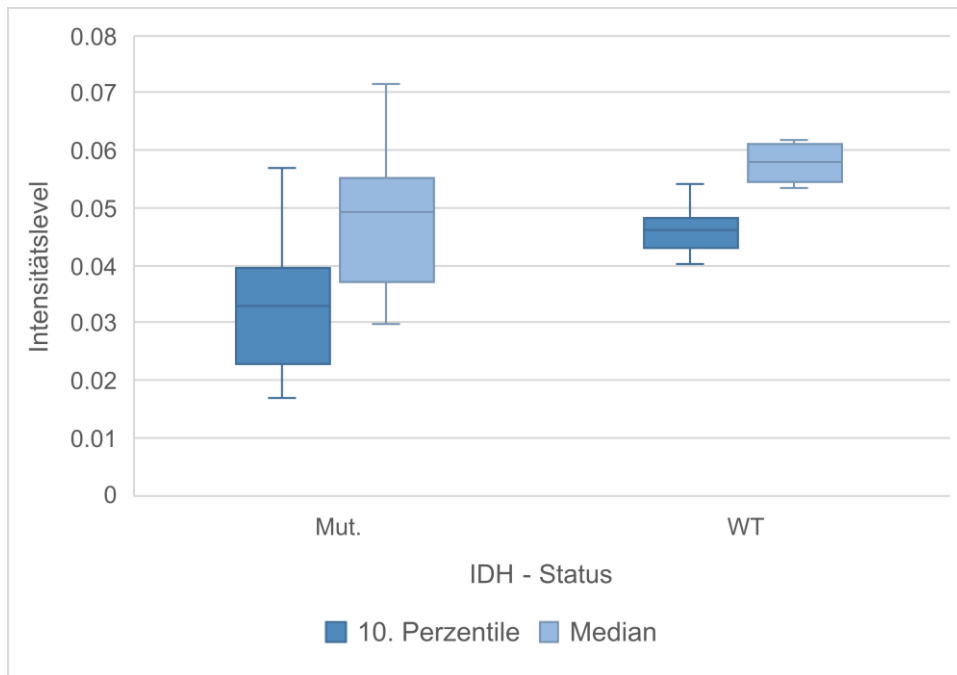


Abb. 48: Boxplot über die 10. Perzentilen und die Mediane der NOE-Intensitätslevel im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose nach IDH-Status klassifiziert.

Die NOE-Intensitätslevel der Mediane in Abb. 48 wiesen bei Tumoren mit IDH-Mutation geringere Werte auf als die bei Wildtyp-Tumoren. Dieser Unterschied war bei den 10. Perzentilen etwas stärker ausgeprägt.

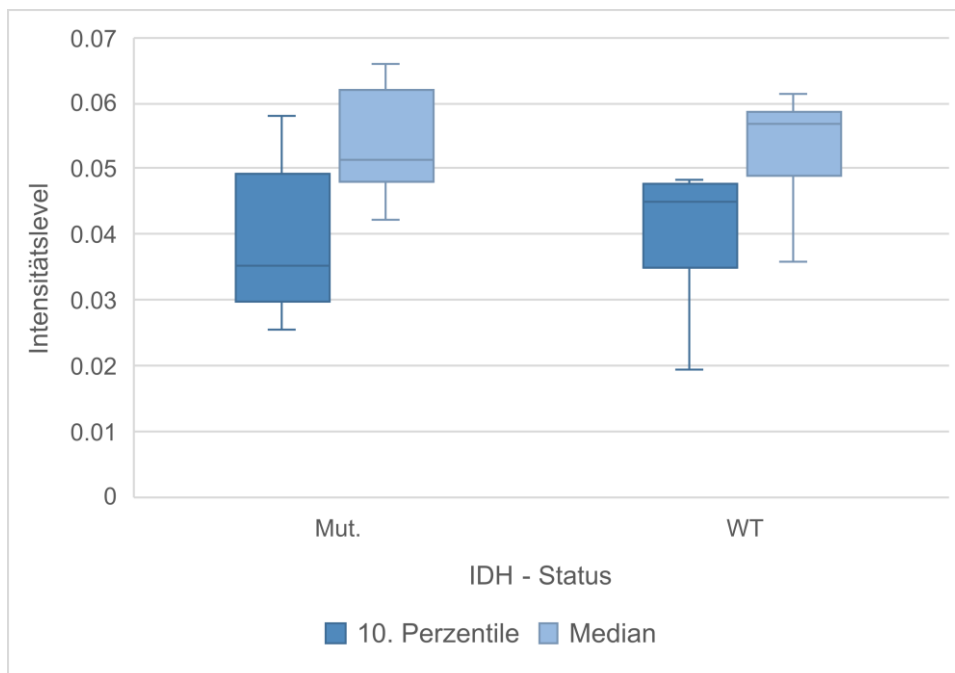


Abb. 49: Boxplot über die 10. Perzentilen und die Mediane der NOE-Intensitätslevel im Fusionssegment bei posttherapeutischen Patienten nach IDH-Status klassifiziert.

Bei posttherapeutischen Patienten zeigten die NOE-Intensitätslevel sowohl in den 10. Perzentilen als auch in den Medianen keine Unterschiede zwischen IDH-Mutation und Wildtyp-Tumoren.

3.2.4 NOE-APT-Auftragung im Fusionssegment

In den folgenden zwei Unterkapiteln wurden die Intensitätslevel der APT- und NOE-gewichteten MRT-Bildgebung im Fusionssegment gegeneinander aufgetragen, um die Ergebnisse aus den Untersuchungen nach WHO-Grad und IDH-Status zusammenzuführen und zu veranschaulichen.

Hierfür wurden für jeden Patienten die 10. Perzentile des NOE-Intensitätslevels als X-Koordinate und die 90. Perzentile des APT-Intensitätslevels als Y-Koordinate verwendet.

Die Patienten wurden hierfür nach CEST-Protokoll (2.1.1.2) und Therapiestatus unterschieden.

3.2.4.1 NOE-APT-Auftragung in der Gruppe 2018

Patienten, deren CEST-Bildgebung mit dem Protokoll von 2018 erfolgte, wurden in Abb. 50 (Erstdiagnose) und Abb. 51 (posttherapeutisch) betrachtet.

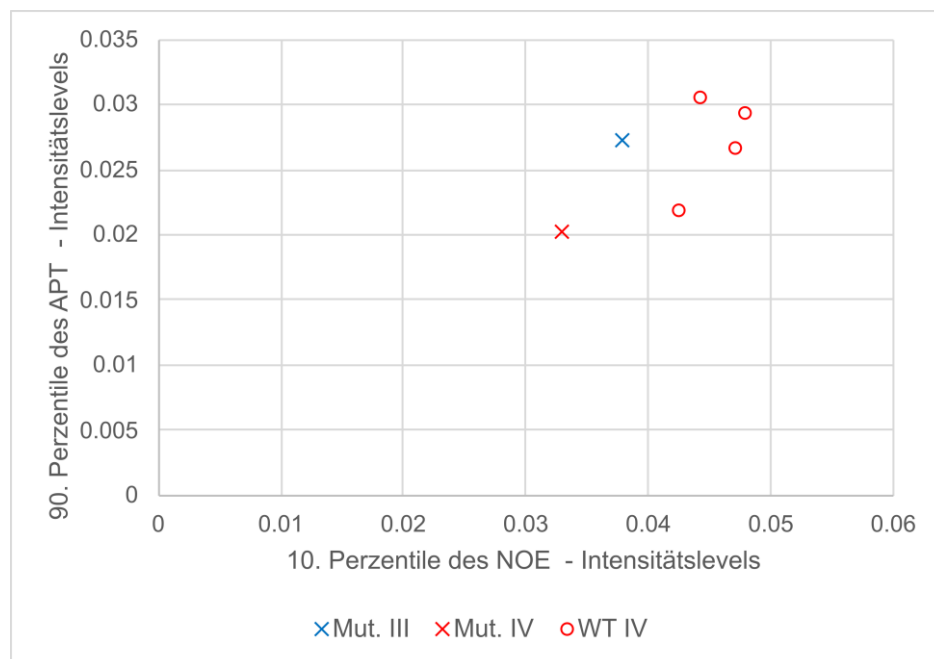


Abb. 50: Auftragung der 10. Perzentile des NOE-Intensitätslevels gegen die 90. Perzentile des APT-Intensitätslevels im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose. Die Markierungen repräsentieren den WHO-Grad (gelb = II; blau = III; rot = IV) und den IDH-Status (x = IDH-Mutation; o = Wildtyp).

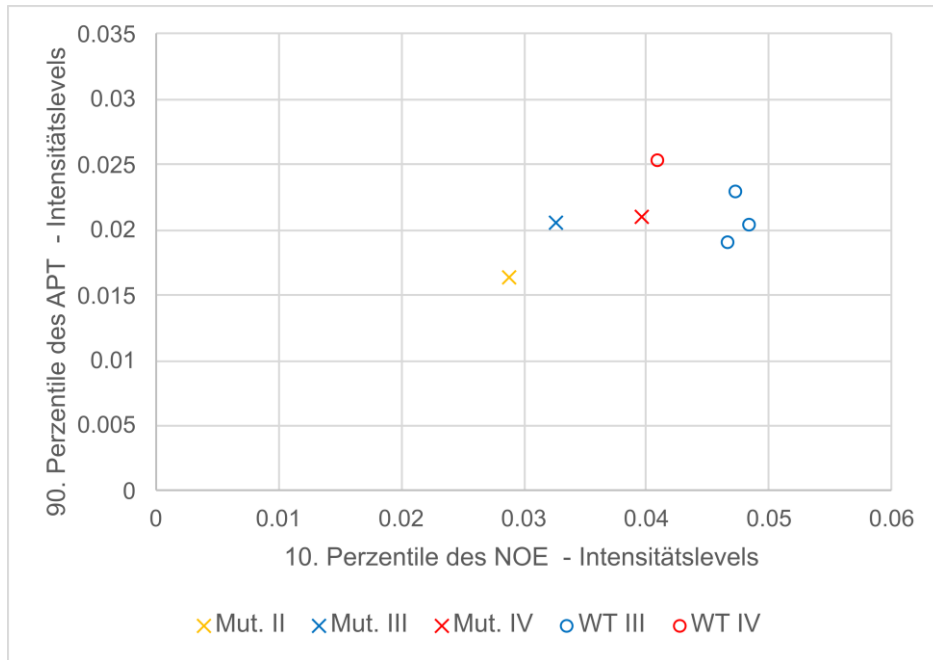


Abb. 51: Auftragung der 10. Perzentile des NOE-Intensitätslevels gegen die 90. Perzentile des APT-Intensitätslevels im Fusionssegment posttherapeutischer Patienten. Die Markierungen repräsentieren den WHO-Grad (gelb = II; blau = III; rot = IV) und den IDH-Status (x = IDH-Mutation; o = Wildtyp).

In Abb. 50 und Abb. 51 fällt auf, dass sich die Tumoren mit IDH-Mutation bei der 10. Perzentile des NOE-Intensitätslevels unter einem Wert von 0,04 befinden, während die Tumoren mit Wildtyp darüber liegen.

3.2.4.2 NOE-APT-Auftragung in der Gruppe 2019

Dem Unterkapitel 3.2.4.1 entsprechend wurden in Abb. 52 und Abb. 53 die Patienten analysiert, deren CEST-Bildgebung mit dem Protokoll von 2019 erfolgte.

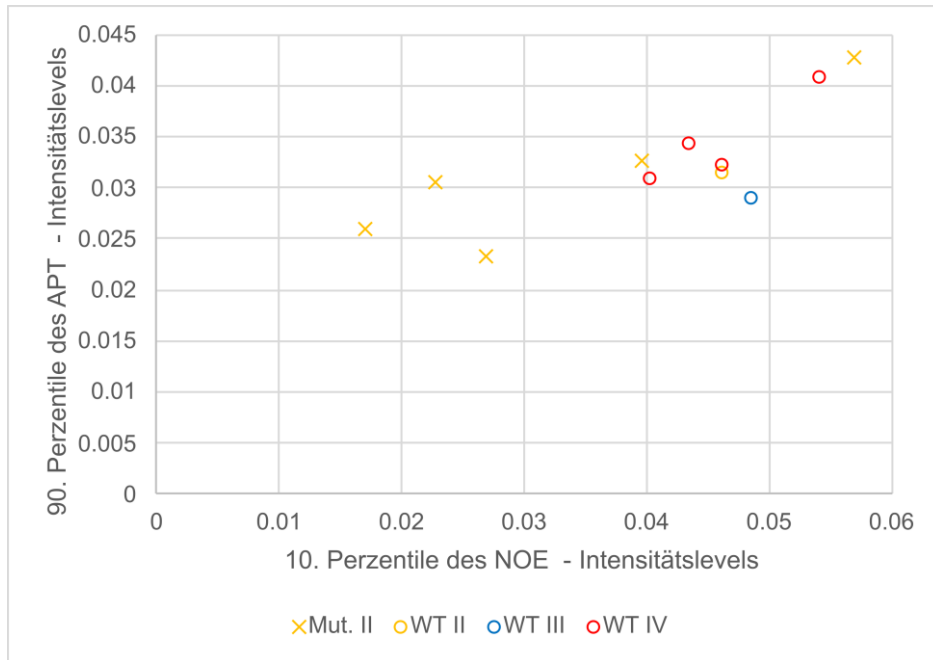


Abb. 52: Auftragung der 10. Perzentile des NOE-Intensitätslevels gegen die 90. Perzentile des APT-Intensitätslevels im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose. Die Markierungen repräsentieren den WHO-Grad (gelb = II; blau = III; rot = IV) und den IDH-Status (x = IDH-Mutation; o = Wildtyp).

Analog zu Abb. 50 und Abb. 51 zeigte sich in Abb. 52, dass die IDH-mutierten Tumoren mit einer Ausnahme unterhalb des Wertes von 0,04 der 10. Perzentile des NOE-Intensitätslevels lagen.

Allgemein konnte in Abb. 52 die Tendenz beobachtet werden, dass IDH-mutierte Tumoren vom WHO-Grad II eher niedrigere Werte im APT- und NOE-Intensitätslevel aufwiesen als Wildtyp-Tumoren vom WHO-Grad IV.

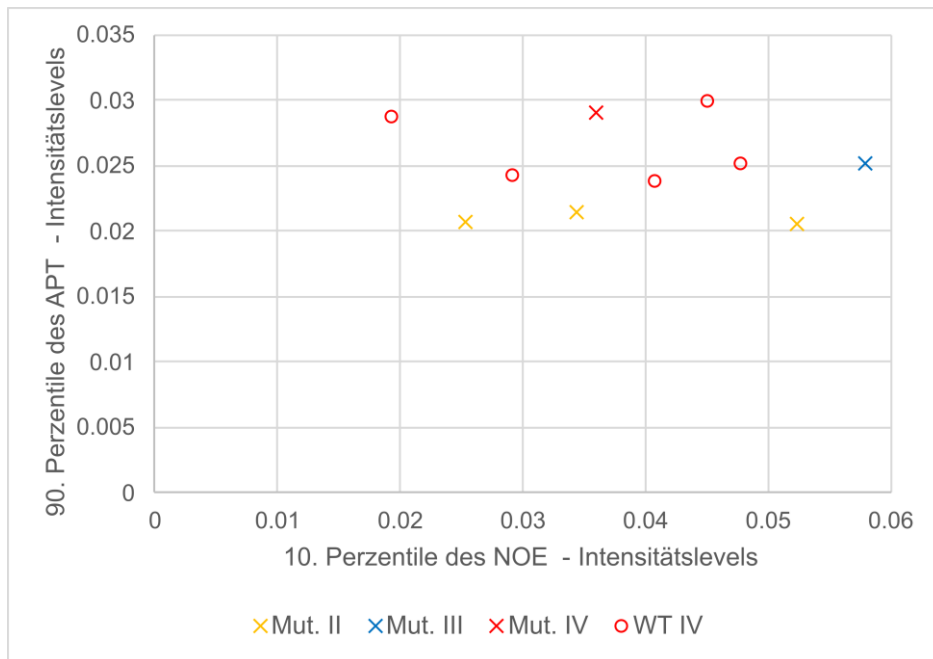


Abb. 53: Auftragung der 10. Perzentile des NOE-Intensitätslevels gegen die 90. Perzentile des APT-Intensitätslevels im Fusionssegment posttherapeutischer Patienten. Die Markierungen repräsentieren den WHO-Grad (gelb = II; blau = III; rot = IV) und den IDH-Status (x = IDH-Mutation; o = Wildtyp).

In Abb. 53 konnte beobachtet werden, dass das NOE-Intensitätslevel von 0,04 hier die Daten nicht nach IDH-Status aufteilte.

Jedoch zeigte sich hier, dass die APT-Intensitätslevel bei Tumoren vom WHO-Grad IV höhere Werte als WHO-Grad II Tumoren aufwiesen. Die Aussagekraft zu WHO-Grad III ist aufgrund der Datenlage eingeschränkt.

3.2.5 Intensitätswerte nach Therapie

Vor allem bei Untersuchungen der APT-Intensitätslevel in den Unterkapiteln 3.2.2.1, 3.2.2.2, 3.2.3.1 und 3.2.3.2 wurden Differenzen der Intensitätslevel zwischen Patienten mit Erstdiagnose und posttherapeutischen Patienten festgestellt.

Daher wurden in Abb. 54 und in Abb. 55 die Intensitätslevel bei APT- und NOE-gewichteten MRT-Aufnahmen in den Standardsegmenten nach Therapiestatus aufgeteilt. Weiterführend wurden die Patienten noch zusätzlich zum Therapiestatus in Abb. 56 nach dem WHO-Grad des Tumors und in Abb. 57 nach IDH-Status des Tumors eingeteilt. Abb. 56 und Abb. 57 kombinieren somit

auch die Ergebnisse mehrerer Untersuchungen der Intensitätslevel und stellen diese anschaulich dar.

Bei 17 Patienten mit diffusen Gliomen vom adulten Typ erfolgte die Bildgebung vor Therapiebeginn. Bei weiteren 17 Patienten wurden die Aufnahmen nach Beginn der Therapie gemacht.

3.2.5.1 APT- und NOE-Mediane in den Standardsegmenten

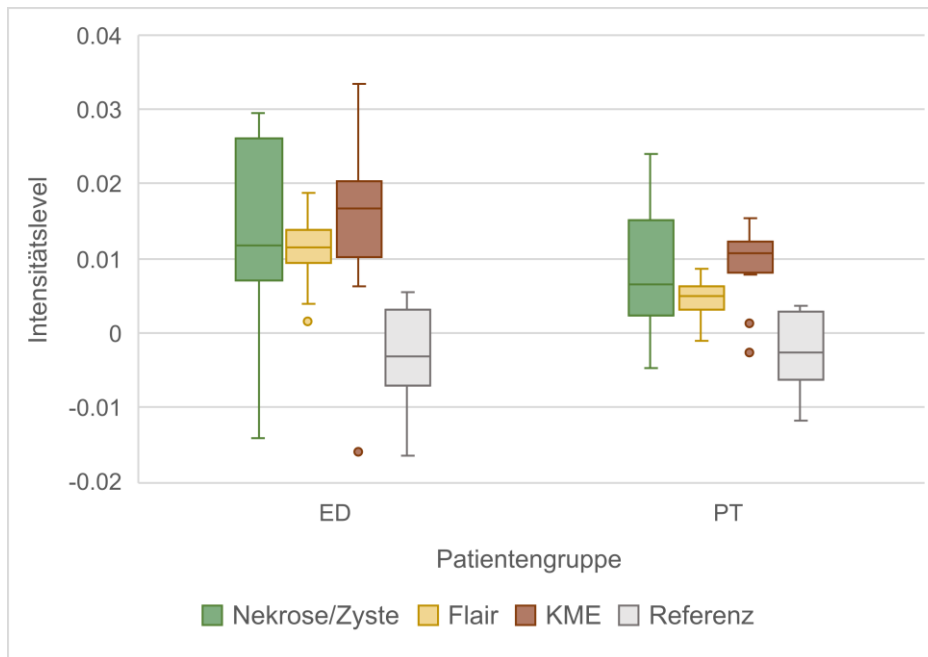


Abb. 54: Boxplot über die Mediane der APT-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose (ED) und posttherapeutischen Patienten (PT).

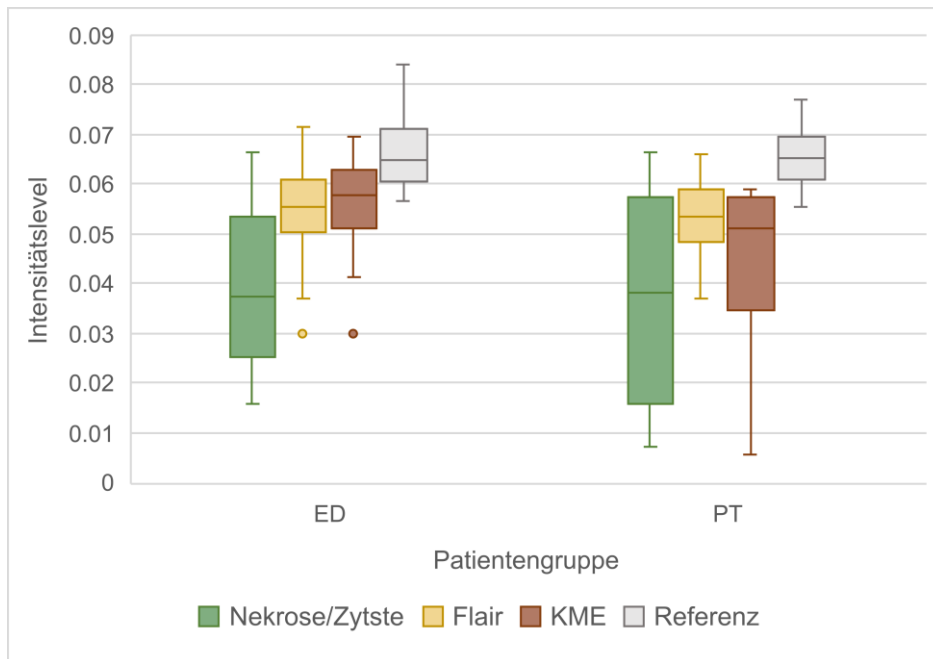


Abb. 55: Boxplot über die Mediane der NOE-Intensitätslevel in den Standardsegmenten bei Patienten mit Erstdiagnose (ED) und posttherapeutischen Patienten (PT).

Abb. 29 entsprechend zeigten die Mediane in den Referenzsegmenten bei der Betrachtung der APT-Werte in Abb. 54 und der NOE-Werte in Abb. 55 keine bedeutenden Unterschiede.

In Abb. 54 ist zu erkennen, dass die APT-Intensitätslevel in den Tumorsegmenten bei beiden Patienten grundsätzlich höher waren als die Level des Referenzsegments.

Zudem zeigten sich bei posttherapeutischen Patienten verminderte APT-Intensitätslevel im Flair hyperintens und KM-anreichernden Segment verglichen mit den Intensitätsleveln bei Patienten mit Erstdiagnose.

In Abb. 55 blieben die Intensitätslevel von nekrotisch/zystischen und Flair hyperintens Segmenten bei beiden Patientengruppen auf einem vergleichbaren Niveau, während die Werte des KME-Areals bei posttherapeutischen Patienten geringfügig niedriger waren.

Die Varianz der Intensitätswerte des nekrotischen/zystischen Tumorareals war bei APT- und NOE-gewichteter Bildgebung deutlich größer als die Varianz der Intensitätswerte in den anderen Segmenten (Abb. 54 und Abb. 55).

3.2.5.2 NOE-APT-Auftragung nach Therapie und WHO-Grad

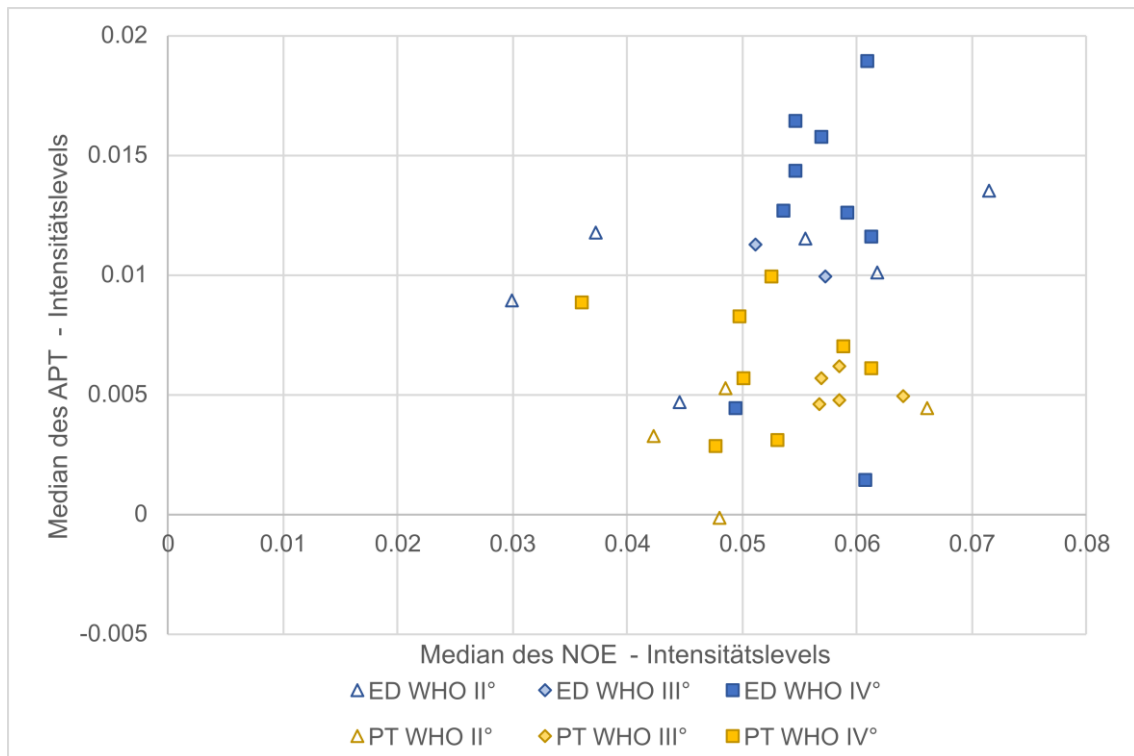


Abb. 56: Auftragung der Mediane des NOE-Intensitätslevels gegen die Mediane des APT-Intensitätslevels im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose (ED) und posttherapeutischen Patienten (PT). Die Markierungen repräsentieren den WHO-Grad (II = Dreieck; III = Raute; IV = Quadrat) und den Therapiestatus (blau = Erstdiagnose; gelb = Posttherapie).

In Abb. 56 zeigten die Tumoren posttherapeutischer Patienten deutlich niedrigere APT-Intensitätslevel (gelbe Markierungen) als die Tumoren der Patienten mit Erstdiagnose (blaue Markierungen).

Vergleichbar mit Abb. 34 zeigten die Tumoren posttherapeutischer Patienten (gelbe Markierungen) die Tendenz, mit dem höheren WHO-Grad auch größere APT-Intensitätslevel aufzuweisen.

In keiner der beiden Patientengruppen (ED und PT) konnte eine Entwicklung beobachtet werden, dass sich die Markierungen horizontal mit dem NOE-Intensitätslevel nach WHO-Grad sortieren.

3.2.5.3 NOE-APT-Auftragung nach Therapie und IDH-Status

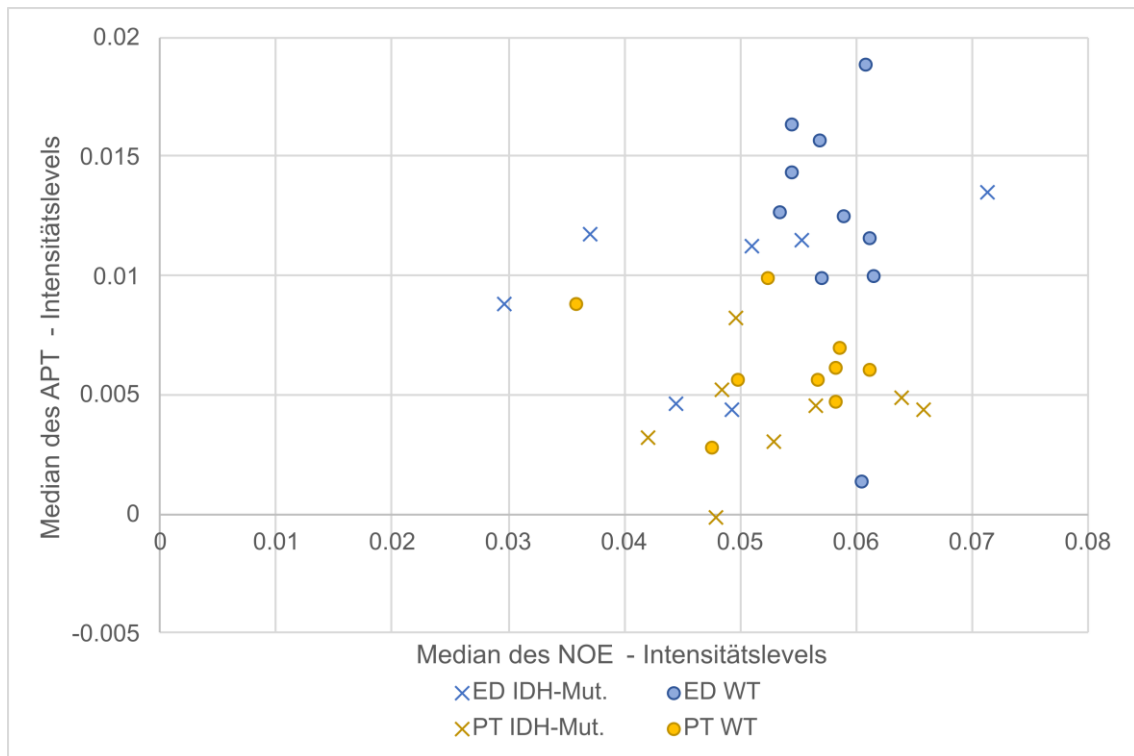


Abb. 57: Auftragung der Mediane des NOE-Intensitätslevels gegen die Mediane des APT-Intensitätslevels im Fusionssegment bei Patienten mit Erstdiagnose (ED) und posttherapeutischen Patienten (PT). Die Markierungen repräsentieren den IDH-Status (x = IDH-Mutation; o = Wildtyp) und den Therapiestatus (blau = Prätherapie; gelb = Posttherapie).

Analog zu Abb. 56 zeigte sich in Abb. 57 ebenso die Tendenz, dass die Tumoren Patienten mit Erstdiagnose größere APT-Intensivitätslevel aufweisen.

Auffallend war zudem, dass die Wildtyp-Tumoren (gelbe und blaue Kreise) jeweils zu höheren APT-Intensitätslevels neigten als IDH-mutierte Tumoren (gelbe und blaue Kreuze), unabhängig vom Therapiestatus. Die Beobachtungen Abb. 43 und Abb. 44 wurden somit zusammengeführt und veranschaulicht.

Des Weiteren zeigte sich, identisch zu Abb. 48, dass bei Tumoren prätherapeutischer Patienten vom Wildtyp (blaue Kreise) höhere NOE-Intensitätslevel auftraten als bei IDH-mutierten Tumoren (blaue Kreuze).

4 Diskussion

Diffuse Gliome vom adulten Typ sind die häufigsten malignen Gehirntumoren bei Erwachsenen und mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert. Diese Gliome sind äußerst heterogen und unterscheiden sich sehr stark in Größe, Lokalisation, Wachstum, Histologie, Mutationen, Invasivität und Malignität. Entsprechend der Vielfältigkeit ihrer Erscheinung ist auch das Ansprechen der Gliome auf die Therapie bestehend aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie.

Für eine optimale und personalisierte Therapie der Gliome ist eine exzellente Diagnostik nicht nur zur Stratifikation zu Beginn der Erkrankung von elementarer Bedeutung, sondern auch im Krankheitsverlauf, um ein Ansprechen des Tumors auf die speziellen therapeutischen Maßnahmen zu evaluieren.

Ziel dieser Arbeit war es zum einen die klinische Anwendung des BraTS Toolkits in dieser speziellen Studiengruppe zu untersuchen (4.1), und zum anderen mit Hilfe der Segmentierung die Einsatzmöglichkeit des CEST-MRT bei klinischen Feldstärken zu überprüfen (4.2).

4.1 Segmentierung der Gehirntumoren

In den letzten Jahren hat die Automatisierung von Tumorsegmentierung stark an Bedeutung gewonnen. Sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Anwendung besteht der Bedarf, große Datensätze an multimodaler MRT-Bildgebung objektiv und in kurzer Zeit auszuwerten bzw. zu segmentieren.

Um die automatisierte Segmentierung durch verschiedene Algorithmen einzuschätzen, wurde 2012 die BraTS Challenge eingeführt (Menze et al., 2015, Bakas et al., 2017). Bei dieser Challenge werden MRT-Sequenzen von Gliomen durch die Veranstalter bereitgestellt, die bereits von neuroradiologischen Experten segmentiert wurden.

Die in dieser Arbeit verwendete Segmentierung durch das BraTS Toolkit ist eine Fusion von fünf verschiedenen Deep-Learning-Modellen dieser BraTS Challenge (Kofler et al., 2020), welche man nach ihrer Methode SIMPLE-Fusion

nennt (2.4.1). Die Fragestellung dieser Arbeit war, in welchem Maße das Ergebnis dieser SIMPLE Fusion mit der manuellen und neuroradiologisch validierten Segmentierung übereinstimmt und ob das Ergebnis durch den Therapiestatus, die Tumorentität oder den WHO-Grad beeinflusst wird.

4.1.1 Diskussion der Segmentierung

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse des Vergleiches der automatisierten mit der manuellen Segmentierung bei Patienten mit Erstdiagnose, dass es hier zu einer großen Differenz zwischen dem Median aller mittleren Dice Koeffizienten (0,64) und dem aller anteilsgewichteten Dice Koeffizient (0,88) kam. Besonders deutlich wurde dies in Abb. 15. Der Anteil der Patienten mit einem S. w. D. c. von über 0,8 war in dieser Gruppe mit 65 % mehr als doppelt so groß wie der Anteil der Patienten mit einem M. D. c. über 0,8, welcher 35 % betrug. Daraus ergibt sich, dass in dieser Gruppe vor allem die volumetrisch großen Segmente hohe Dice Koeffizienten aufzeigten.

Auffallend war bei den Patienten mit Erstdiagnose die unzureichende Segmentierung des nekrotischen bzw. zystischen Tumorareals (Abb. 18), wobei 59 % der Patienten einen Dice Koeffizienten im Intervall [0; 0,2] und nur 29 % einen Dice Koeffizienten im Intervall [0,8; 1] aufwiesen. Die im Vergleich zur manuellen Referenzsegmentierung zu großen nekrotischen/zystischen Areale zulasten des Flair hyperintensiven Areals waren in 6 der 7 Fälle für den M. D. c. unter 0,6 in Abb. 15 verantwortlich.

Zusätzlich wurden bei 4 Patienten kleine nekrotisch/zystische Areale von der automatisierten Segmentierung erkannt, die in der manuellen Segmentierung nicht als solche gewertet wurden. Dies führte zu einem Dice Koeffizienten des nekrotisch/zystischen Areals von 0, was sich auf den M. D. c. ebenfalls vermindern auswirkte.

Die Untersuchung der Segmentierung des in der Flair Sequenz hyperintensiven Areals (Abb. 19) ergab bei über 64 % der Patienten mit Erstdiagnose einen Dice Koeffizienten über 0,8. Die Flair Hyperintensität stellte in dieser Gruppe den mit Abstand größten Teil des Tumorgesamtvolumens dar. Der Mittelwert der Volumina der Flair hyperintensiven Areale lag bei 72,6 cm³ im Vergleich zum Mittelwert der Tumorgesamtvolumina von 74,5 cm³ bei den Patienten mit

Erstdiagnose. Die hohen Dice Koeffizienten des großen Volumens wirkte sich stark positiv auf dem S. w. D. c. dieser Gruppe aus.

Das KM-anreichernde Areal (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) zeigte bei über 70 % der Patienten mit Erstdiagnose Dice Koeffizienten über 0,8. Für die Ausreißer unter einem Wert von 0,2 waren bei Patient 66 und bei Patient 67 kleine KME-Areale verantwortlich, die von der SIMPLE Fusion nicht erfasst worden waren. Tendenziell war in dieser Gruppe der mittlere Dice Koeffizient bei Patienten mit GBM höher als bei Patienten mit Astrozytom oder Oligodendrogliom (Abb. 21). Die Divergenz bei den nach Diagnosen klassifizierten Dice Koeffizienten ist hier auf die zu groß automatisiert segmentierten nekrotischen/zystischen Areale zurückzuführen, die bei den Patienten 46, 50, 66 und 70 mit Astrozytom auftraten (Abb. 14).

Bei der Auswertung der Segmentierung der Gehirntumoren posttherapeutischer Patienten waren 6 von 18 Segmentierungen nahezu mit der manuellen Segmentierung übereinstimmend. Der Median der M. D. c. lag hier bei 0,80 und der Median der S. w. D. c. bei 0,90 (Abb. 16). Der Median der M. D. c ist in der Gruppe der posttherapeutischen Patienten also deutlich höher als in der Untersuchung der Segmentierungen von Patienten mit Erstdiagnose.

In der Gruppe mit posttherapeutischen Patienten zeigten jeweils 39 % einen Dice Koeffizient unter 0,2 und über 0,8 im nekrotischen/zystischen Areal (Abb. 18). Die niedrigen Werte im nekrotisch/zystischen Areal bei 39 % der Patienten dieser Gruppe wirkten sich stark vermindern auf den mittleren Dice Koeffizienten aus.

Über 77 % der Patienten dieser Gruppe zeigten im Flair hyperintens (Abb. 19) und auch im KM-anreichernden Segment (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) Dice Koeffizienten über 0,8.

Die M. D. c. Werte der Segmentierung der Astrozytome bei posttherapeutischen Patienten waren höher als die der Glioblastome (Abb. 23). Die M. D. c. Werte der Patienten 30, 44, 52 und 54 mit GBM in der posttherapeutischen Gruppe wurden maßgeblich durch deren niedrige Dice Koeffizienten im nekrotischen bzw. zystischen Areal beeinflusst. Der Dice Koeffizient in diesem Areal lag bei den 4 Patienten unter 0,1 (Tab. 10).

In der Gruppe der Patienten mit tumorähnlicher Läsion kam es bei der automatisierten Segmentierung zu ungleichen Ergebnissen. Zum einen waren 5 Segmentierungen mit der manuellen Referenzsegmentierung vergleichbar und zum anderen kam es bei 5 Patienten dieser Gruppe zu gar keiner Segmentierung durch das BraTS Toolkit.

Somit zeigte sich bei den Patienten, deren Segmentierung hier untersucht worden waren, ein Median der M. D. c. von 0,81 und ein Median der S. w. D. c von 0,86.

In Abb. 17 zeigten 70 % der Patienten dieser Gruppe einen M. D. c. im Intervall [0,8; 1], wohingegen nur 50 % einen S. w. D. c. in diesem Intervall aufwiesen. Dies lässt sich auf die Tatsache zurückführen, dass die tumorähnlichen Läsionen häufig weder KME noch Nekrosen oder Zysten präsentierten. Die SIMPLE-Fusion hatte das korrekt erkannt, nicht segmentiert und folglich wurde das mit einem Dice Koeffizienten von 1 gewertet. Daher weisen viele kleinere Areale einen sehr guten Dice Koeffizienten auf, wodurch sich der M. D. c. gegenüber dem S. w. D. c. besser darstellt.

Bei der Betrachtung aller Patienten mit diffusen Gliomen vom adulten Typ zeigten Tumoren mit WHO-Grad III und IV höhere Werte des M. D. c als die Tumoren vom WHO-Grad II (Abb. 25).

Zudem war die automatisierte Segmentierung bei Tumoren mit KM-Anreicherung besser als bei Tumoren ohne KME (Abb. 26 und Abb. 27).

Kofler et al. demonstrierten in ihrer Studie (Kofler et al., 2020) die Nutzung des BraTS Toolkits und verglichen die SIMPLE Fusion aus 10 unterschiedlichen Algorithmen mit jedem einzelnen Algorithmus, wobei die Daten von 191 Patienten der BraTS Challenge 2016 verwendet wurden. Der Median der Dice Koeffizienten durch die SIMPLE Fusion übertraf hier mit 0,863 die einzelnen Algorithmen. In der Studie von Kofler et al. wurden weder die Daten nach prä- und posttherapeutisch separiert noch die Dice Koeffizienten der einzelnen Tumorareale explizit untersucht.

In der vorliegenden Arbeit sind die Mediane der mittleren Dice Koeffizienten bei posttherapeutischen Patienten (0,8) und tumorähnlichen Läsionen (0,81) mit

dem Ergebnis von Kofler et al. (0,86) vergleichbar, obwohl die SIMPLE Fusion dieser Arbeit eine Fusion anderer Algorithmen ist. Jedoch weicht der Median der mittleren Dice Koeffizienten mit einem Wert von 0,64 bei Patienten mit Erstdiagnose hiervon ab.

Der Algorithmus von Zeng et al. zeigte bei der BraTS Challenge 2016 die besten Ergebnisse (Zeng et al., 2016). Zeng et al. unterteilten bei der Auswertung die Patienten mit HGG in prä- und posttherapeutisch. Ergebnisse der Studie von Zeng et al. lassen den Schluss zu, dass dieser Algorithmus bei präoperativen Patienten wesentlich bessere Dice Koeffizienten erzielte, wobei der gesamte Tumor (WT) besser segmentiert wurde als der Tumorkern (TC) und KM-anreichernde Region (ET). Der Algorithmus von Zeng et al. zeigte also bei postoperativen Patienten niedrigere Dice Koeffizienten als die Simple Fusion dieser Studien und bei präoperativen Patienten höhere, wobei berücksichtigt werden muss, dass es sich bei Zeng et al. um einen Algorithmus handelt und nicht um eine Fusion mehrerer Modelle.

Abschließend lässt sich nach Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit sagen, dass die Segmentierung durch das BraTS-Toolkit vor allem bei höhergradigen Astrozytomen und Glioblastomen mit KM-Enhancement eine hohe Qualität zeigte. Somit wurden überwiegend bei bildmorphologisch typischem Verhalten der Gliome vom adulten Typ sehr gute Ergebnisse erzielt.

Vermindernd auf den mittleren Dice Koeffizienten wirkte sich hauptsächlich die unzureichende Segmentierung des nekrotischen/zystischen Teils aus (siehe Abb. 18).

Der erste und wesentliche Grund waren die zu großen nekrotisch/zystischen Areale zu Lasten des Flair hyperintensiven Segments durch die SIMPLE Fusion (vgl. Abb. 14).

Ein weiterer Grund waren kleine nekrotisch/zystische Läsionen, die durch die SIMPLE Fusion segmentiert wurden, aber in der manuellen Referenzsegmentierung nicht und somit zu einem Dice Koeffizient von 0 in diesem Areal führten.

Eine Ursache hierfür könnten sein, dass die Algorithmen, wie in Abb. 58 zu

sehen, teilweise den Fokus bei der Segmentierung zu sehr auf einzelne MRT-Sequenzen (wie hier T2) richteten.

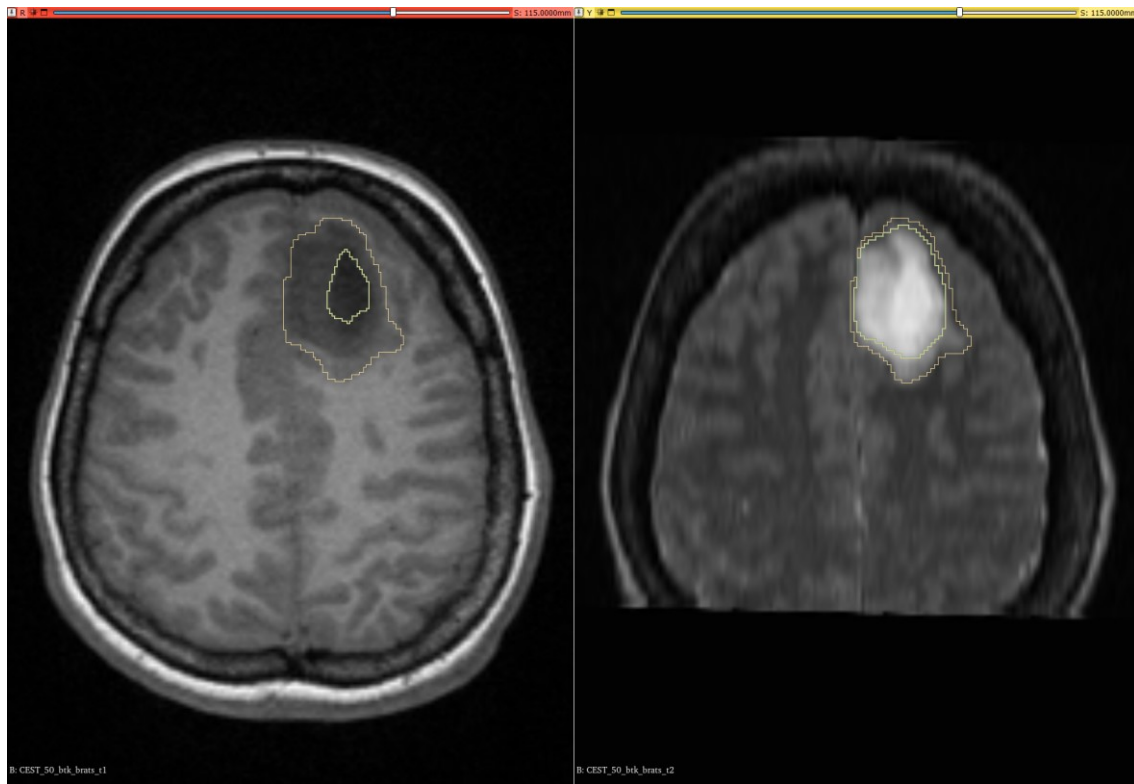


Abb. 58: Vergleich der manuellen Segmentierung mit der Segmentierung durch die SIMPLE Fusion des BraTS-Toolkits bei Pat. 50.

Links: Manuelle Segmentierung mit nekrotischem/zystischem Areal (grün) im hypointensen Areal in der T1-Wichtung.

Rechts: Segmentierung der SIMPLE Fusion mit nekrotischem/zystischen Areal (grün) im hyperintensiven Tumorkerngebiet in der T2-Wichtung.

Für die Algorithmen stellte zudem eine Schwierigkeit dar, dass die Tumoren dieser Studiengruppe sich morphologisch tendenziell atypisch präsentierten und der nekrotische Kern des Tumors gar nicht klassisch von gewundenen und girlandenartigen KM-anreichernden Gebieten umgeben war.

Die Segmentierung posttherapeutischer Patienten stellte, unter anderem bedingt durch die Strahlennekrose oder Resektionshöhle, bislang eine große Herausforderung dar. Jedoch zeigte die SIMPLE Fusion in dieser Arbeit effektive Segmentierungen bei postoperativen Patienten und erwies sich darüber hinaus auch als anpassungsfähig, betrachtet man die Ergebnisse bei tumorähnlichen Läsionen.

Bezogen auf die Fragestellung kann eine automatisierte Segmentierung durch das BraTS-Toolkit somit vor allem bei bildmorphologisch typischem Verhalten von Gliomen vom adulten Typ – unabhängig vom Therapiestatus - sehr gut als Grundlage und Ausgangspunkt einer manuellen Segmentierung durch Personen mit neuroradiologischer Expertise dienen.

4.1.2 Limitationen und Ausblick

Limitationen dieser Studie ergaben sich vor allem durch die sehr heterogene Studiengruppe, wobei hinzukam, dass sich die Gliome in dieser Untersuchung in der Bildgebung überwiegend atypisch verhielten. Dies stellte sich für die Algorithmen als herausfordernd dar und führte auch dazu, dass die Evaluation der Segmentierung nur sehr schwer mit anderen Studien vergleichbar war. Um die Fusion genau dieser Algorithmen durch das BraTS Toolkit optimaler vergleichen zu können, könnte man ein Datenset der BraTS Challenge damit segmentieren. Außerdem wurden in den meisten Studien nur der mittlere Dice Koeffizient des automatisiert segmentierten Tumorkerns, der KM-anreichernden Region und des gesamten Tumoreals mit dem der manuellen Referenz verglichen und nicht nach Therapiestatus, WHO-Grad und Diagnose unterschieden.

Sobald die Studiengruppe in mehrere Subgruppen wie prä- und postoperativ und zusätzlich nach WHO-Grad oder Tumorentität unterteilt wird, limitiert allein die Anzahl der Patienten die Aussagekraft, ob es zum Beispiel einen Zusammenhang zwischen einzelnen WHO-Graden und dem Segmentierungsergebnis gibt.

Aus den genannten Gründen wäre es interessant, mit dem BraTS Toolkit und denselben Algorithmen eine größere Anzahl an Gliomen zu segmentieren, die sich in der Bildgebung heterogener und typischer verhalten und deren Daten mit den gleichen Geräten und Protokollen erstellt wurden. Mit diesen Daten könnte man die Ergebnisse dieser Studie validieren.

Die Segmentierung dieser Arbeit basiert zudem auf einer iterativen Fusion multipler Algorithmen, wodurch sich nur sehr schwer nachvollziehen lässt, welcher Algorithmus die Segmentierungsqualität vermindert oder gesteigert hat.

Auch sollte Erwähnung finden, dass die Fusion dieser Arbeit auf anderen Algorithmen basiert als die Fusionen anderer Studien.

Grundsätzlich kann in der letzten Jahren eine sehr schnelle Weiterentwicklung und Verbesserung der automatisierten Segmentierung von Gehirntumoren beobachtet werden, was dazu führt, dass neuere Ansätze und Methoden gegebenenfalls schon bessere Segmentierungen erzeugen könnten.

Aufgrund der Verfügbarkeit immer größerer Trainingsdatensätze, leistungsstärkerer Prozessoren und intensiver Forschung basieren die meisten Segmentierungsmodelle auf deep neural networks (DNN). Viele moderne und zielführende Ansätze, die Gehirntumoren automatisiert zu segmentieren, basieren auf dem sogenannten U-Net (Ronneberger et al., 2015), welches seit seiner Veröffentlichung stets erweitert und optimiert wurde. Auf diesem U-Net basieren auch die neuronalen Netze der Gewinner der BraTS Challenge (im Bereich der Segmentierung von adulten Gliomen) der letzten Jahre. Die automatische Segmentierung von Isensee et al., den Gewinnern der BraT Challenge 2020, basiert auf dem U-Net, das für die BraTS Challenge noch weiter angepasst und spezialisiert wurde (Isensee et al., 2020). Auch die Algorithmen der Gewinner der BraTS Challenge von 2021 Luu und Park (Luu and Park, 2021) und die der Gewinner aus dem Jahr 2023 Ferreira et al. (Ferreira et al., 2024) sind auf das U-Net zurückzuführen. Diese deep learning Modelle, welche bei der BraTS Challenge überzeugten, könnte man nun zu den anderen Modellen im Segmentor Modul des BraTS Toolkits hinzufügen oder die älteren Modelle durch die neuen ersetzen, um zukünftig noch bessere Segmentierungen zu erzielen.

4.2 CEST-Intensitätslevel

Die Kontrasterzeugung in der MRT durch CEST hat sich in jüngster Zeit als ein vielversprechendes Verfahren erwiesen, um molekulare Merkmale im Gehirn und auch im Körper darzustellen, ohne dabei Kontrastmittel oder radioaktive Marker einzusetzen.

Die validierten Segmentierungen, die in dieser Arbeit erstellt und untersucht worden waren, wurden genutzt, um die Intensitätslevel von APT- und NOE-

gewichteter CEST-Bildgebung in den Tumorregionen ausführlich zu untersuchen. Die Fragestellung dieser Arbeit war hierbei, inwiefern sich die APT- und NOE-Intensitätswerte bei den prä- und posttherapeutischen Patienten verhalten und ob die unterschiedlichen WHO-Grade und IDH-Status die Intensitätswerte beeinflussen.

4.2.1 Diskussion der Intensitätslevel in der CEST-MRT

Die Kontrasterzeugung durch CEST und die Intensitätslevel sind generell von der Magnetfeldstärke B_0 und der Feldstärke der Sättigung B_1 abhängig.

Die Feldstärke der Sättigung B_1 beeinflusst maßgeblich die CEST-Effekte und auch die direkte Wassersättigung und den MT. Klinisch werden niedrige Feldstärken für das B_1 -Feld verwendet, um gezielt ganz bestimmte Biomoleküle oder Metaboliten zu sättigen. (Zaiss and Bachert, 2013, Jones et al., 2018)

Die Stärke des B_1 -Feldes beeinflusst jedoch nicht nur welche Biomoleküle spezifisch gesättigt werden, sondern auch die Signalintensitäten der unterschiedlichen CEST-Effekte. Zhou et al. zeigten, dass die Signalintensitäten für APT- und NOE-Effekte bei unterschiedlichen Feldstärken von B_1 liegen.

Eine Sättigung mit 2 μT wurden für den APT als optimal beschrieben, da bei 2,1 μT die MTR_{asym} im Tumorareal bei einem Offset von 3,5 ppm vor allem durch den APT beeinflusst wurde und die MTR_{asym} in gesundem Hirngewebe nahezu null war (Zhou et al., 2013a). Für weitere CEST-Effekte (Amide- und NOE-CEST) wurde hingegen gezeigt, dass sie von einer B_1 -Feldstärke $< 1 \mu\text{T}$ profitieren und mit höherer Feldstärke der Sättigung die spektrale Selektivität abnimmt (Deshmane et al., 2019).

Die verschiedenen Magnetfeldstärken und unterschiedlichen Sättigungsstärken bringen somit zahlreiche Vor- und Nachteile mit sich. Bezüglich eines optimalen CEST-Aufnahmeprotokolls bestehen noch unterschiedliche Meinungen, wobei Zhou et al. erste Empfehlungen zur APT-gewichteten CEST-Aufnahme bei klinischen Feldstärken herausgaben (Zhou et al., 2022).

So kann gesagt werden, dass grundsätzlich bei CEST-Aufnahmen durch unterschiedliche Hardware, Aufnahmeprotokolle, Korrektur der Feldinhomogenität, Datenverarbeitung oder Interpretation der Daten die Vergleichbarkeit der Studien derzeit nur eingeschränkt möglich ist.

Allgemein wiesen in dieser Studie die APT-Intensitätslevel in allen Tumorregionen höhere Werte auf als in den Referenzregionen (normal erscheinende weiße Substanz). Diese Beobachtung zeigte sich bei prä- und posttherapeutischen Patienten, unabhängig von WHO-Grad (siehe 3.2.2.1) und IDH-Status (siehe 3.2.3.1). Diese Ergebnisse bestätigten die grundlegende Beobachtung von Zhou et al. (2008) und Zhao et al. (2011), dass die APT-Signalintensität in Tumorregionen höher als in normal erscheinender weißer Substanz ist.

Die APT-Intensitätslevel verhielten sich bei posttherapeutischen Patienten in dieser Studie mit höher werdendem WHO-Grad steigend (siehe Abb. 34). Dies entsprach den Ergebnissen von Togao et al. (2014), die ebenso die Intensität von APT-gewichteter Bildgebung bei posttherapeutischen Patienten bei $B_0 = 3$ T und $B_1 = 2$ μ T untersucht hatten.

Außerdem konnte in dieser Arbeit beobachtet werden, dass die APT-Intensitätslevel bei Wildtyp-Tumoren tendenziell höher waren als bei IDH-mutierten Tumoren. Dies zeigte sich bei Patienten mit Erstdiagnose in Abb. 43 und bei posttherapeutischen Patienten in Abb. 44 unabhängig vom WHO-Grad. Einen Überblick zum Verhalten der APT-Intensitätslevel nach IDH-Status bietet zudem Abb. 57.

Jiang et al. hatten dies speziell bei WHO-Grad II Tumoren prätherapeutischer Patienten ($B_0 = 3$ T; $B_1 = 2$ μ T) beobachtet (Jiang et al., 2017) und Guo et al. hatten dies prospektiv in ihren Studien ($B_0 = 3$ T; $B_1 = 2,5$ μ T) zwar für alle WHO-Grade gezeigt, sich jedoch auf prätherapeutische Patienten beschränkt (Guo et al., 2022). Die Ergebnisse beider Studien wurden also bestätigt und erweitert. Zudem lassen die Ergebnisse der Studie mit CEST-MRT Aufnahmen bei 7 T von Paech et al. (2018) vermuten, dass der Einfluss des IDH-Status des Tumors auf das APT-Intensitätslevel größer ist als der des WHO-Grades bzw. der Einfluss der Histopathologie.

In der vorliegenden Studie mit einer CEST-MRT Bildgebung bei 3 T konnte dieses Verhalten für den Median der APT-Intensitätslevel analog beobachtet werden.

Weiterführend wurden in dieser Arbeit die APT-Intensitätslevel in allen Tumorregionen bei Patienten mit Erstdiagnose und posttherapeutischen Patienten untersucht, und es zeigte sich in Abb. 54, dass die Intensitätslevel bei Patienten mit Erstdiagnose verhältnismäßig höher lagen. Dies ist in Abb. 57 gut durch die farbige Abstufung der Markierungen zu erkennen.

Ebenfalls war auffallend, dass die Varianz der Intensitätslevel im nekrotischen Areal sehr groß war (Abb. 54 und Abb. 55). Die breite Streuung der Intensitätslevel im nekrotischen Tumorkern beim APT-CEST zeigte sich vor allem bei höhergradigen Gliomen (Abb. 32) und bei Tumoren vom IDH-Wildtyp (Abb. 42). Eine Erklärung hierfür wäre, dass der nekrotische Anteil ein sehr inhomogenes Kompartiment des Tumors darstellt, in welchem sich der gelöste Proteingehalt sehr stark unterscheiden kann. Eine mögliche Erklärung für die Inhomogenität des nekrotischen Areals sind die unterschiedlichen Formen der Nekrosen wie Kolliquations- und Koagulationsnekrosen. Die unterschiedlichen Nekrosen begünstigen die Mobilität der Proteine oder schränken diese ein, was dann entsprechend zu einem höheren oder niedrigeren APT-Signal führen kann. (Zhou et al., 2019b)

Eine exakte Segmentierung des Tumors ist somit obligat, da das inhomogene nekrotische Areal direkt an das vitale Tumorgewebe angrenzt und eine exakte Auswertung der CEST-Intensitäten in KM-anreicherndem Tumor erschwert.

Die NOE-Intensitätslevel in den Tumorsegmenten waren grundsätzlich niedriger als die der Referenzsegmente. Dieses Verhalten zeigte sich unabhängig von WHO-Grad und IDH-Status bei prä- und posttherapeutischen Patienten in den Unterkapiteln 3.2.2.3 und 3.2.3.3.

Stetig ansteigende oder fallende NOE-Intensitätslevel mit dem WHO-Grad des Tumors konnten in dieser Arbeit nicht gezeigt werden (siehe Abb. 38 und Abb. 39).

Jedoch ist in Abb. 50, Abb. 51 und Abb. 52 zu sehen, dass die 10. Perzentile des NOE-Intensitätslevel bei einem Wert von 0,04 die Tumoren nach IDH-Status aufteilt. Wildtyp-Tumoren zeigten hierbei die höheren NOE-Intensitätslevel auf. Dieses Verhalten konnte bei den posttherapeutischen

Patienten, deren CEST-MRT mit dem Protokoll von 2019 erfolgte, nicht beobachtet werden. Daher ist diese Tendenz in Abb. 57 nur bei prätherapeutischen Patienten festzustellen.

Ein Dynamik der NOE-Intensitätslevel bezüglich des Therapiestatus wurde in dieser Arbeit nicht beobachtet.

Allgemein zeigte sich jedoch beim obigen beschriebenen Verhalten der APT- und NOE-Signalintensitäten nach Therapie oder auch IDH-Status eine Streuung und somit Überlappungen der Signalintensitäten (Abb. 57). Eine eindeutige und klare Trennung der Kontraste konnte mit diesen CEST-Parametern bei den Tumorpatienten dieser Studiengruppe hingegen nicht erzeugt werden. Bezogen auf die Fragestellung nach einem Beitrag zum individuellen Therapieentscheid zeigten sich die Kontraste dieser CEST-Aufnahmen noch nicht geeignet.

4.2.2 Limitationen und Ausblick

Limitiert wird diese Studie durch die in der Bildgebung vergleichsweise atypische Studiengruppe und die Tatsache, dass CEST-MRT Aufnahmen nicht im MRT-Standardprotokoll prätherapeutischer Patienten mit Gehirntumoren implementiert ist. Um CEST-Aufnahmen durchzuführen, bedarf es momentan noch einer speziellen Aufklärung der Patienten.

Grundsätzlich sind bei der Generierung der CEST-Kontraste die Feldstärken der Hardware sowie die Sättigungsleistung von zentraler Bedeutung. So bringt die Verwendung von Hochfeld-MRT Vor- und Nachteile mit sich. Vorteilhaft beim Hochfeld-MRT sind das höhere Signal-zu-Rausch Verhältnis und die höhere Messgeschwindigkeit, beispielsweise bei engmaschigerem Abtasten des z-Spektrums bei CEST-Aufnahmen. Das niedrigere Signal-zu-Rausch Verhältnis bei klinischen Feldstärken von 3 T setzt die Bildgebungsqualität herab. Mit höherer B_0 -Feldstärke entstehen auch stärkere CEST-Kontraste, da die chemische Verschiebung mit der Magnetfeldstärke zunimmt. Darüber hinaus werden die CEST-Kontraste durch die längere T1-Relaxationszeit von Wasser verstärkt, da dies zu einer stärkeren Sättigung des Wasserpools führt. (Wu et al., 2016)

Zudem ist die Abgliederung und Isolation der einzelnen CEST-Effekte (Amide, Amine, NOE) direkt von B_0 abhängig (Zaiss et al., 2015). Veränderungen im B_0 -Feld und Bewegungsartefakte können die Intensität der gemessenen CEST-Effekte zusätzlich beeinflussen (Zaiss et al., 2019). Durch den großen Einfluss von B_0 sind in der Konsequenz Studien mit unterschiedlichen Feldstärken nur eingeschränkt direkt vergleichbar und es besteht weiterhin der Bedarf, die Kontrasterzeugung und Stabilität bei 3 T zu optimieren.

Zur Verstärkung der Kontraste bei der CEST-Bildgebung bei 3 T und zur Verbesserung der Stabilität bezüglich Feldinhomogenitäten von B_0 bieten sich mehrere Möglichkeiten an, wobei Ansatzpunkte die Parametrisierung der Pulssequenzen, die Aquisitionsprotokolle und die weiterführende Datenverarbeitung wären. Bezüglich der Parameter der Pulssequenzen muss zwischen den Messungen für APT- und NOE-gewichteter Bildgebung unterschieden werden. Togao et al. zeigten, dass die Kontraste APT-gewichteter Bilder stark von einer längeren Sättigungszeit profitierten und sich auch niedrigere Konzentrationen von Amiden darstellen lassen (Togao et al., 2016). Zusätzlich profitiert der APT-Kontrast, wenn die Verzögerung zwischen den einzelnen Pulsen möglichst kurz gehalten wird (Herz et al., 2021). Zhou et al. empfehlen zukünftig zum Beispiel eine Pulsdauer von 50 ms und eine Verzögerung von 5 ms zwischen den Pulsen bei einer Gesamtanzahl von 36 Pulsen, was einem duty cycle von 91% entspricht (Zhou et al., 2022). Als Feldstärke von B_1 für APT-Wichtung haben sich 2 μT als empfehlenswert erwiesen (Zhao et al., 2011), wohingegen sich für NOE-Wichtung niedrigere Feldstärken (z. B. 0,6 μT) als optimal erwiesen haben (Zhou et al., 2013a, Liu et al., 2013).

Bezüglich der Pulsform zeigten Stilianu et al. mit dem optimal control framework einen vielversprechenden Ansatz, um bei 3 T starke Kontraste und hohe Stabilität zu erzeugen (Stilianu et al., 2024). Hierzu könnten weitere Experimente durchgeführt werden.

In Hinsicht auf die Akquisition müssen bei der CEST-Bildgebung Inhomogenitäten von B_0 und B_1 korrigiert werden (Zhou et al., 2008, Zhou et al., 2019b). Es gibt Methoden, welche die Homogenität des Feldes vor bzw.

während der Messung verbessern wie das Shimming und Methoden die Inhomogenitäten in den erhobenen Daten korrigieren. Von Zhou et al. wird ein Shimming zweiter Ordnung empfohlen (Zhou et al., 2008, Zhou et al., 2022). Auch in Bezug auf das Shimming sind weitere Studien bezüglich Durchführung und Effektivität indiziert. Um B_0 -Inhomogenitäten für jedes einzelne Voxel berichtigen zu können, kann zur Erstellung einer ΔB_0 map beispielsweise eine water saturation shift referencing (WASSR) Messung durchgeführt werden (Kim et al., 2009). Darüber hinaus gibt es weitere neue Methoden, um B_0 und B_1 zu korrigieren, wie die von Schuenke et al. vorgestellte Methode water shift and B_1 (WASAB1) (Schuenke et al., 2017) oder die CEST-Dixon Methode (Togao et al., 2017). Diese verschiedenen Ansätze zur Verbesserung der Homogenität der magnetischen Felder sind Gegenstand der aktuellen Forschung und müssen gerade für Aufnahmen bei 3 T noch weiter analysiert und diskutiert werden.

Um die Ergebnisse dieser Studie besser multizentrisch validieren zu können, wäre es von Vorteil, wenn die CEST-Protokolle standardisiert wären. Eine Möglichkeit hierfür – wie oben bereits erwähnt - schlagen Zhou et al. (2022) vor. Um eine bessere Vergleichbarkeit späterer Studien zu erreichen, könnte man evaluieren, ob es zielführend wäre, die Empfehlungen für CEST-Aufnahmen bei 3 T von Zhou et al. umzusetzen (Zhou et al., 2022).

Weiterführend können nun die Ergebnisse dieser Arbeit herangezogen werden und als Ausgangspunkt oder Referenz vieler unterschiedlicher Untersuchungen dienen. So könnte man die CEST-Intensitätslevel in Bezug zum Überleben der Patienten stellen, sie analog zu Dreher et al. (2019) auf ihre anatomische Lokalisation hin untersuchen oder sie in Relation zur Histopathologie der Tumoren betrachten, um nur einige Beispiele zu nennen.

Die Ergebnisse dieser Studie ergaben, dass die CEST-Intensitätslevel mehr mit den molekulargenetischen Eigenschaften der Tumoren, wie dem IDH-Status, als mit histopathologischen Befunden korrelieren. Da molekulare Biomarker bei der aktuellen WHO-Klassifikation für Tumoren des zentralen Nervensystems

(Louis et al., 2021) einen größeren Einfluss auf den Tumorgrad haben, empfehlen sich an dieser Stelle weitere Untersuchungen.

5 Zusammenfassung

Diffuse Gliome vom adulten Typ sind die häufigsten malignen Gehirntumoren bei Erwachsenen und mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert. Für eine optimale und personalisierte Diagnostik und Therapie der Gliome ist die neuroradiologische Diagnostik von elementarer Bedeutung. Die Kontrasterzeugung durch CEST in der metabolischen MRT ist eine vielversprechende Technik zur Untersuchung von Gehirntumoren, ihren molekularen Eigenschaften und zur Therapieevaluation.

Für die Betrachtung und Auswertung der CEST-Bildgebung ist ein exakt segmentiertes Tumormodell erforderlich. Die Segmentierung des Tumors für jeden individuellen Patienten ist zeitintensiv und erfordert neuroradiologische Expertise. Eine automatisierte Tumorsegmentierung durch Deep learning gestützte Methoden gewinnt daher stark an Bedeutung.

Aus diesem Grund wurde zum einen die automatisierte Segmentierung durch das BraTS-Toolkit mit einer manuell erstellten, validierten Segmentierung mit dem Ziel verglichen, die Qualität, Einsatzbereiche und Anwendbarkeit zu evaluieren. Zum anderen wurden die Intensitätslevel in der CEST-Bildgebung in den unterschiedlichen Tumorarealen (Nekrose/Zyste, KME, Ödem) betrachtet. Es sollte hierbei gezeigt werden, wie sich die APT- und NOE-gewichteten CEST-Aufnahmen in Bezug auf WHO-Grad, IDH-Status und Zeitpunkt der Bildgebung unterscheiden. Ziel war es hier zu untersuchen, ob die CEST-Aufnahmen in dieser Studiengruppe einen Beitrag zur Therapieentscheidung liefern können.

Für diese Studie wurden 51 Patientendaten verwendet. Diese unterteilen sich in 36 Datensätzen von Patienten mit Gliomen und 15 von Patienten mit tumorähnlicher Läsion. Die MRT-Aufnahmen dieser Patienten wurden bei einer klinischen Feldstärke von 3 T durchgeführt. Die APT-gewichteten CEST-Aufnahmen wurden bei einer Sättigung von $B_1 = 2,22 \mu\text{T}$ durchgeführt, die NOE-gewichteten CEST-Aufnahmen bei einer Sättigung von $B_1 = 0,6 \mu\text{T}$. Die automatisierte Segmentierung der Gliome und Läsionen erfolgte durch das BraTS-Toolkit und wurden anschließend manuell mit dem Programm 3D Slicer korrigiert. Für die Auswertung der Intensitätslevel der CEST-Aufnahmen wurden

mit Hilfe von 3D Slicer die Segmentierungen zunächst auf den Bereich der CEST-Aufnahme zugeschnitten. Danach wurden diese Segmentierungen an CEST-Artefakte angepasst, ein Referenzsegment in gesund erscheinender weißer Substanz auf der kontralateralen Hemisphäre eingefügt und für weitere Untersuchungen ein Fusionssegment (KME + Flair Hyperintensität) erstellt. Abschließend konnten die Intensitätswerte mit 3D Slicer gemessen werden.

Bei der Evaluation der automatisierten Segmentierung lag der Median der mittleren Dice Koeffizienten bei posttherapeutischen Patienten bei 0,8 und der Median der m. D. c. bei tumorähnlichen Läsionen bei 0,81. Jedoch wich der Median der mittleren Dice Koeffizienten bei Patienten mit Erstdiagnose mit einem Wert von 0,64 hiervon ab. Bei den Patienten mit Gliomen traten vor allem in den nekrotischen/zystischen Arealen gehäuft niedrige Dice Koeffizienten auf (siehe Abb. 18), was hauptsächlich an zu groß automatisch segmentierten nekrotisch/zystischen Arealen lag (exemplarisch in Abb. 14 zu sehen). Für die Abhängigkeit der Segmentierung von WHO-Grad und Diagnose zeigten sich bessere Dice Koeffizienten bei höhergradigen Astrozytomen und Glioblastomen mit KM-Enhancement.

Bei der Betrachtung der Intensitätslevel des APT zeigte sich, dass die Intensitätslevel grundsätzlich höher waren als die der Referenzsegmente (Abb. 54). Die APT-Intensitätslevel waren zudem in der Gruppe Erstdiagnose höher als in der posttherapeutischen Gruppe und bei Wildtyp-Tumoren tendenziell höher als bei IDH-mutierten Tumoren (Abb. 57). In der posttherapeutischen Gruppe konnte beobachtet werden, dass sich die APT-Intensitätslevel analog zum WHO-Grad steigend verhalten (Abb. 34).

Die Intensitätslevel des NOE waren durchgängig niedriger als die der Referenzsegmente (Abb. 55). Bei IDH-mutierten Tumoren zeigten sich die NOE-Intensitätslevel niedriger als beim Wildtyp (Abb. 48). Eine Tendenz der NOE-Intensitätslevel konnte in Bezug auf WHO-Grad oder Therapie-Status nicht gezeigt werden.

Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass die automatisierte Segmentierung gute Ergebnisse erzielt hat, jedoch bei morphologisch atypischen Tumoren

ohne KM-anreicherndes Areal mit hohem T2 Signal Probleme bei der Segmentierung des nekrotischen/zystischen Areals hatte.

Die CEST-Bildgebung stellt vielversprechende und interessante Kontraste bereit. Vor allem die APT-gewichteten Aufnahmen zeigten eindeutige Tendenzen bezüglich Therapie- und Mutationsstatus der Patienten, sind jedoch durch die vorhandene Streuung noch nicht zur individuellen Therapieentscheidung geeignet.

6 Literaturverzeichnis

- ALBERT, N. L., WELLER, M., SUCHORSKA, B., GALLDIKS, N., SOFFIETTI, R., KIM, M. M., LA FOUGERE, C., POPE, W., LAW, I., ARBIZU, J., CHAMBERLAIN, M. C., VOGELBAUM, M., ELLINGSON, B. M. & TONN, J. C. 2016. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol*, 18, 1199-208.
- ALEXANDER, B. M. & CLOUGHESY, T. F. 2017. Adult Glioblastoma. *J Clin Oncol*, 35, 2402-2409.
- BAI, Y., LIN, Y., ZHANG, W., KONG, L., WANG, L., ZUO, P., VALLINES, I., SCHMITT, B., TIAN, J., SONG, X., ZHOU, J. & WANG, M. 2017. Noninvasive amide proton transfer magnetic resonance imaging in evaluating the grading and cellularity of gliomas. *Oncotarget*, 8, 5834-5842.
- BAKAS, S., AKBARI, H., SOTIRAS, A., BILELLO, M., ROZYCKI, M., KIRBY, J. S., FREYMAN, J. B., FARAHANI, K. & DAVATZIKOS, C. 2017. Advancing The Cancer Genome Atlas glioma MRI collections with expert segmentation labels and radiomic features. *Sci Data*, 4, 170117.
- CAI, K., HARIS, M., SINGH, A., KOGAN, F., GREENBERG, J. H., HARIHARAN, H., DETRE, J. A. & REDDY, R. 2012. Magnetic resonance imaging of glutamate. *Nat Med*, 18, 302-6.
- CHAN, K. W., MCMAHON, M. T., KATO, Y., LIU, G., BULTE, J. W., BHUJWALLA, Z. M., ARTEMOV, D. & VAN ZIJL, P. C. 2012. Natural D-glucose as a biodegradable MRI contrast agent for detecting cancer. *Magn Reson Med*, 68, 1764-73.
- COHEN, O., YU, V. Y., TRINGALE, K. R., YOUNG, R. J., PERLMAN, O., FARRAR, C. T. & OTAZO, R. 2023. CEST MR fingerprinting (CEST-MRF) for brain tumor quantification using EPI readout and deep learning reconstruction. *Magn Reson Med*, 89, 233-249.
- COUTURIER, C. P., AYYADHURY, S., LE, P. U., NADAF, J., MONLONG, J., RIVA, G., ALLACHE, R., BAIG, S., YAN, X., BOURGEY, M., LEE, C., WANG, Y. C. D., WEE YONG, V., GUIOT, M. C., NAJAFABADI, H., MISIC, B., ANTEL, J., BOURQUE, G., RAGOISSIS, J. & PETRECCA, K. 2020. Single-cell RNA-seq reveals that glioblastoma recapitulates a normal neurodevelopmental hierarchy. *Nat Commun*, 11, 3406.
- DESHMANE, A., ZAISS, M., LINDIG, T., HERZ, K., SCHUPPERT, M., GANDHI, C., BENDER, B., ERNEMANN, U. & SCHEFFLER, K. 2019. 3D gradient echo snapshot CEST MRI with low power saturation for human studies at 3T. *Magn Reson Med*, 81, 2412-2423.
- DESMOND, K. L., MEHRABIAN, H., CHAVEZ, S., SAHGAL, A., SOLIMAN, H., ROLA, R. & STANISZ, G. J. 2017. Chemical exchange saturation transfer for predicting response to stereotactic radiosurgery in human brain metastasis. *Magn Reson Med*, 78, 1110-1120.
- DREHER, C., OBERHOLLENZER, J., MEISSNER, J. E., WINDSCHUH, J., SCHUENKE, P., REGNER, S., SAHM, F., BICKELHAUPT, S., BENDSZUS, M., WICK, W., UNTERBERG, A., ZAISS, M., BACHERT, P., LADD, M. E., SCHLEMMER, H. P., RADBRUCH, A. & PAECH, D.

2019. Chemical exchange saturation transfer (CEST) signal intensity at 7T MRI of WHO IV degrees gliomas is dependent on the anatomic location. *J Magn Reson Imaging*, 49, 777-785.
- ELLINGSON, B. M., BENDSZUS, M., BOXERMAN, J., BARBORIAK, D., ERICKSON, B. J., SMITS, M., NELSON, S. J., GERSTNER, E., ALEXANDER, B., GOLDMACHER, G., WICK, W., VOGELBAUM, M., WELLER, M., GALANIS, E., KALPATHY-CRAMER, J., SHANKAR, L., JACOBS, P., POPE, W. B., YANG, D., CHUNG, C., KNOPP, M. V., CHA, S., VAN DEN BENT, M. J., CHANG, S., YUNG, W. K., CLOUGHESY, T. F., WEN, P. Y., GILBERT, M. R. & JUMPSTARTING BRAIN TUMOR DRUG DEVELOPMENT COALITION IMAGING STANDARDIZATION STEERING, C. 2015. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro Oncol*, 17, 1188-98.
- ELLINGSON, B. M., WEN, P. Y. & CLOUGHESY, T. F. 2017. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics*, 14, 307-320.
- FEDOROV, A., BEICHEL, R., KALPATHY-CRAMER, J., FINET, J., FILLION-ROBIN, J. C., PUJOL, S., BAUER, C., JENNINGS, D., FENNESSY, F., SONKA, M., BUATTI, J., AYLWARD, S., MILLER, J. V., PIEPER, S. & KIKINIS, R. 2012. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*, 30, 1323-41.
- FERREIRA, A., SOLAK, N., LI, J., DAMMANN, P., KLEESIEK, J., ALVES, V. & EGGER, J. 2024. *How we won BraTS 2023 Adult Glioma challenge? Just faking it! Enhanced Synthetic Data Augmentation and Model Ensemble for brain tumour segmentation.*
- GALLI, R., BINDA, E., ORFANELLI, U., CIPELLETTI, B., GRITTI, A., DE VITIS, S., FIOCCO, R., FORONI, C., DIMECO, F. & VESCOVI, A. 2004. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Res*, 64, 7011-21.
- GIAMMALVA, G. R., IACOPINO, D. G., AZZARELLO, G., GAGGIOTTI, C., GRAZIANO, F., GULI, C., PINO, M. A. & MAUGERI, R. 2018. End-of-Life Care in High-Grade Glioma Patients. The Palliative and Supportive Perspective. *Brain Sci*, 8.
- GRAD, J. & BRYANT, R. G. 1990. Nuclear magnetic cross-relaxation spectroscopy. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 90, 1-8.
- GUIVEL-SCHAREN, V., SINNWELL, T., WOLFF, S. D. & BALABAN, R. S. 1998. Detection of proton chemical exchange between metabolites and water in biological tissues. *J Magn Reson*, 133, 36-45.
- GUO, H., LIU, J., HU, J., ZHANG, H., ZHAO, W., GAO, M., ZHANG, Y., YANG, G. & CUI, Y. 2022. Diagnostic performance of gliomas grading and IDH status decoding A comparison between 3D amide proton transfer APT and four diffusion-weighted MRI models. *J Magn Reson Imaging*, 56, 1834-1844.
- HARIS, M., SINGH, A., CAI, K., NATH, K., CRESCENZI, R., KOGAN, F., HARIHARAN, H. & REDDY, R. 2013. MICEST: a potential tool for non-invasive detection of molecular changes in Alzheimer's disease. *J Neurosci Methods*, 212, 87-93.

- HEGI, M. E., DISERENS, A. C., GORLIA, T., HAMOU, M. F., DE TRIBOLET, N., WELLER, M., KROS, J. M., HAINFELLNER, J. A., MASON, W., MARIANI, L., BROMBERG, J. E., HAU, P., MIRIMANOFF, R. O., CAIRNCROSS, J. G., JANZER, R. C. & STUPP, R. 2005. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 352, 997-1003.
- HERZ, K., MUELLER, S., PERLMAN, O., ZAITSEV, M., KNUTSSON, L., SUN, P. Z., ZHOU, J., VAN ZIJL, P., HEINECKE, K., SCHUENKE, P., FARRAR, C. T., SCHMIDT, M., DORFLER, A., SCHEFFLER, K. & ZAISS, M. 2021. Pulseq-CEST: Towards multi-site multi-vendor compatibility and reproducibility of CEST experiments using an open-source sequence standard. *Magn Reson Med*, 86, 1845-1858.
- ISENSE, F., JAEGER, P. F., FULL, P. M., VOLLMUTH, P. & MAIER-HEIN, K. 2020. nnU-Net for Brain Tumor Segmentation. *ArXiv*, abs/2011.00848.
- JIANG, S., ZOU, T., EBERHART, C. G., VILLALOBOS, M. A. V., HEO, H. Y., ZHANG, Y., WANG, Y., WANG, X., YU, H., DU, Y., VAN ZIJL, P. C. M., WEN, Z. & ZHOU, J. 2017. Predicting IDH mutation status in grade II gliomas using amide proton transfer-weighted (APT_w) MRI. *Magn Reson Med*, 78, 1100-1109.
- JONES, C. K., HUANG, A., XU, J., EDDEN, R. A., SCHAR, M., HUA, J., OSKOLKOV, N., ZACA, D., ZHOU, J., MCMAHON, M. T., PILLAI, J. J. & VAN ZIJL, P. C. 2013. Nuclear Overhauser enhancement (NOE) imaging in the human brain at 7T. *Neuroimage*, 77, 114-24.
- JONES, C. K., SCHLOSSER, M. J., VAN ZIJL, P. C., POMPER, M. G., GOLAY, X. & ZHOU, J. 2006. Amide proton transfer imaging of human brain tumors at 3T. *Magn Reson Med*, 56, 585-92.
- JONES, K. M., POLLARD, A. C. & PAGEL, M. D. 2018. Clinical applications of chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI. *J Magn Reson Imaging*, 47, 11-27.
- JOO, B., HAN, K., AHN, S. S., CHOI, Y. S., CHANG, J. H., KANG, S. G., KIM, S. H., ZHOU, J. & LEE, S. K. 2019. Amide proton transfer imaging might predict survival and IDH mutation status in high-grade glioma. *Eur Radiol*, 29, 6643-6652.
- KIKINIS, R., PIEPER, S. D. & VOSBURGH, K. G. 2014. 3D Slicer: A Platform for Subject-Specific Image Analysis, Visualization, and Clinical Support. In: JOLESZ, F. A. (ed.) *Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy*. New York, NY: Springer New York.
- KIM, M., GILLEN, J., LANDMAN, B. A., ZHOU, J. & VAN ZIJL, P. C. 2009. Water saturation shift referencing (WASSR) for chemical exchange saturation transfer (CEST) experiments. *Magn Reson Med*, 61, 1441-50.
- KIRBY, S. & PURDY, R. A. 2014. Headaches and brain tumors. *Neurol Clin*, 32, 423-32.
- KOFLER, F., BERGER, C., WALDMANNSTETTER, D., LIPKOVA, J., EZHOV, I., TETTEH, G., KIRSCHKE, J., ZIMMER, C., WIESTLER, B. & MENZE, B. H. 2020. BraTS Toolkit: Translating BraTS Brain Tumor Segmentation Algorithms Into Clinical and Scientific Practice. *Front Neurosci*, 14, 125.

- KOGAN, F., HARIHARAN, H. & REDDY, R. 2013. Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) Imaging: Description of Technique and Potential Clinical Applications. *Curr Radiol Rep*, 1, 102-114.
- KOGAN, F., HARIS, M., SINGH, A., CAI, K., DEBROSSE, C., NANGA, R. P., HARIHARAN, H. & REDDY, R. 2014. Method for high-resolution imaging of creatine in vivo using chemical exchange saturation transfer. *Magn Reson Med*, 71, 164-72.
- KORBER, V., YANG, J., BARAH, P., WU, Y., STICHEL, D., GU, Z., FLETCHER, M. N. C., JONES, D., HENTSCHEL, B., LAMSZUS, K., TONN, J. C., SCHACKERT, G., SABEL, M., FELSBURG, J., ZACHER, A., KAULICH, K., HUBSCHMANN, D., HEROLD-MENDE, C., VON DEIMLING, A., WELLER, M., RADLWIMMER, B., SCHLESNER, M., REIFENBERGER, G., HOFER, T. & LICHTER, P. 2019. Evolutionary Trajectories of IDH(WT) Glioblastomas Reveal a Common Path of Early Tumorigenesis Instigated Years ahead of Initial Diagnosis. *Cancer Cell*, 35, 692-704 e12.
- LANGERAK, T. R., VAN DER HEIDE, U. A., KOTTE, A. N., VIERGEVER, M. A., VAN VULPEN, M. & PLUIM, J. P. 2010. Label fusion in atlas-based segmentation using a selective and iterative method for performance level estimation (SIMPLE). *IEEE Trans Med Imaging*, 29, 2000-8.
- LAPOINTE, S., PERRY, A. & BUTOWSKI, N. A. 2018. Primary brain tumours in adults. *Lancet*, 392, 432-446.
- LAW, I., ALBERT, N. L., ARBIZU, J., BOELLAARD, R., DRZEZGA, A., GALLDIKS, N., LA FOUGERE, C., LANGEN, K. J., LOPCI, E., LOWE, V., MCCONATHY, J., QUICK, H. H., SATTTLER, B., SCHUSTER, D. M., TONN, J. C. & WELLER, M. 2019. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [(18)F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 46, 540-557.
- LIANG, S., FAN, X., ZHAO, M., SHAN, X., LI, W., DING, P., YOU, G., HONG, Z., YANG, X., LUAN, G., MA, W., YANG, H., YOU, Y., YANG, T., LI, L., LIAO, W., WANG, L., WU, X., YU, X., ZHANG, J., MAO, Q., WANG, Y., LI, W., WANG, X., JIANG, C., LIU, X., QI, S., LIU, X., QU, Y., XU, J., WANG, W., SONG, Z., WU, J., LIU, Z., CHEN, L., LIN, Y., ZHOU, J., LIU, X., ZHANG, W., LI, S. & JIANG, T. 2019. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy. *Cancer Med*, 8, 4527-4535.
- LING, W., REGATTE, R. R., NAVON, G. & JERSCHOW, A. 2008. Assessment of glycosaminoglycan concentration in vivo by chemical exchange-dependent saturation transfer (gagCEST). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105, 2266-70.
- LIPKOVA, J., MENZE, B., WIESTLER, B., KOUMOUTSAKOS, P. & LOWENGRUB, J. S. 2022. Modelling glioma progression, mass effect and intracranial pressure in patient anatomy. *J R Soc Interface*, 19, 20210922.
- LIU, D., ZHOU, J., XUE, R., ZUO, Z., AN, J. & WANG, D. J. 2013. Quantitative characterization of nuclear overhauser enhancement and amide proton

- transfer effects in the human brain at 7 tesla. *Magn Reson Med*, 70, 1070-81.
- LOUIS, D. N., OHGAKI, H., WIESTLER, O. D., CAVENEE, W. K., BURGER, P. C., JOUVET, A., SCHEITHAUER, B. W. & KLEIHUES, P. 2007. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 114, 97-109.
- LOUIS, D. N., PERRY, A., REIFENBERGER, G., VON DEIMLING, A., FIGARELLA-BRANGER, D., CAVENEE, W. K., OHGAKI, H., WIESTLER, O. D., KLEIHUES, P. & ELLISON, D. W. 2016. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, 131, 803-20.
- LOUIS, D. N., PERRY, A., WESSELING, P., BRAT, D. J., CREE, I. A., FIGARELLA-BRANGER, D., HAWKINS, C., NG, H. K., PFISTER, S. M., REIFENBERGER, G., SOFFIETTI, R., VON DEIMLING, A. & ELLISON, D. W. 2021. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*, 23, 1231-1251.
- LUU, H. M. & PARK, S.-H. Extending nn-UNet for brain tumor segmentation. International MICCAI brainlesion workshop, 2021. Springer, 173-186.
- MEHRABIAN, H., CHAN, R. W., SAHGAL, A., CHEN, H., THERIAULT, A., LAM, W. W., MYREHAUG, S., TSENG, C. L., HUSAIN, Z., DETSKY, J., SOLIMAN, H. & STANISZ, G. J. 2023. Chemical Exchange Saturation Transfer MRI for Differentiating Radiation Necrosis From Tumor Progression in Brain Metastasis-Application in a Clinical Setting. *J Magn Reson Imaging*, 57, 1713-1725.
- MEHRABIAN, H., MYREHAUG, S., SOLIMAN, H., SAHGAL, A. & STANISZ, G. J. 2018a. Evaluation of Glioblastoma Response to Therapy With Chemical Exchange Saturation Transfer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 101, 713-723.
- MEHRABIAN, H., MYREHAUG, S., SOLIMAN, H., SAHGAL, A. & STANISZ, G. J. 2018b. Evaluation of Glioblastoma Response to Therapy With Chemical Exchange Saturation Transfer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 101, 713-723.
- MENZE, B. H., JAKAB, A., BAUER, S., KALPATHY-CRAMER, J., FARAHANI, K., KIRBY, J., BURREN, Y., PORZ, N., SLOTBOOM, J., WIEST, R., LANCZI, L., GERSTNER, E., WEBER, M. A., ARBEL, T., AVANTS, B. B., AYACHE, N., BUENDIA, P., COLLINS, D. L., CORDIER, N., CORSO, J. J., CRIMINISI, A., DAS, T., DELINGETTE, H., DEMIRALP, C., DURST, C. R., DOJAT, M., DOYLE, S., FESTA, J., FORBES, F., GEREMIA, E., GLOCKER, B., GOLLAND, P., GUO, X., HAMAMCI, A., IFTEKHARUDDIN, K. M., JENA, R., JOHN, N. M., KONUKOGLU, E., LASHKARI, D., MARIZ, J. A., MEIER, R., PEREIRA, S., PRECUP, D., PRICE, S. J., RAVIV, T. R., REZA, S. M., RYAN, M., SARIKAYA, D., SCHWARTZ, L., SHIN, H. C., SHOTTON, J., SILVA, C. A., SOUSA, N., SUBBANNA, N. K., SZEKELY, G., TAYLOR, T. J., THOMAS, O. M., TUSTISON, N. J., UNAL, G., VASSEUR, F., WINTERMARK, M., YE, D. H., ZHAO, L., ZHAO, B., ZIKIC, D., PRASTAWA, M., REYES, M. & VAN LEEMPUT, K. 2015. The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS). *IEEE Trans Med Imaging*, 34, 1993-2024.

- MILLER, A. M., SHAH, R. H., PENTSOVA, E. I., POURMALEKI, M., BRIGGS, S., DISTEFANO, N., ZHENG, Y., SKAKODUB, A., MEHTA, S. A., CAMPOS, C., HSIEH, W. Y., SELCUKLU, S. D., LING, L., MENG, F., JING, X., SAMOILA, A., BALE, T. A., TSUI, D. W. Y., GROMMES, C., VIALE, A., SOUWEIDANE, M. M., TABAR, V., BRENNAN, C. W., REINER, A. S., ROSENBLUM, M., PANAGEAS, K. S., DEANGELIS, L. M., YOUNG, R. J., BERGER, M. F. & MELLINGHOFF, I. K. 2019. Tracking tumour evolution in glioma through liquid biopsies of cerebrospinal fluid. *Nature*, 565, 654-658.
- OSTROM, Q. T., CIOFFI, G., WAITE, K., KRUCHKO, C. & BARNHOLTZ-SLOAN, J. S. 2021. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol*, 23, iii1-iii105.
- PAECH, D., DREHER, C., REGNERY, S., MEISSNER, J. E., GOERKE, S., WINDSCHUH, J., OBERHOLLENZER, J., SCHULTHEISS, M., DEIKE-HOFMANN, K., BICKELHAUPT, S., RADBRUCH, A., ZAISS, M., UNTERBERG, A., WICK, W., BENDSZUS, M., BACHERT, P., LADD, M. E. & SCHLEMMER, H. P. 2019. Relaxation-compensated amide proton transfer (APT) MRI signal intensity is associated with survival and progression in high-grade glioma patients. *Eur Radiol*, 29, 4957-4967.
- PAECH, D., WINDSCHUH, J., OBERHOLLENZER, J., DREHER, C., SAHM, F., MEISSNER, J. E., GOERKE, S., SCHUENKE, P., ZAISS, M., REGNERY, S., BICKELHAUPT, S., BAUMER, P., BENDSZUS, M., WICK, W., UNTERBERG, A., BACHERT, P., LADD, M. E., SCHLEMMER, H. P. & RADBRUCH, A. 2018. Assessing the predictability of IDH mutation and MGMT methylation status in glioma patients using relaxation-compensated multipool CEST MRI at 7.0 T. *Neuro Oncol*, 20, 1661-1671.
- PATEL, S. H., POISSON, L. M., BRAT, D. J., ZHOU, Y., COOPER, L., SNUDERL, M., THOMAS, C., FRANCESCHI, A. M., GRIFFITH, B., FLANDERS, A. E., GOLFINOS, J. G., CHI, A. S. & JAIN, R. 2017. T2-FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project. *Clin Cancer Res*, 23, 6078-6085.
- PINTER, C. A. L., A. AND WANG, A. AND JAFFRAY, D. AND FICHTINGER, G. 2012. SlicerRT – Radiation therapy research toolkit for 3D Slicer. *Med. Phys.*, 39 (10), 6332-6338.
- PINTO, C., NORONHA, C., TAIPA, R. & RAMOS, C. 2022. T2-FLAIR mismatch sign: a roadmap of pearls and pitfalls. *Br J Radiol*, 95, 20210825.
- REGNERY, S., ADEBERG, S., DREHER, C., OBERHOLLENZER, J., MEISSNER, J. E., GOERKE, S., WINDSCHUH, J., DEIKE-HOFMANN, K., BICKELHAUPT, S., ZAISS, M., RADBRUCH, A., BENDSZUS, M., WICK, W., UNTERBERG, A., RIEKEN, S., DEBUS, J., BACHERT, P., LADD, M., SCHLEMMER, H. P. & PAECH, D. 2018. Chemical exchange saturation transfer MRI serves as predictor of early progression in glioblastoma patients. *Oncotarget*, 9, 28772-28783.
- RONNEBERGER, O., FISCHER, P. & BROX, T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. *In*: NAVAB, N., HORNEGGER, J.,

- WELLS, W. M. & FRANGI, A. F., eds. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015, 2015// 2015 Cham. Springer International Publishing, 234-241.
- SAGIYAMA, K., MASHIMO, T., TOGAO, O., VEMIREDDY, V., HATANPAA, K. J., MAHER, E. A., MICKEY, B. E., PAN, E., SHERRY, A. D., BACHOO, R. M. & TAKAHASHI, M. 2014. In vivo chemical exchange saturation transfer imaging allows early detection of a therapeutic response in glioblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111, 4542-7.
- SAKATA, A., OKADA, T., YAMAMOTO, A., KANAGAKI, M., FUSHIMI, Y., OKADA, T., DODO, T., ARAKAWA, Y., SCHMITT, B., MIYAMOTO, S. & TOGASHI, K. 2015. Grading glial tumors with amide proton transfer MR imaging: different analytical approaches. *J Neurooncol*, 122, 339-48.
- SCHUENKE, P., WINDSCHUH, J., ROELOFFS, V., LADD, M. E., BACHERT, P. & ZAISS, M. 2017. Simultaneous mapping of water shift and B(1) (WASABI)-Application to field-Inhomogeneity correction of CEST MRI data. *Magn Reson Med*, 77, 571-580.
- SHERRY, A. D. & WOODS, M. 2008. Chemical exchange saturation transfer contrast agents for magnetic resonance imaging. *Annu Rev Biomed Eng*, 10, 391-411.
- STILIANU, C., GRAF, C., HUEMER, M., DIWOKY, C., SOELLRADL, M., RUND, A., ZAISS, M. & STOLLBERGER, R. 2024. Enhanced and robust contrast in CEST MRI: Saturation pulse shape design via optimal control. *Magn Reson Med*, 92, 1867-1880.
- SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R. L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A. & BRAY, F. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71, 209-249.
- TOGAO, O., HIWATASHI, A., KEUPP, J., YAMASHITA, K., KIKUCHI, K., YOSHIURA, T., YONEYAMA, M., KRUISKAMP, M. J., SAGIYAMA, K., TAKAHASHI, M. & HONDA, H. 2016. Amide Proton Transfer Imaging of Diffuse Gliomas: Effect of Saturation Pulse Length in Parallel Transmission-Based Technique. *PLoS One*, 11, e0155925.
- TOGAO, O., KEUPP, J., HIWATASHI, A., YAMASHITA, K., KIKUCHI, K., YONEYAMA, M. & HONDA, H. 2017. Amide proton transfer imaging of brain tumors using a self-corrected 3D fast spin-echo dixon method: Comparison With separate B(0) correction. *Magn Reson Med*, 77, 2272-2279.
- TOGAO, O., YOSHIURA, T., KEUPP, J., HIWATASHI, A., YAMASHITA, K., KIKUCHI, K., SUZUKI, Y., SUZUKI, S. O., IWAKI, T., HATA, N., MIZOGUCHI, M., YOSHIMOTO, K., SAGIYAMA, K., TAKAHASHI, M. & HONDA, H. 2014. Amide proton transfer imaging of adult diffuse gliomas: correlation with histopathological grades. *Neuro Oncol*, 16, 441-8.
- UNTERRAINER, M., FLEISCHMANN, D. F., VETTERMANN, F., RUF, V., KAISER, L., NELWAN, D., LINDNER, S., BRENDDEL, M., WENTER, V., STOCKLEIN, S., HERMS, J., MILENKOVIC, V. M., RUPPRECHT, R., TONN, J. C., BELKA, C., BARTENSTEIN, P., NIYAZI, M. & ALBERT, N. L. 2020. TSPO PET, tumour grading and molecular genetics in

- histologically verified glioma: a correlative (18)F-GE-180 PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 47, 1368-1380.
- VAN GRIETHUYSEN, J. J. M., FEDOROV, A., PARMAR, C., HOSNY, A., AUCOIN, N., NARAYAN, V., BEETS-TAN, R. G. H., FILLION-ROBIN, J. C., PIEPER, S. & AERTS, H. 2017. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res*, 77, e104-e107.
- VAN ZIJL, P. C. & YADAV, N. N. 2011. Chemical exchange saturation transfer (CEST): what is in a name and what isn't? *Magn Reson Med*, 65, 927-48.
- VAN ZIJL, P. C., ZHOU, J., MORI, N., PAYEN, J. F., WILSON, D. & MORI, S. 2003. Mechanism of magnetization transfer during on-resonance water saturation. A new approach to detect mobile proteins, peptides, and lipids. *Magn Reson Med*, 49, 440-9.
- WEINREB, J. C., RODBY, R. A., YEE, J., WANG, C. L., FINE, D., MCDONALD, R. J., PERAZELLA, M. A., DILLMAN, J. R. & DAVENPORT, M. S. 2021. Use of Intravenous Gadolinium-based Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology*, 298, 28-35.
- WELLER, M., VAN DEN BENT, M., PREUSSER, M., LE RHUN, E., TONN, J. C., MINNITI, G., BENDSZUS, M., BALANA, C., CHINOT, O., DIRVEN, L., FRENCH, P., HEGI, M. E., JAKOLA, A. S., PLATTEN, M., ROTH, P., RUDA, R., SHORT, S., SMITS, M., TAPHOORN, M. J. B., VON DEIMLING, A., WESTPHAL, M., SOFFIETTI, R., REIFENBERGER, G. & WICK, W. 2021. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*, 18, 170-186.
- WEN, P. Y. & PACKER, R. J. 2021. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications. *Neuro Oncol*, 23, 1215-1217.
- WEN, Z., HU, S., HUANG, F., WANG, X., GUO, L., QUAN, X., WANG, S. & ZHOU, J. 2010. MR imaging of high-grade brain tumors using endogenous protein and peptide-based contrast. *Neuroimage*, 51, 616-22.
- WU, B., WARNOCK, G., ZAISS, M., LIN, C., CHEN, M., ZHOU, Z., MU, L., NANZ, D., TUURA, R. & DELSO, G. 2016. An overview of CEST MRI for non-MR physicists. *EJNMMI Phys*, 3, 19.
- YAN, H., PARSONS, D. W., JIN, G., MCLENDON, R., RASHEED, B. A., YUAN, W., KOS, I., BATINIC-HABERLE, I., JONES, S., RIGGINS, G. J., FRIEDMAN, H., FRIEDMAN, A., REARDON, D., HERNDON, J., KINZLER, K. W., VELCULESCU, V. E., VOGELSTEIN, B. & BIGNER, D. D. 2009. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*, 360, 765-73.
- ZAISS, M. & BACHERT, P. 2013. Chemical exchange saturation transfer (CEST) and MR Z-spectroscopy in vivo: a review of theoretical approaches and methods. *Phys Med Biol*, 58, R221-69.
- ZAISS, M., HERZ, K., DESHMANE, A., KIM, M., GOLAY, X., LINDIG, T., BENDER, B., ERNEMANN, U. & SCHEFFLER, K. 2019. Possible artifacts in dynamic CEST MRI due to motion and field alterations. *J Magn Reson*, 298, 16-22.

- ZAISS, M., SCHMITT, B. & BACHERT, P. 2011. Quantitative separation of CEST effect from magnetization transfer and spillover effects by Lorentzian-line-fit analysis of z-spectra. *J Magn Reson*, 211, 149-55.
- ZAISS, M., SCHUPPERT, M., DESHMANE, A., HERZ, K., EHSES, P., FULLBIER, L., LINDIG, T., BENDER, B., ERNEMANN, U. & SCHEFFLER, K. 2018. Chemical exchange saturation transfer MRI contrast in the human brain at 9.4 T. *Neuroimage*, 179, 144-155.
- ZAISS, M., WINDSCHUH, J., PAECH, D., MEISSNER, J.-E., BURTH, S., SCHMITT, B., KICKINGEREDER, P., WIESTLER, B., WICK, W., BENDSZUS, M., SCHLEMMER, H.-P., LADD, M. E., BACHERT, P. & RADBRUCH, A. 2015. Relaxation-compensated CEST-MRI of the human brain at 7T: Unbiased insight into NOE and amide signal changes in human glioblastoma. *NeuroImage*, 112, 180-188.
- ZENG, K., BAKAS, S., SOTIRAS, A., AKBARI, H., ROZYCKI, M., RATHORE, S., PATI, S. & DAVATZIKOS, C. 2016. Segmentation of Gliomas in Pre-operative and Post-operative Multimodal Magnetic Resonance Imaging Volumes Based on a Hybrid Generative-Discriminative Framework. *Brainlesion*, 10154, 184-194.
- ZHANG, X. Y., WANG, F., JIN, T., XU, J., XIE, J., GOCHBERG, D. F., GORE, J. C. & ZU, Z. 2017a. MR imaging of a novel NOE-mediated magnetization transfer with water in rat brain at 9.4 T. *Magn Reson Med*, 78, 588-597.
- ZHANG, X. Y., WANG, F., LI, H., XU, J., GOCHBERG, D. F., GORE, J. C. & ZU, Z. 2017b. Accuracy in the quantification of chemical exchange saturation transfer (CEST) and relayed nuclear Overhauser enhancement (rNOE) saturation transfer effects. *NMR Biomed*, 30.
- ZHAO, X., WEN, Z., HUANG, F., LU, S., WANG, X., HU, S., ZU, D. & ZHOU, J. 2011. Saturation power dependence of amide proton transfer image contrasts in human brain tumors and strokes at 3 T. *Magn Reson Med*, 66, 1033-41.
- ZHOU, I. Y., LU, D., JI, Y., WU, L., WANG, E., CHEUNG, J. S., ZHANG, X. A. & SUN, P. Z. 2019a. Determination of multipool contributions to endogenous amide proton transfer effects in global ischemia with high spectral resolution in vivo chemical exchange saturation transfer MRI. *Magn Reson Med*, 81, 645-652.
- ZHOU, J., BLAKELEY, J. O., HUA, J., KIM, M., LATERRA, J., POMPER, M. G. & VAN ZIJL, P. C. 2008. Practical data acquisition method for human brain tumor amide proton transfer (APT) imaging. *Magn Reson Med*, 60, 842-9.
- ZHOU, J., HEO, H. Y., KNUTSSON, L., VAN ZIJL, P. C. M. & JIANG, S. 2019b. APT-weighted MRI: Techniques, current neuro applications, and challenging issues. *J Magn Reson Imaging*, 50, 347-364.
- ZHOU, J., HONG, X., ZHAO, X., GAO, J. H. & YUAN, J. 2013a. APT-weighted and NOE-weighted image contrasts in glioma with different RF saturation powers based on magnetization transfer ratio asymmetry analyses. *Magn Reson Med*, 70, 320-7.

- ZHOU, J., LAL, B., WILSON, D. A., LATERRA, J. & VAN ZIJL, P. C. 2003a. Amide proton transfer (APT) contrast for imaging of brain tumors. *Magn Reson Med*, 50, 1120-6.
- ZHOU, J., PAYEN, J. F., WILSON, D. A., TRAYSTMAN, R. J. & VAN ZIJL, P. C. 2003b. Using the amide proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI. *Nat Med*, 9, 1085-90.
- ZHOU, J., TRYGGESTAD, E., WEN, Z., LAL, B., ZHOU, T., GROSSMAN, R., WANG, S., YAN, K., FU, D. X., FORD, E., TYLER, B., BLAKELEY, J., LATERRA, J. & VAN ZIJL, P. C. 2011. Differentiation between glioma and radiation necrosis using molecular magnetic resonance imaging of endogenous proteins and peptides. *Nat Med*, 17, 130-4.
- ZHOU, J., ZAISS, M., KNUTSSON, L., SUN, P. Z., AHN, S. S., AIME, S., BACHERT, P., BLAKELEY, J. O., CAI, K., CHAPPELL, M. A., CHEN, M., GOCHBERG, D. F., GOERKE, S., HEO, H. Y., JIANG, S., JIN, T., KIM, S. G., LATERRA, J., PAECH, D., PAGEL, M. D., PARK, J. E., REDDY, R., SAKATA, A., SARTORETTI-SCHEFER, S., SHERRY, A. D., SMITH, S. A., STANISZ, G. J., SUNDGREN, P. C., TOGAO, O., VANDSBURGER, M., WEN, Z., WU, Y., ZHANG, Y., ZHU, W., ZU, Z. & VAN ZIJL, P. C. M. 2022. Review and consensus recommendations on clinical APT-weighted imaging approaches at 3T: Application to brain tumors. *Magn Reson Med*, 88, 546-574.
- ZHOU, J., ZHU, H., LIM, M., BLAIR, L., QUINONES-HINOJOSA, A., MESSINA, S. A., EBERHART, C. G., POMPER, M. G., LATERRA, J., BARKER, P. B., VAN ZIJL, P. C. & BLAKELEY, J. O. 2013b. Three-dimensional amide proton transfer MR imaging of gliomas: Initial experience and comparison with gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging*, 38, 1119-28.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Departments für Radiologie am Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Benjamin Bender durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Benjamin Bender, Oberarzt Neuroradiologie, Bereichsleitung MRT.

Die automatische Segmentierung mit dem BraTS Toolkit erfolgte durch Dr. Florian Kofler, TUM School of Computation, Information and Technology.

Die Registrierung und Transformation der CEST-Daten erfolgte durch Dr. Anagha Deshmane, Wissenschaftlerin in der Neuroradiologie des UKT.

Die manuelle Segmentierung, Datenerhebung und Auswertung der Daten erfolgte durch mich mit Unterstützung durch Prof. Dr. Benjamin Bender.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch Prof. Dr. Benjamin Bender.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Benjamin Bender verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

8 Danksagung

Mein erster und ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Benjamin Bender. Bei ihm möchte ich mich für die Überlassung des Themas und insbesondere für die ausgezeichnete jahrelange Betreuung und hervorragende Unterstützung bedanken. Für den stets zur Verfügung stehenden fachlichen Rat, die zahlreichen konstruktiven Besprechungen und den fortwährend intensiven persönlichen Einsatz bedanke ich mich herzlich.

Überdies gilt mein Dank Herrn Dr. Florian Kofler für das Bereitstellen des BraTS Toolkits und die Durchführung der automatisierten Segmentierung.

Zudem möchte ich mich bei Frau Dr. Anagha Deshmane für die Registrierung und Transformation der CEST-Daten und die engagierte und kompetente fachliche Beratung bezüglich der Physik und Technologie hinter der CEST-MRT bedanken.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern, auf deren unablässige Unterstützung ich mich zu jeder Zeit verlassen konnte.

Abschließend möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen beiden Kindern Georg und Luise und meiner Lebensgefährtin Inga Pinger bedanken. Ihr habt mir für dieser Arbeit immerzu neue Kraft, Ausdauer und den notwendigen Freiraum gegeben. Mein Dank gebührt Inga Pinger des Weiteren für ihr außerordentliches Verständnis und ihre unermüdliche Hilfsbereitschaft, welche sie mir jederzeit entgegengebracht hat.

