

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Prof. Dr. Dr. Walter A. Wohlgemuth

DWI und histologische Parameter von Meningeomen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr.med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Sebastian Gottschling

geboren am 11.09.1990 in Dresden

Betreuer: Prof. Dr. med. habil. Alexey Surov

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. A. Surov, Leipzig
2. Priv.-Doz. Dr. med. A. Bach
3. Prof. Dr. med. K.-T. Hoffmann, Leipzig

05.09.2017

15.10.2018

Referat

Zielstellung: Das Ziel dieser Arbeit war die Analyse der Eigenschaften von Meningeomen in der diffusionsgewichteten Bildgebung und deren Vergleich zu histopathologischen Parametern wie Tumorgrad, histologischen Subtyp, Zellzahl und Proliferationsindex.

Material und Methoden: Es wurden 49 Meningeome analysiert. Die DWI erfolgte mittels multi-slice single-shot echo-planarer Bildsequenz. Um die Grenzen der Meningeome wurde eine polygonale region of interest (ROI) in der ADC map für ADC_{min} und mean gezeichnet.

Weiterhin erfolgte für jeden Tumor die Berechnung eines normalisierten ADC-Wertes (NADC) als Verhältnis ADC Meningeom/ADC weiße Substanz.

Alle analysierten Meningeome wurden chirurgisch reseziert und histopathologisch untersucht. Der Abschätzung des Tumorproliferationsindex erfolgte anhand von Ki-67-Antigen gefärbten Präparaten. Die Zelldichte wurde für jeden Tumor als durchschnittliche Zellzahl von 5 Hauptgesichtsfeldern (high-power field, HPF) berechnet. Die so gewonnenen Daten wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik ausgewertet. Die Analysen der ADC/NADC Werte wurden mittels eines zweiseitigen T-Tests gemacht.

Ergebnisse: Die Spannweite der ADC_{mean} Werte reichte von 0,71 bis $1,78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$. In Grad I Meningeomen war der mittlere ADC_{mean} Wert höher im Vergleich zu Grad II/III Tumoren ($0,96$ vs. $0,80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$; $p=0,006$). Der mittlere NADC-Wert betrug $1,23 \pm 0,26$. Grad II/III Meningeome zeigten niedrigere NADC-Werte im Vergleich zu Grad I Tumoren ($1,05$ vs. $1,26$; $p=0,015$). Die mittlere Zellzahl lag bei $1158,20 \pm 333,74$. Der mittlere Proliferationsindex war $4,78 \pm 5,08\%$.

Ki-67 war negativ korreliert mit ADC_{mean} ($r=-0,61$; $p=0,001$) und NADC ($r=-0,6$; $p=0,001$).

Die Zellzahl war negativ korreliert mit ADC_{min} ($r=-0,44$; $p=0,002$).

Schlussfolgerung: Meningeome des Grades II/III zeigten signifikant niedrigere ADC_{mean}/NADC-Werte als solche mit Grad I. ADC_{mean} und NADC-Werte korrelierten negativ mit dem Tumorproliferationsindex. Die Zellzahl korrelierte negativ mit ADC_{min}.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Meningeome: historische Aspekte, Epidemiologie und klinische Symptomatik	1
1.1.1.	Histologische Parameter	2
1.2.	Magnetresonanztomografie	3
1.2.1.	Diffusionsbildgebung.....	6
1.3.	Zusammenhänge zwischen DWI und Histopathologie.....	7
2.	Zielstellung	9
3.	Material und Methodik	10
3.1.	Patienten und Bildgebung.....	10
3.2.	Histopathologische Analyse	12
3.3.	Statistische Analyse.....	13
4.	Ergebnisse	14
4.1.	Patientenkollektiv	14
4.2.	Verhältnis zwischen ADC/NADC und dem histologischen Subtyp bzw. WHO Grad	14
4.3.	Verhältnis von ADC/NADC zur Zellzahl.....	20
4.4.	Verhältnis von ADC/NADC zu Ki-67	26
5.	Diskussion.....	30
5.1.	Untersuchungskollektiv.....	30
5.2.	Bedeutung der DWI bei Meningeomen	30
5.2.1.	zur Einschätzung der Malignität bzw. histologischen Subtyp	32
5.2.2.	zur Einschätzung der Zellzahl	33
5.2.3.	zur Einschätzung des Proliferationsindex	33
5.3.	Ergebnisse in Bezug zu Studien bezüglich anderer Tumorentitäten.....	33
5.4.	Stärken und Schwächen der Arbeit.....	37
5.5.	Ausblick	37
6.	Zusammenfassung.....	39

Literaturverzeichnis.....	40
Thesen	49
Selbständigkeitserklärung	
Erklärung über frühere Promotionsversuche	
Danksagung	

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Bzw. – beziehungsweise

Ggf. – gegebenenfalls

o.g. – oben genannt (-e, -er, -en, -em)

ADC – Apparent Diffusion Coefficient

NADC – Normalized Apparent Diffusion Coefficient

DWI – Diffusion Weighted Imaging

MRT – Magnetresonanztomograf (-ie)

UKW – Ultrakurzwelle

HF – Hochfrequenz

s.g. – so genannte

WHO – World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1. Einleitung

1.1. Meningeome: historische Aspekte, Epidemiologie und klinische Symptomatik

Meningeome sind meist gutartige Tumoren, die aus den Hirn- und Rückenmarkshäuten hervorgehen. Die erste Beschreibung eines Meningeoms geht auf Felix Plater im Jahre 1614 zurück, welcher ein solches im Rahmen einer Autopsie beschrieb (al-Rodhan und Laws, 1990). 1774 erschien eine erste Abhandlung speziell über Meningeome von Antoine Louis (Louis, 1774). Rudolf Virchow ordnete die Meningeome 1847 den Psammomen zu, nach seiner Klassifikation der Tumore in Psammome, Sarkome und Endotheliome. Der Begriff Meningeom wurde erstmal 1922 von Harvey Cushing genutzt (Cushing, 1922) welcher, außerdem neben Eisenhardt, Bailey und Bucy die noch heute übliche Einteilung der Meningeome nach histologischen Merkmalen begründete (Cushing und Eisenhardt, 1938; Bailey und Bucy, 1931).

Zur Häufigkeit von Meningeomen unter den intrakraniellen Tumoren existieren in der Literatur unterschiedliche Angaben. Diese schwanken bei klinischen Studien zwischen 13,4% und 27,3% (Cushing und Eisenhardt, 1938; Zimmermann, 1969), in einer populationsbezogenen Studie von Percy et al. wird sogar eine Rate von 38% angegeben (Percy et al., 1972). Eine aktuellere populationsbezogene Studie zur Häufigkeit von Meningeomen welche von 1980 bis 1985 im kanadischen Manitoba durchgeführt wurde ergab einen Anteil von 22% an allen intrakraniellen Neoplasien. Meningeome sind demnach nach den Gliomen die zweithäufigste intrakranielle Tumorentität. Die Inzidenz wurde in letztgenannter Studie mit 1,5/100.000 für Männer und 3,1/100.000 für Frauen angegeben. Hier zeigt sich also eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts von ca. 2:1, wohingegen intrakranielle Tumore insgesamt eher bei Männern auftreten (Sutherland et al., 1987). Auch andere Studien von Preston-Martin und Kurland kamen auf ähnliche Ergebnisse (Kurland et al., 1982; Preston-Martin et al., 1989). Die Prävalenz steigt mit dem Alter und erreicht ihren Höhepunkt bei Männern im siebten Lebensjahrzehnt mit ca. 6/100.000 und bei Frauen im achten Lebensjahrzehnt mit ca. 7,5/100.000 (Bondy und Ligon, 1996; Haddad und Al-Mefty, 1996).

Da sie oft sehr langsam wachsen und dabei keine Symptome verursachen, werden viele Meningeome als Zufallsbefund entdeckt. Abhängig von der Größe und Lokalisation können im Verlauf Hirndruckzeichen wie Kopfschmerzen, Gangunsicherheit, Übelkeit oder andere Beschwerden wie epileptische Anfälle oder Lähmungen und vieles weiteres auftreten.

Der einzige gesicherte prädisponierende Faktor für das Auftreten von Meningeomen ist die Exposition des Schädels mit ionisierender Strahlung insbesondere in der Kindheit. Weiterhin

werden Schädel-Hirn-Traumata als ein anderer möglicher Risikofaktor von einigen Studien diskutiert (Cushing und Eisenhardt, 1938; Zülch, 1970). Gehäuft treten Meningeome außerdem bei der autosomal dominant vererbten Neurofibromatose Typ II auf. Da sich bei der Mehrzahl der Meningeome histologisch Progesteron und/oder Östradiolrezeptoren finden, wird auch eine hormonelle Komponente in der Pathogenese diskutiert. Dies würde auch das häufigere Auftreten bei Frauen erklären sowie die gleichmäßige Geschlechtsverteilung bei Kindern und Jugendlichen bis zum 20. Lebensjahr (Deen et al., 1982). Allerdings ließ sich diese Geschlechtspräferenz nur bei Grad I Meningeomen finden, bei Grad II bzw. III fand sich ein praktisch ausgeglichenes Verhältnis zwischen den Geschlechtern von 1:0,9 (männlich:weiblich) (Mahmood et al., 1993).

Aufgrund ihres meist benignen Verhaltens werden sie insbesondere als symptomloser Zufallsbefund nicht obligat chirurgisch reseziert und in manchen Fällen nicht einmal im Verlauf kontrolliert. Aktuell gibt es ohne chirurgische Resektion und histopathologische Aufarbeitung keine sichere Möglichkeit das Verhalten bzw. die Malignität eines Meningeoms vorherzusagen, solange es nicht eindeutig infiltrierend wächst oder bereits metastasiert ist.

1.1.1. Histologische Parameter

Die eingangs erwähnte Einteilung der Meningeome nach histologischen Merkmalen von Bailey und Bucy wurde in der Folgezeit mehrfach überarbeitet. Die aktuelle Einteilung gemäß der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2016 unterscheidet folgende 15 Subtypen (Louis et al. 2016):

Tabelle 1 Subtypen des Meningeoms nach WHO-Klassifikation 2016

Grad I	Meningothelial
	Fibrös (fibroblastisch)
	Transitionell (gemischt)
	Psammomatös
	Angiomatös
	Mikrozystisch
	Sekretorisch
	Lymphoplasmozyten-reich
	Metaplastisch
Grad II	Chordoid
	Klarzellig
	Atypisch

Grad III	Papillär
	Rhabdoid
	Anaplastisch (maligne)

Zur Einteilung werden auch allgemeine Parameter wie die Tumorzellularität sowie der Proliferationsindex bestimmt. Mit dem Tumorgrad steigt die Anzahl an Mitosen sowie die Zellzahl, wohingegen der Grad der Differenzierung abnimmt. Da Meningeome insgesamt langsam wachsende Tumore darstellen mit niedriger Teilungsrate wird bei ihnen insbesondere eine hohe Teilungsrate als Zeichen eines aggressiveren Tumors angesehen.

In einer retrospektiven Analyse von Mahmood et al. von 1993 waren von 319 Meningeomen 294 bzw. 92% benigne, also Grad I, 20 bzw. 6,3% atypisch, Grad II und nur 5 bzw. 1,7% maligne, Grad III (Mahmood et al. 1993). Hierbei muss einschränkend erwähnt werden, dass nur operierte Meningeome untersucht wurden und aufgrund dessen wahrscheinlich der Anteil an Grad II bzw. III Meningeomen noch überschätzt wird, da viele Grad I Meningeome gar nicht operiert werden.

1.2. Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie ist ein bildgebendes Verfahren, welches ohne ionisierende Strahlung auskommt. Die Grundlage für die MRT, die so genannte magnetische Kernresonanz, wurde in den späten 40er Jahren unabhängig voneinander von Felix Bloch und Edward Purcell nachgewiesen, hierfür erhielten beide gemeinsam im Jahr 1952 den Physiknobelpreis. Die ersten Anwendungen dieser neuen Methode erfolgten in der Chemie und der Physik. Eine erste Abbildung von Lebewesen mithilfe des weiterentwickelten Verfahrens gelang Paul Lauterbur 1974, als dieser eine lebende Maus zweidimensional abbildete. Die erste Untersuchung am Menschen konnte 1977 von Peter Mansfield durchgeführt werden. Dafür wurde beiden gemeinsam im Jahr 2003 der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin verliehen. Der klinische Einsatz von Kernspintomographen erfolgt seit Anfang der 80er Jahre und hat sich inzwischen als Teil der Routinediagnostik in der Medizin etabliert.

Für die MRT genutzt wird der Kernspin, also der Drehimpuls eines Atomkerns um seinen Schwerpunkt, des Wasserstoffatomkerns (Reiser und Semmler, 2002). Wasserstoffatomkerne bestehen zu 99,99% aus nur einem einzigen Proton, welches aufgrund der durch den Kernspin verursachten intrinsischen Rotation ein magnetisches Dipolmoment erhält. Diese magnetischen Momente sind ohne ein starkes äußeres Magnetfeld ungeordnet und zufällig verteilt, sodass in ihrer Gesamtheit nach außen hin kein gerichtetes Magnetfeld resultiert.

Wird nun jedoch ein ausreichend starkes äußeres Magnetfeld (B_0) angelegt, richten sich die Spinachsen der Wasserstoffkerne parallel oder antiparallel dazu aus. Dabei überwiegt die parallele Ausrichtung zu einem kleinen Teil im Verhältnis von ca. 1.000.007:1.000.000 (bei 1 Tesla), da sie energetisch etwas günstiger ist (Pabst, 2013). Aufgrund der großen Anzahl von Wasserstoffatomkernen im Körper reicht dieser geringe Unterschied jedoch aus. Allerdings erfolgt die Ausrichtung der Wasserstoffatomkerne an dem äußeren Magnetfeld nicht komplett, in sehr kleinem Winkel präzedieren sie um diese Achse in hoher Frequenz. Diese Frequenz wird als Larmorfrequenz bezeichnet und berechnet sich

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0$$

wobei ω_0 die Larmorfrequenz darstellt, γ die gyromagnetische Konstante (für Wasserstoffkerne 42,576 MHz/T) und B_0 die Stärke des äußeren Feldes. Bei üblichen Feldstärken von 1-3 Tesla (im Forschungsbereich für Menschen bis 9,4 Tesla, für Kleintiere bis 21 Tesla) ergibt sich somit eine Frequenz im UKW-Bereich.

Insgesamt ergibt sich aus der Gesamtheit aller Spins eine makroskopische Kernmagnetisierungsachse M welche im Ruhezustand parallel zum äußeren Magnetfeld B_0 ausgerichtet ist. Durch einen kurzzeitigen elektromagnetischen Hochfrequenzimpuls welcher senkrecht zu B_0 ausgerichtet ist, wird dieses Gleichgewicht gestört und die Kernmagnetisierungsachse entspricht nicht mehr der Magnetisierungsachse von B_0 . Der Hochfrequenzimpuls sollte dabei optimalerweise der Larmorfrequenz entsprechen um Resonanzeffekte nutzen zu können. Durch diese Auslenkung von M weg von der Hauptmagnetisierungsachse nimmt die Longitudinalmagnetisierung M_z ab und eine zusätzliche Quermagnetisierung M_{xy} kommt hinzu.

Anschließend an den Hochfrequenzimpuls wird die durch diesen zugeführte Energie als elektromagnetische Welle wieder abgegeben während die Spins der Wasserstoffatomkerne sich wieder dem Gleichgewichtszustand mit paralleler Ausrichtung an B_0 annähern, auch relaxieren genannt. Diese abgegebene Energie, die so genannte Magnetresonanz, kann mit entsprechenden Empfangsspulen detektiert werden. Durch die Relaxation bildet sich die Quermagnetisierung M_{xy} zurück und die Longitudinalmagnetisierung M_z wird wiederhergestellt. Die Zeit, die vergeht bis die 63% der Longitudinalmagnetisierung wieder erreicht werden, wird als Längsrelaxationszeit T_1 bezeichnet. Typische T_1 -Zeiten in lebendem Gewebe betragen zwischen 100 und 2000 ms. Als Querrelaxationszeit T_2 wird die Zeit bezeichnet, in der die Quermagnetisierung auf 37% ihres Ausgangswertes nach Anlegen des Hochfrequenzimpulses abgefallen ist. Diese beträgt in der Regel zwischen 10 und 1000 ms.

Beide Zeiten sind jeweils abhängig von der molekularen Umgebung der Wasserstoffatomkerne, also ob sie zum Beispiel in großen Molekülen wie Kohlenwasserstoffen gebunden sind oder in kleinen wie Wasser. Aufgrund dieser Abhängigkeit der T1 bzw. T2 Zeit vom untersuchten Gewebe kann es keine reinen T1 oder T2 Bilder geben, da im menschlichen Körper immer mehrere Gewebe nebeneinander vorkommen und daher nur näherungsweise eine Aufnahmezeit gewählt werden kann, in der der eine oder andere Effekt überwiegt. Daher spricht man auch von T1- bzw. T2-gewichteten Aufnahmen. Beispielsweise gibt Fett in T1-gewichteten Aufnahmen ein stärkeres Signal ab (es erscheint im Bild hell) als Wasser (im Bild dunkel dargestellt). In T2-gewichteten Aufnahmen ist das Signal von Wasser stärker als das von Fett, welches jedoch auch hier nicht ganz dunkel wird. Zur Ortskodierung der gewonnenen Signale werden in allen 3 Raumdimensionen Gradientenfelder, also abgestufte Magnetfelder, eingesetzt. Der Schichtselektionsgradient verläuft parallel zum Magnetfeld B_0 und verändert die Magnetfeldstärke so, dass nur eine bestimmte Schicht eine Larmorfrequenz entsprechend des Hochfrequenzimpulses besitzt und somit nur Kernspins in dieser Schicht dadurch maximal angeregt werden. Durch den Phasenkodiergradienten in X-Richtung zu B_0 wird eine kontrollierte Dephasierung der Kernspins erreicht, wodurch jede Bildzeile eine andere Phase der Präzessionsbewegung aufweist. Der Auslesegradient in Y-Richtung wird während der Datenerfassung zugeschaltet und beeinflusst die Kernspins in dergestalt, dass die Energieabgabe wiederum in unterschiedlichen Frequenzen entsprechend der jeweiligen Larmorfrequenz erfolgt. Durch diese 3 Gradienten können anschließend durch die Kombination aus Frequenz, Phase und Amplitude des gemessenen Signals Rückschlüsse auf die Protonendichte und ihre jeweilige Umgebung an einem bestimmten Ort gezogen werden. Über eine computergestützte Nachbearbeitung entsteht mittels einer von Richard Ernst, er erhielt hierfür 1991 den Nobelpreis für Chemie, für die MRT angepassten Fouriertransformation schließlich das MR-Bild. Die genaue Abfolge der Hochfrequenzimpulse und Gradientenschaltungen wird je nach Fragestellung angepasst und wird in so genannten Sequenzen zusammengefasst.

Der Vorteil der MRT-Bildgebung ist neben der Strahlungsfreiheit der hohe native Weichteilkontrast, welcher mit Kontrastmittel noch einmal gesteigert werden kann, im Vergleich zu Röntgenkontrastmittel ist dieses auch noch besser verträglich. Dem gegenüber steht eine, im Vergleich zu dem anderen Verfahren der Schnittbildgebung, dem CT, eine deutlich längere Untersuchungszeit sowie eine geringere Verfügbarkeit. Insgesamt hat sich die MRT inzwischen aber als Standard in der Diagnostik von Tumoren, insbesondere des ZNS, etabliert.

1.2.1. Diffusionsbildgebung

Die Diffusionsbildgebung beruht grundsätzlich auf den gleichen physikalischen Grundprinzipien wie eine normale Magnetresonanztomografie. Die Grundlagen hierfür wurden bereits 1954 von Carr und Purcell beschrieben (Carr und Purcell, 1954). Erstmals am menschlichen Gehirn angewandt wurde sie jedoch erst 1986 durch Le Bihan (Le Bihan et al. 1986). Zusätzlich wird hier allerdings nach der Einstrahlung des HF-Signals ein Gradientenfeld zugeschaltet, welches die Feldstärke und damit einhergehend die Larmor-Frequenz entlang seiner Ausrichtung variiert, damit die Protonen außer Phase bringt und schlussendlich die in der Messspule induzierte Spannung eliminiert. Nach einem erneuten HF-Signal mit um 180° gedrehter Phase, wird die Drehrichtung der Kerne umgekehrt und noch einmal das gleiche Gradientenfeld angelegt. Dabei werden die Kerne aufgrund der umgekehrten Drehrichtung und damit der Aufhebung der ursprünglichen Gradientenmagnetisierung wieder in Phase gebracht. Bei Diffusion der so angeregten Wasserstoffatome, insbesondere entlang des Gradientenfeldes, befinden sich diese zu dem Zeitpunkt, wenn das Gradientenfeld zum zweiten Mal eingeschaltet wird, allerdings nicht mehr an der gleichen Position wie beim ersten Mal und werden somit nicht wieder exakt in Phase gebracht. Dadurch bedingt verringert sich das Signal und über die Größe des Signalverlustes lässt sich eine quantitative Aussage über die Diffusion in der Gradientenrichtung treffen. Da im Gehirn multiple Diffusionsbarrieren vorliegen, die Diffusion aber nur in Gradientenrichtung und auch nicht über unendliche Zeit gemessen wird spricht man von einem „scheinbaren“ Diffusionskoeffizienten, dem apparent diffusion coefficient (ADC). Dieser ADC wird für jedes Voxel berechnet und auf einer ADC-Karte dargestellt.

Gemessen wird also die Selbstdiffusion des Wassers, die s.g. Brownsche Molekularbewegung, welche aufgrund der thermischen Energie im Wasser ständig erfolgt. Zelluläre Bestandteile behindern dabei diese Molekularbewegung und führen zu einer verminderten Selbstdiffusion, allerdings nur, wenn die betrachteten Wassermoleküle in der Zwischenzeit zwischen dem Anlegen der Gradientenfelder auch wirklich darauf treffen. Daraus folgt, dass bei genügend kurzer Diffusionszeit (Zeit zwischen dem Anlegen der Gradientenfelder) scheinbar eine freie Diffusion erfolgt. Da aber vor allem das Ziel ist, Unterschiede im Gewebe darzustellen und die Größenordnung der für Gewebe passenden Diffusionszeiten bekannt sind und entsprechend gewählt werden, können diese Einschränkungen der Diffusionsbildgebung weitestgehend ignoriert werden.

Gemeinsam mit der Stärke des Gradientenfeldes, welches die Signalintensität ebenso beeinflusst, wird die Diffusionszeit im s.g. b-Wert (Einheit s/mm^2) zusammengefasst. Dieser liegt üblicherweise zwischen 0 und 1000, kann aber auch 4000 oder mehr betragen.

Klinisch wird die DWI insbesondere in der Schlaganfalldiagnostik eingesetzt, wo sie bereits seit Anfang der 90er Jahre erfolgreich genutzt wird (Warach et al., 1992). Bei Ischämien fällt die Diffusion im betroffenen Gewebe bereits sehr früh ab (Moseley et al., 1990), auch wenn noch nicht exakt geklärt ist aus welchen Gründen. Mögliche Ursachen sind Änderungen der Membranpermeabilität und eine Änderung des Verhältnisses von extrazellulärem zu intrazellulärem Raum in Richtung einer Zunahme des intrazellulären welcher jedoch seinerseits eine deutlich eingeschränkte Diffusivität im Vergleich zur extrazellulären Raum aufweist (Le Bihan et al. 2001). Diese frühen Änderungen in der DWI ermöglichen insgesamt eine Schlaganfallerkennung in wesentlich früheren Stadien als das mit einer Computertomographie oder T1-/T2-Sequenzen möglich ist und damit eine raschere Therapie.

Die Verschiebung des Verhältnisses von extrazellulärem hin zu intrazellulärem Raum und damit die Einschränkung der Diffusion im Vergleich zu normalem Gewebe kann auch in Tumoren aufgrund der deutlich erhöhten Zellzahl beobachtet werden. Dadurch eignet sich die DWI prinzipiell auch zur Untersuchung von Tumoren.

1.3. Zusammenhänge zwischen DWI und Histopathologie

Diffusionsgewichtete Bildgebung (Diffusion weighted imaging, DWI) wurde in mehreren Studien als nützliche Methode zur Charakterisierung verschiedener Läsionen beschrieben. Sie gibt zusätzliche Informationen zur Mikrostruktur des Gewebes (Wang et al., 2001; Eida et al., 2007; Schnapauff et al., 2009; Sasaki et al. 2011; Subhawong et al., 2013; Driessen et al. 2014). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass mittels DWI in bestimmten Fällen zwischen malignen und benignen Tumoren unterschieden werden kann (Wang et al., 2001; Eida et al., 2007; Sasaki et al., 2011). Wie früher bereits berichtet, zeigen maligne Tumoren einen niedrigeren scheinbaren Diffusionskoeffizienten (Apparent diffusion coefficient, ADC) im Vergleich zur benignen Läsionen (Wang et al., 2001; Subhawong et al., 2013). Zusätzlich, wie vorangegangene Arbeiten bereits dargestellt haben, deuten ADC-Werte unter $1,00 \times 10^{-3} mm^2s^{-1}$ auf Malignität hin (Wang et al., 2001).

Trotz alledem können, der Literatur zufolge, auch einige benigne Läsionen sehr niedrige ADC Werte aufweisen und damit Malignität nachahmen (Ikeda et al., 2004; Thariat et al., 2009; Surov et al., 2015). Zum Beispiel variieren die ADC Werte einer adenoiden Hypertrophie des

Nasopharynx von $0,36$ bis $0,84 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ mit einem Median von $0,59 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ (Surov et al., 2015).

In früheren Arbeiten wurde berichtet, dass die ADC-Werte mit den Zellzahlen der untersuchten Läsionen korrelierten (Schnapauff et al., 2009; Thiriart et al., 2009; Driessen et al., 2014). Zum Beispiel berichtet Driessen et al., dass der ADC-Wert signifikant aber schwach invers korreliert ist mit der Zelldichte ($r=-0,57$; $p=0,02$) in Larynx- und Hypolarynxkarzinomen (Driessen et al., 2014). Zusätzlich identifizierten Schnapauff et al. eine lineare Beziehung zwischen der Tumorzellularität und ADC-Werten in Weichgewebssarkomen mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von $-0,88$ (Schnapauff et al., 2009). Ähnliche Resultate wurden für Prostata- und Nierenkarzinome berichtet (Gibbs et al., 2009; Goyal et al., 2012). Auf der anderen Seite fanden Wu et al. keine Korrelation zwischen den ADC Werten und der Gewebszellularität bei Patienten mit diffusen B-Zell-Lymphomen und follikulären Lymphomen (Wu et al., 2013). Zusätzlich, unter Bezugnahme einer weiteren Arbeit, korrelierte der ADC Wert für Mammakarzinome signifikant mit dem histologischen Typ allerdings nicht mit der Tumorzellularität (Yoshikawa et al., 2008).

Es existieren bereits mehrere Arbeiten in welchen die Eigenschaften von Meningeomen in der DWI beschrieben werden, allerdings sind diese Daten inkonsistent. Während manche Autoren eine Beziehung zwischen ADC und den histologischen Parametern von Meningeomen feststellten (Hakyemez et al., 2006; Nagar et al., 2008; Tang et al., 2014), konnten das andere nicht (Pavlista et al., 2008; Sanverdi et al., 2012).

2. Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, einen passenden Parameter in der Diffusionswichtung ausfindig zu machen, anhand dessen die histopathologischen Eigenschaften sicher vorhergesagt werden können. Dafür wurden retrospektiv die vorhandenen DWI-Daten der Patienten ausgewertet, ADC_{min} und ADC_{mean} bestimmt und jeweils mit den aus den entsprechenden Präparaten neu erhobenen histopathologischen Parametern Tumorgrad, histologischer Subtyp, Proliferationsindex und Zellzahl korreliert.

In der Studie sollte folgenden Fragen nachgegangen werden:

- (1) Gibt es signifikante Korrelationen zwischen ADC und dem Tumorgrad?
- (2) Unterscheidet sich der ADC je nach histologischem Subtyp?
- (3) Lässt sich ein Zusammenhang zwischen ADC und dem Proliferationsindex oder der Zellzahl herstellen?
- (4) Unterscheidet sich einer der o.g. Zusammenhänge je nach histologischem Subtyp oder Tumorgrad?
- (5) Können aus den gefundenen Korrelationen klinisch relevante Schlüsse gezogen werden, die eine chirurgische Resektion bzw. histopathologische Untersuchung ggf. überflüssig/erforderlich machen?

3. Material und Methodik

3.1. Patienten und Bildgebung

Für die Studie wurde die Bildgebung aller Meningeome, welche in der Zeit von 2006 bis 2013 am Uniklinikum Halle reseziert wurden, retrospektiv analysiert. Eingeschlossen wurden nur Tumore, welche eine MR-Bildgebung mit DWI erhalten haben und bei denen dabei eine gute Bildqualität erreicht wurde. Dementsprechend wurden Tumore unter 10mm Durchmesser, kalzifizierte Meningeome und Tumore mit stark artefaktbehafteten DWI/ADC maps von der Studie ausgeschlossen.

Bei allen Patienten wurde das MRT des Kopfes an einem 1,5 T Gerät durchgeführt (Magnetom Vision Sonata Upgrade, Siemens, Erlangen, Deutschland). Das Bildprotokoll umfasste axiale T2-gewichtete fettsupprimierte short-tau-inversion-recovery Sequenzen und axiale T1-gewichtete Spinecho Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe (Gadopentat-Dimeglumin, Magnevist®, Bayer Schering Pharma, Leverkusen, Deutschland). Die DWI wurde mittels multi-slice single-shot echo-planarer Bildsequenz (TR/TE: 5900/96 ms; FOV: 250 x 250 mm; Schichtdicke: 5 mm; Akquisitionsmatrix 128 x 128) erstellt, mit b Werten von 0, 500 und 1000 s/mm². Die ADC maps wurden mithilfe der implementierten Software generiert. Verwendet wurden ausschließlich ADC maps mit einem b-Wert von 1000 s/mm². Zur Bestimmung der ADC-Werte wurde die Schicht mit dem größten Tumordurchmesser gewählt. In dieser Schicht wurde eine größtmögliche, polygonale region of interest (ROI) in die ADC maps um die Ränder der Läsionen eingezeichnet ohne partielle Volumen Effekte zu riskieren. Dies erfolgte jeweils in den ADC_{mean} sowie den ADC_{min} maps. Beim einzeichnen der ROIs wurde darauf geachtet, zystische oder nekrotische Anteile sowie große Tumorgefäße zu vermeiden. Die so gewonnenen ADC_{mean} Werte ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$) wurden wie folgt kategorisiert: niedrig: <0,85; mittel: zwischen 0,85 und 1,00; hoch: >1,00.

Zusätzlich wurden ROIs in die normale weiße Substanz der kontralateralen Hemisphäre gezeichnet (ADC_{mean} weiße Substanz). Die normalisierte ADC (NADC) wurde für jeden Fall als Verhältnis von ADC_{mean} Meningeom/ADC_{mean} weiße Substanz berechnet.

Alle Bilder wurden retrospektiv von einem Radiologen analysiert (A.S., 11 Jahre radiologische Erfahrung).

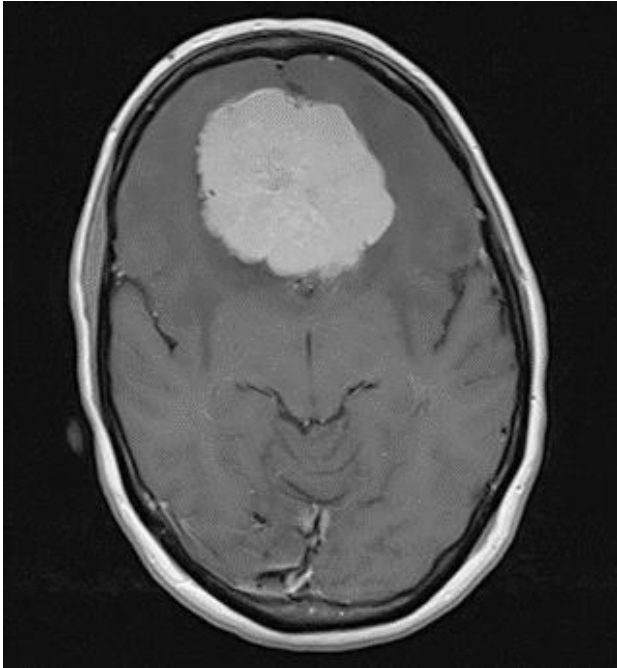


Abbildung 1 Kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Aufnahme eines Grad I Meningeoms mit homogener Kontrastmittelaufnahme

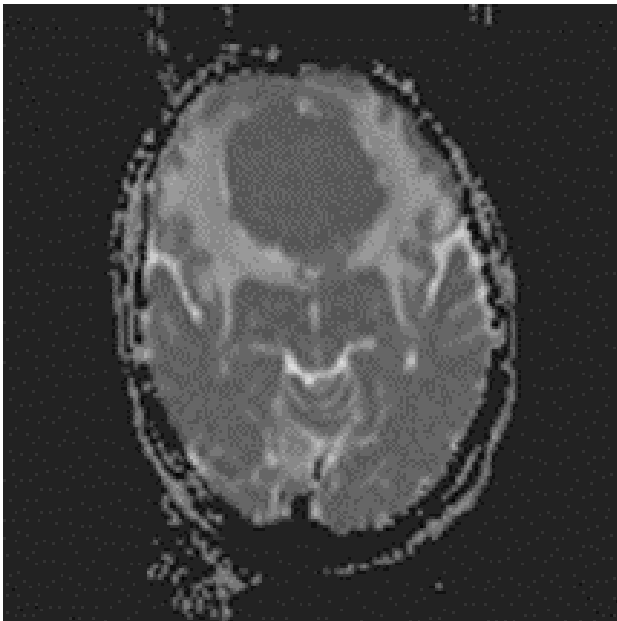


Abbildung 2 ADC map desselben Meningeoms.

Der ADC_{mean} Wert des Meningeoms beträgt $0,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$; ADC_{min} $0,54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$. Der ADC_{mean} Wert der normalen weißen Substanz der kontralateralen Hemisphäre beträgt $0,68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, das ergibt einen NADC-Wert von 1,16.

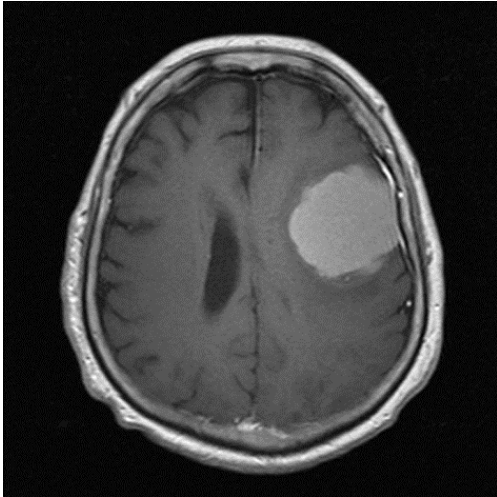


Abbildung 3 Kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Aufnahme eines Grad II Meningeoms mit homogener Kontrastmittelaufnahme

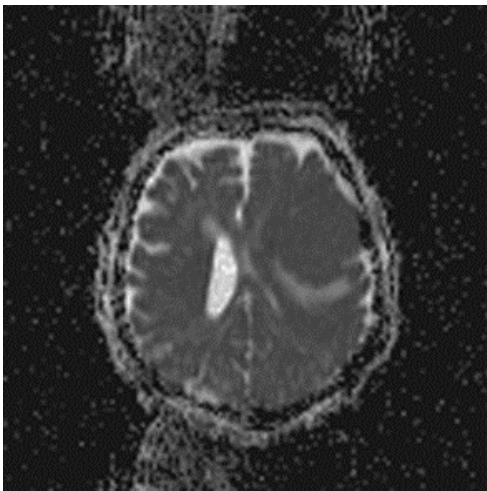


Abbildung 4 ADC map desselben Meningeoms.

Der ADC_{mean} Wert des Meningeoms beträgt $0,83 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$; ADC_{min} $0,72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ Der ADC_{mean} Wert der normalen weißen Substanz der kontralateralen Hemisphäre beträgt $0,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, das ergibt einen NADC-Wert von 1,05.

3.2. Histopathologische Analyse

Alle 49 Meningeome wurden chirurgisch reseziert und histopathologisch untersucht. Die Einteilung in die Tumorgrade erfolgte entsprechend der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2007 (Louis et al., 2007), diese ist in Bezug auf Meningeome unverändert zur aktuellen von 2016 (Louis et al., 2016).

In jedem Fall wurde der Tumorproliferationsindex mittels Ki-67 Antigen gefärbten Präparaten abgeschätzt. Hierzu wurden MIB-1 monoklonale Antikörper (DakoCytomation, Dänemark) verwendet, wie schon zuvor in anderen Studien (Roser et al., 2004; Yue et al., 2009). Anschließend wurde die Region mit der höchsten Dichte an positiven Nuclei ausgewählt.

Die Zelldichte wurde für jeden Fall als durchschnittliche Zellzahl pro fünf Hauptgesichtsfelder (400fache Vergrößerung) berechnet. Alle Schnitte wurden mittels eines Untersuchungsmikroskops Jenalumar mit der Kamera Diagnostic instruments 4.2 untersucht.

3.3. Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde das SPSS Statistik-Softwarepaket verwendet (SPSS 17.0, SPSS Inc., Chicago IL, USA). Alle gemessenen Werte waren nach dem Kolmogorov-Smirnov Test nicht normal verteilt. Kategorische Variablen wurden als Prozentwerte ausgedrückt. Die Analysen der ADC und NADC Werte erfolgte mittels eines zweiseitigen Mann-Whitney U Tests. P Werte $<0,05$ wurden für alle Ergebnisse als Zeichen statistischer Signifikanz angesehen (Altman, 1999). Zur Messung der Korrelation zwischen ADC/NADC Werten und den histologischen Parametern wurde Spearmans Korrelationskoeffizient genutzt.

Weiterhin wurde die Grenzwertoptimierungskurve (auch Receiver-Operating-Characteristic-Kurve, kurz ROC-Kurve) genutzt um die diagnostischen Möglichkeiten zu evaluieren, mithilfe der ADC Werte zwischen benignen und Grad II/III Meningeomen zu differenzieren. Der optimale Cutoff Wert wurde mittels des Youden Index bestimmt. Zusätzlich wurden Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert, Genauigkeit und die Fläche unter der Kurve (=AUC) berechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Nach den unter 3.1. erwähnten Kriterien zur Auswahl der Bildgebung wurden Tumore von 49 Patienten identifiziert, welche sich zur weiteren Untersuchung eigneten. Davon waren 38 Patienten weiblich und 11 männlich bei einem Durchschnittsalter von 59,0 Jahren (Median 63 Jahre; Spannweite 20-82 Jahre).

In der Mehrzahl der Fälle wurden benigne Tumore (n=42; 86%), das heißt WHO Grad I, diagnostiziert (s. Tabelle 1). Davon am häufigsten meningotheleale Meningeome (n=25; 51%), gefolgt von transitionalen Meningeomen (n=11; 22%). Grad II Tumore wurden bei 6 Patienten gefunden (12%) und Grad III in einem Fall (2%) (s. Abbildung 5).

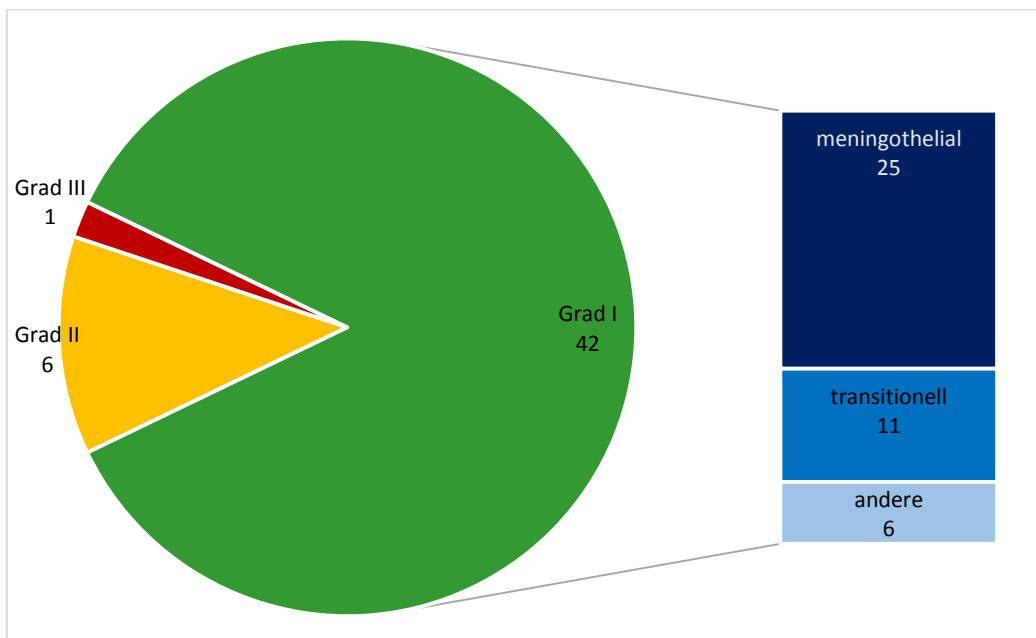


Abbildung 5 Verteilung der Meningeome auf die verschiedenen Grade bzw. Subtypen

4.2. Verhältnis zwischen ADC/NADC und dem histologischen Subtyp bzw. WHO Grad

Die ADC_{mean} Werte der Meningeome reichten von $0,71$ bis $1,78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ mit einem Median bei $0,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, das arithmetische Mittel lag bei $0,94 \pm 0,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ (s. Abbildung 1 und 2). 18 Tumore (37%) hatten niedrige ADC_{mean} Werte $< 0,85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, 19 Läsionen (39%) zeigten mittlere ADC_{mean} Werte zwischen $0,85$ und $1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ und 12 Meningeome erreichten hohe ADC_{mean} Werte $> 1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$.

Der mittlere ADC_{min} Wert betrug $0.68 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ mit einem Median von $0.67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ und einer Spannweite von 0.33 bis $1.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$.

Der mittlere NADC-Wert betrug $1,23 \pm 0,26$, bei einem Median von 1,16 und einer Spannweite von 0,9 bis 2,17. In 6 Tumoren (12%) waren die NADC-Werte niedriger und in 43 (88%) höher als 1,0.

Tabelle 2 Darstellung von ADC_{mean} und NADC Werten der einzelnen Subtypen

Subtyp	N	ADC _{mean} (Mittelwert ± Standardabweichung)	ADC _{mean} Median; Spannweite	NADC (Mittelwert ± Standardabweichung)	NADC Median; Spannweite
angiomatös	2	1,39*	1,24-1,54	1,77*	1,59-1,94
fibroblastisch	3	1,19*	0,93; 0,86-1,78	1,55*	1,28; 1,21-2,17
meningothelial	25	0,89±0,13	0,88; 0,71-1,27	1,19±0,21	1,16; 0,93-1,45
psammomatös	1	1,02	-	1,2	-
transitional	11	0,96±0,09	0,97; 0,85-1,11	1,26±0,19	1,26; 0,9-1,48
atypisch	7	0,8±0,07	0,79; 0,72-0,9	1,02±0,05	1,02; 0,95-1,07
rhabdoid	1	0,82	-	1,22	-

*nur der Mittelwert angegeben

Der ADC_{mean} Wert von Grad I Meningeomen war signifikant höher als der von Grad II/III Tumoren ($0,96$ vs. $0,80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$, $p=0,006$) (siehe Abbildung 3a). Weiterhin zeigten atypische und maligne Meningeome signifikant niedrigere ADC_{mean} Werte als transitionale Meningeome ($0,80$ vs. $0,97 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$, $p=0,02$). Es gab keinen statistisch signifikanten

Unterschied der ADC_{mean} Werte zwischen Grad II/III Tumoren und meningothelialen Meningeomen ($0,80$ vs. $0,90 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, $p=0,08$) (siehe Abbildung 3c).

Zwischen den ADC_{min} Werten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Grad I und Grad II/III Tumoren ($0,69$ vs. $0,63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, $p=0,539$).

Die ADC_{mean} ($0,9$ vs. $0,96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, $p=0,074$) und ADC_{min} ($0,65$ vs. $0,73 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, $p=0,054$) Werte von meningothelialen und transitionalen Meningeomen zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

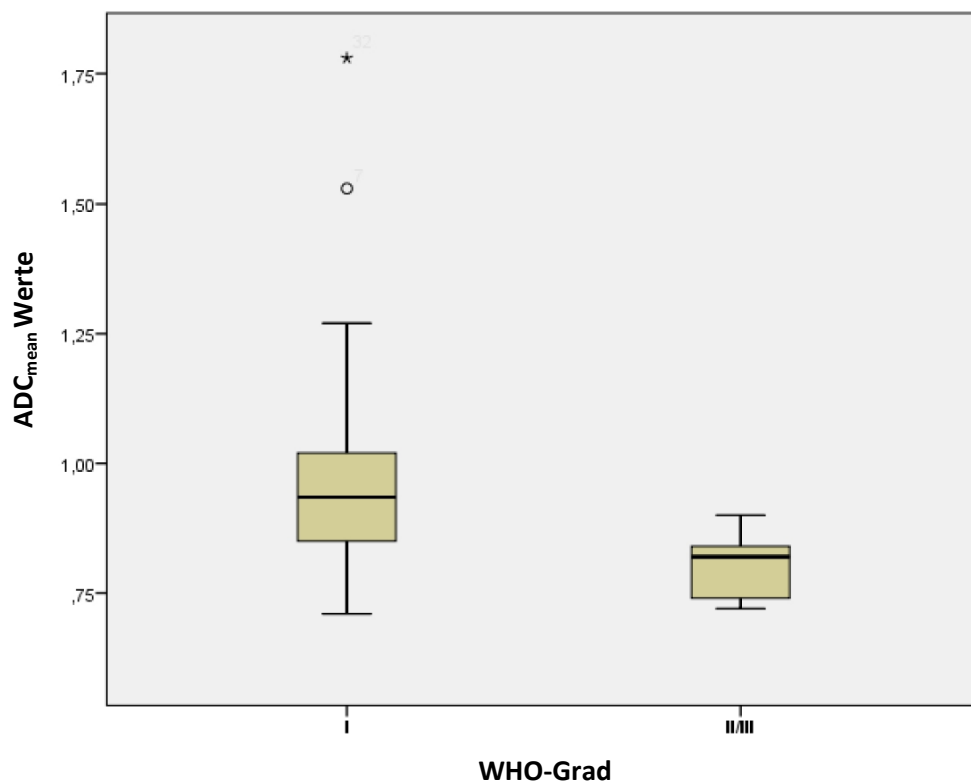


Abb. 6 Verhältnis vom ADC_{mean} Wert zum Tumorgrad.

Grad I Meningeome zeigen signifikant höhere ADC_{mean} Werte als Grad II/III Tumoren ($0,96$ vs. $0,80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, $p=0,006$).

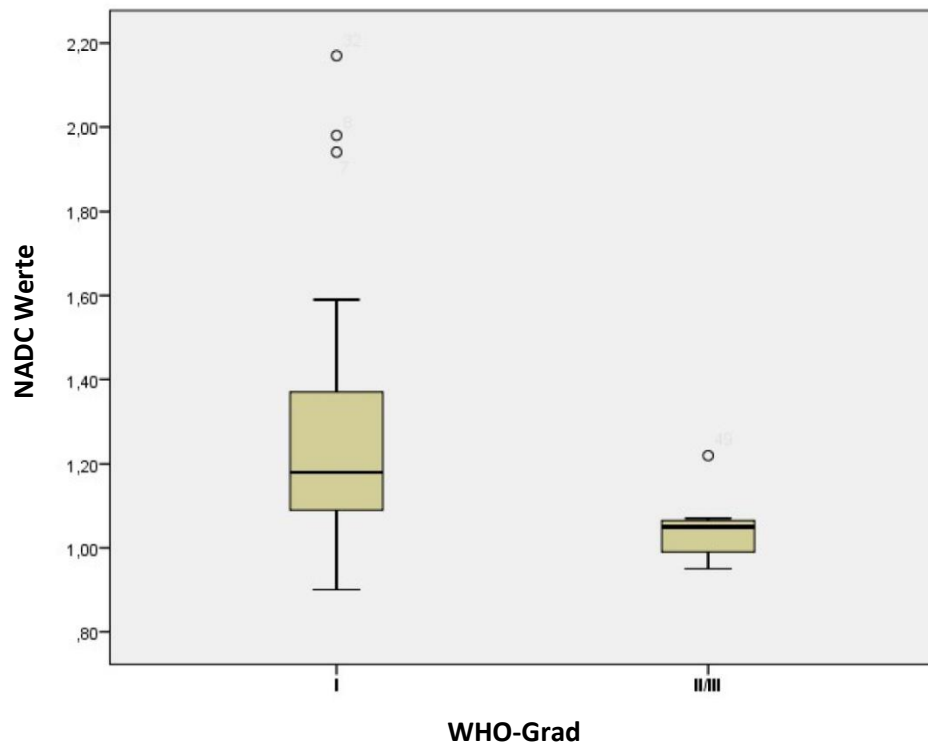


Abb. 7 Verhältnis vom NADC Wert zum Tumorgrad.

Grad I Meningeome zeigen signifikant höhere NADC Werte als Grad II/III Tumoren ($1,26$ vs. $1,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, $p=0,015$).

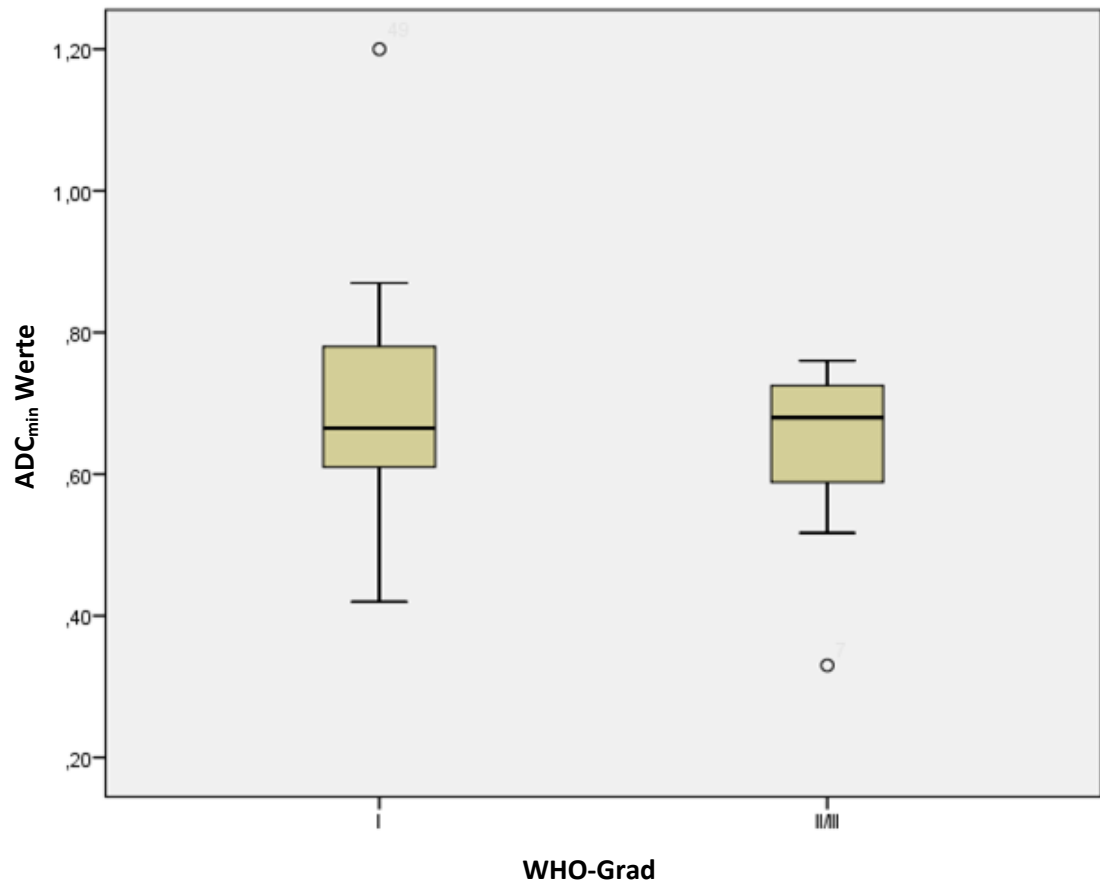


Abb. 8 Verhältnis vom ADC_{min} Wert zum Tumorgrad.

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Grad I und Grad II/III Meningeomen ($0,69$ vs. $0,63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, $p=0,539$).

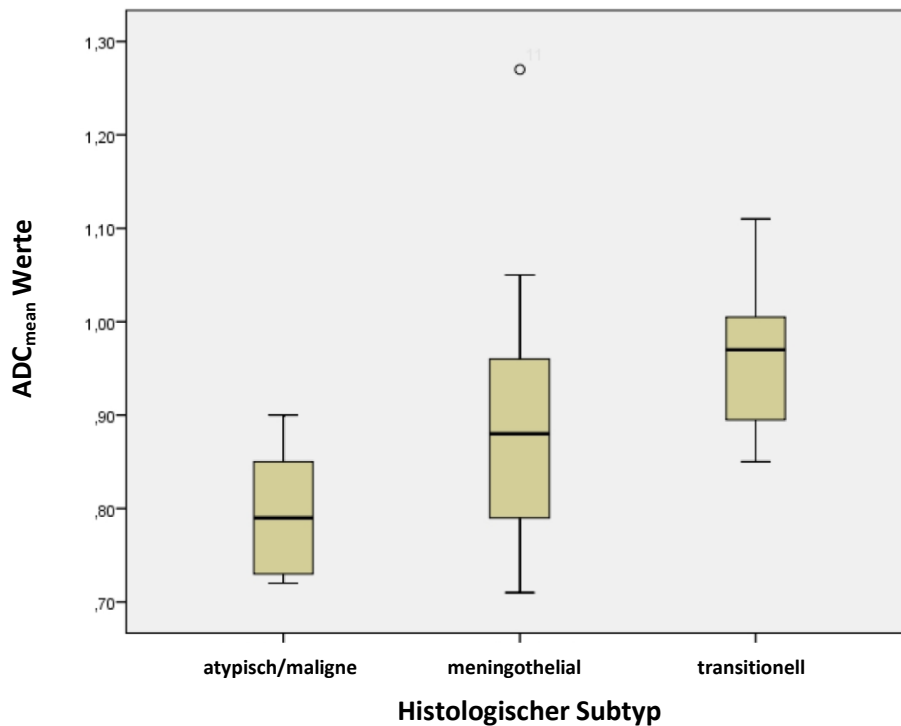


Abb. 9 Verhältnis der ADC_{mean} Werte bei verschiedenen Subtypen.

Transitionale Meningeome zeigen signifikant höhere ADC_{mean} Werte als atypische und maligne Meningeome ($0,96$ vs. $0,80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, $p=0,02$). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen meningothelialen und atypischen und malignen Meningeomen oder zwischen meningothelialen und transitionalen Meningeomen.

Grad II/III Meningeome zeigten niedrigere NADC Werte als Grad I Tumore ($1,05$ vs. $1,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, $p=0,015$) (siehe Abbildung 7). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen atypischen/malignen Meningeomen und meningothelialen oder transitionalen Tumoren die NADC Werte betreffend.

Als optimaler Grenzwert zur Differenzierung von Grad I und Grad II/III Meningeomen ergab sich ein ADC_{mean} Wert von $0,85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ bei einer Sensitivität von 72,9%, einer Spezifität von 73,1% und einer statistischen Genauigkeit von 73% bei einem Youden Index von 0,571. Die ROC Analyse ergab eine Fläche unter der Kurve von 0,809. Der positive prädiktive Wert beträgt 33,3% und der negative 96,8%.

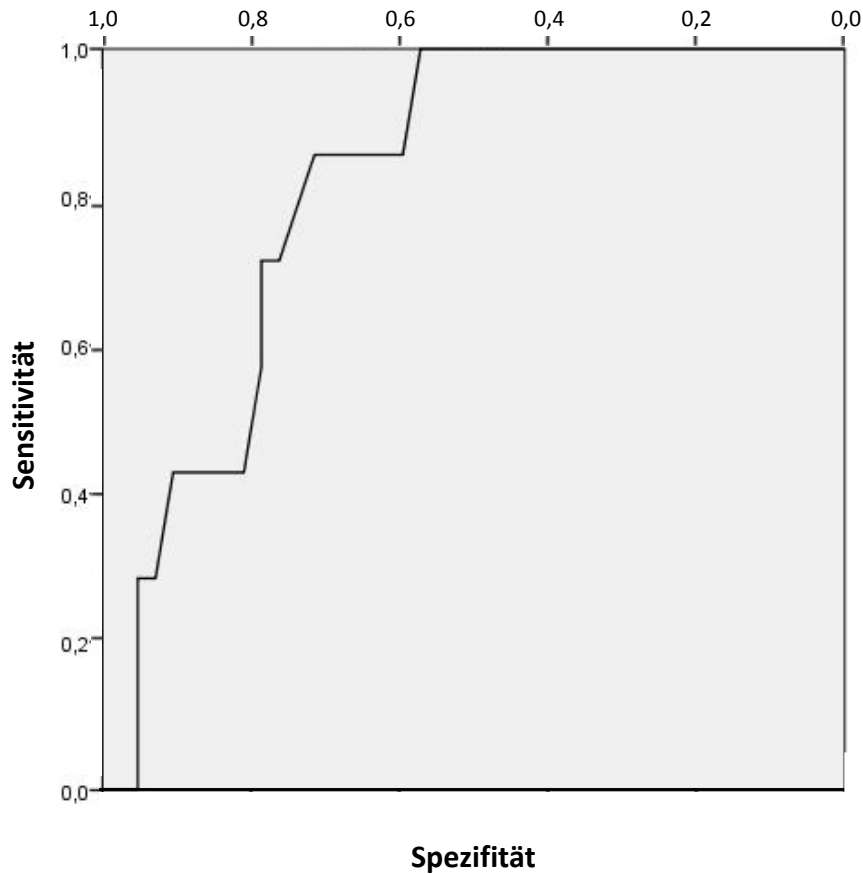


Abb. 10 ROC-Kurve bei Nutzung der ADC_{mean} Werte zur Differenzierung zwischen Grad I und Grad II/III Meningeomen.

Dargestellt ist die Sensitivität eines Grenzwertes aufgetragen gegen seine entsprechende Spezifität. Ein theoretisch optimaler Grenzwert würde in der linken oberen Ecke liegen, also bei einer Sensitivität und Spezifität von 100%. In der Regel erreicht jedoch kein Test diesen Punkt, sodass der optimale Grenzwert der ist, an dem die ROC-Kurve der linken oberen Ecke am nächsten kommt. In diesem Fall ist dies ein ADC_{mean} Wert von $0,85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ mit einer Sensitivität von 72,9%, Spezifität 73,1%, Genauigkeit 73%. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,809. Der positive prädiktive Wert ist 33,3% und der negative 96,8%.

4.3. Verhältnis von ADC/NADC zur Zellzahl

Die abgeschätzte Zellzahl reichte von 486 bis 2091 pro High Power Field (Mittelwert $1158,20 \pm 333,74$; Median 1108). Zwischen Grad I und Grad II/III Meningeomen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Zellzahl (1163,93 vs. 1123,86 Zellen, $p=0,77$).

Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen Zellzahl und ADC_{min} ($r=-0,44$; $p=0,002$) gefunden. Jedoch konnte zwischen Zellzahl und ADC_{mean} ($r=-0,2$; $p=0,164$) oder NADC ($r=-0,25$; $p=0,079$) im Gesamtkollektiv der Meningeome keine signifikante Korrelation gefunden werden. Die Korrelation zwischen Zellzahl und ADC_{min} zeigte sich in Grad II/III Meningeomen

mit einem Korrelationskoeffizienten $r=-0,79$; $p=0,036$ außerdem stärker ausgeprägt als bei Grad I Meningeomen mit $r= -0,41$; $p=0,008$.

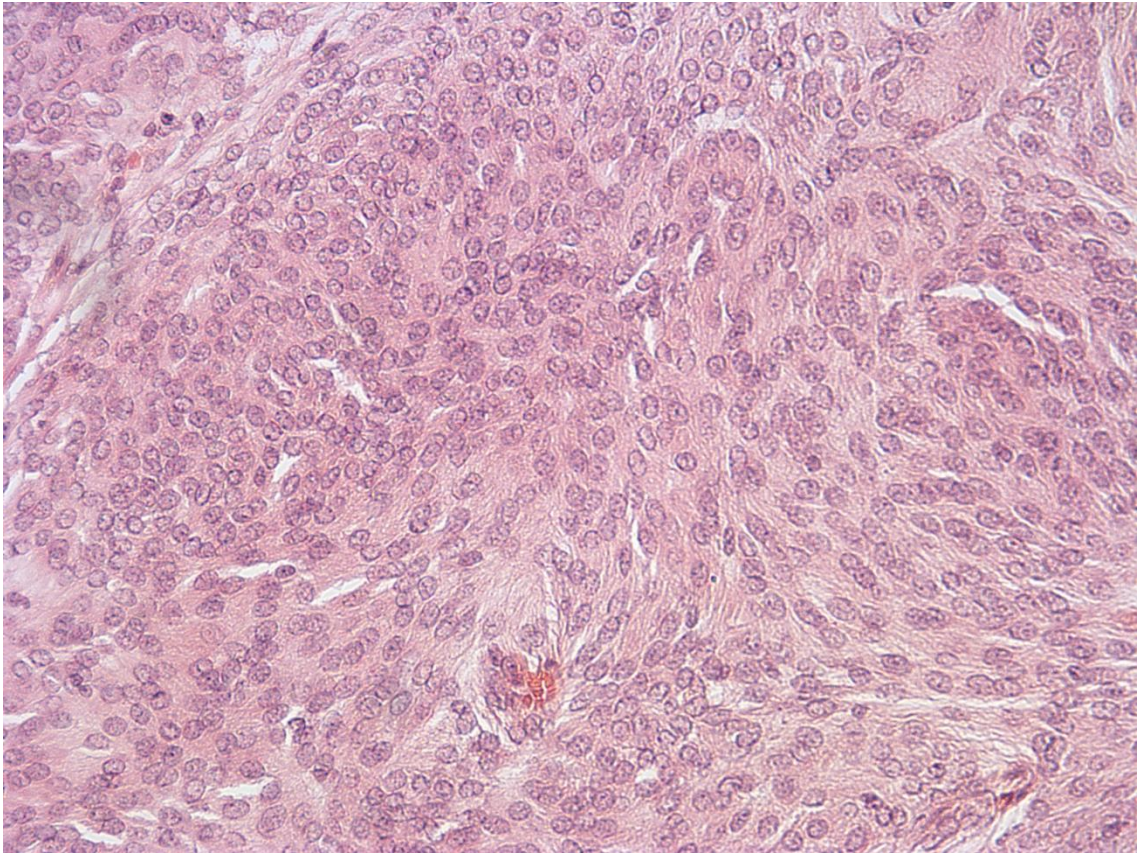


Abb. 11 Hämatoxylin-Eosin-Färbung eines Grad I Meningeoms.

In dieser Färbung stellen sich Zellkerne bläulich und das Zytoplasma rötlich dar. Die Zellzahl betrug in diesem Präparat 1090/HPF.

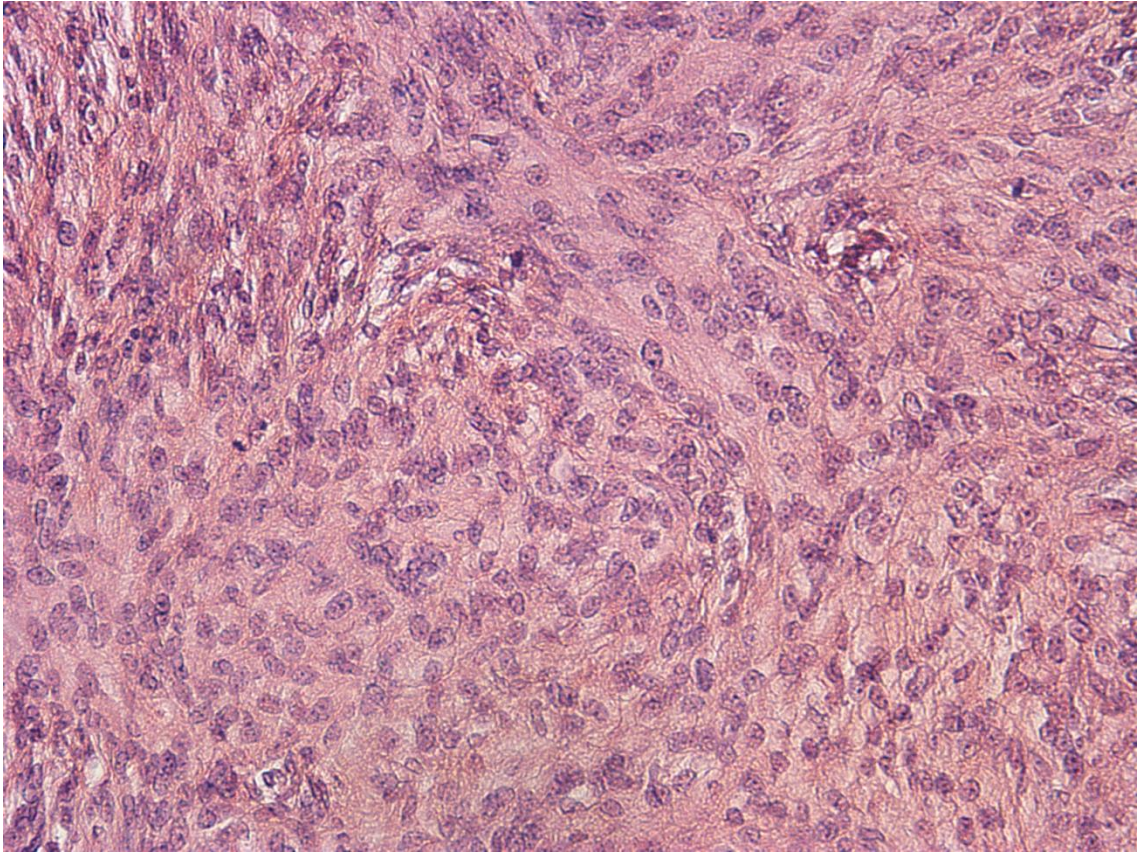


Abb. 12 Hämatoxylin-Eosin-Färbung eines Grad II Meningeoms.

Die Zellzahl betrug in diesem Präparat 1108/HPF.

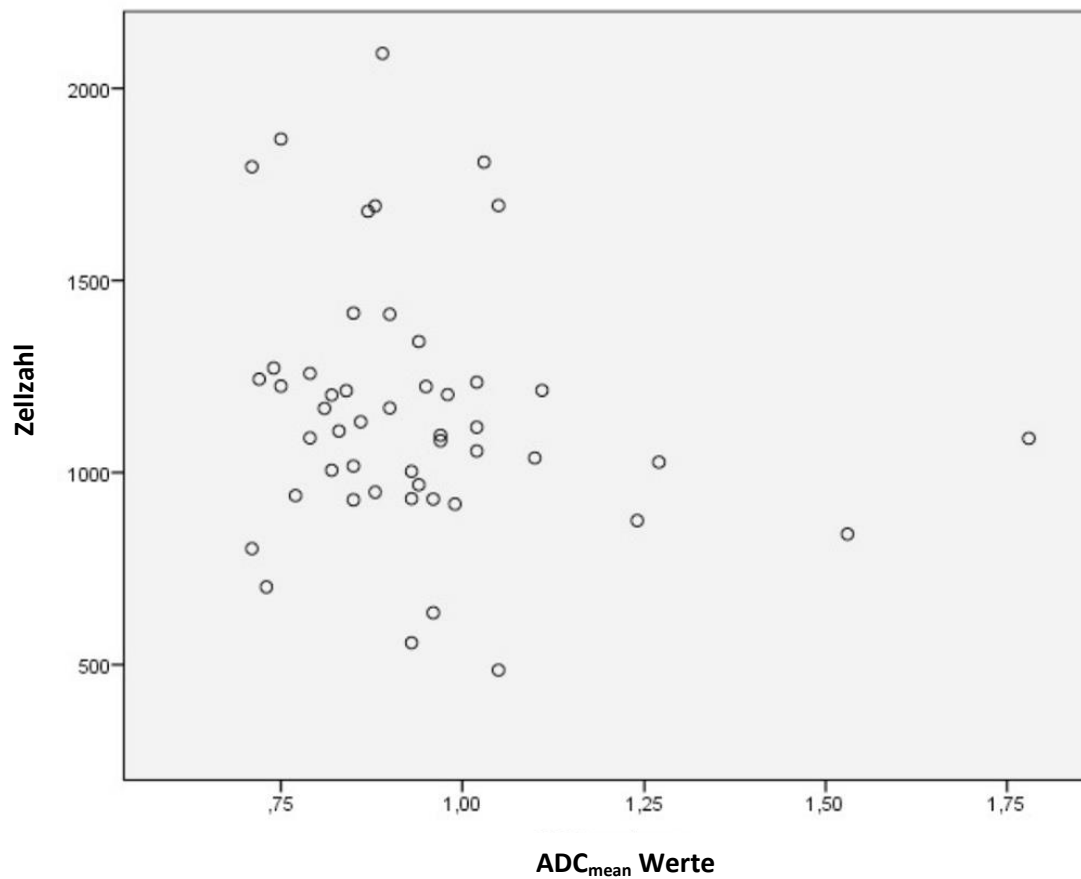


Abb. 13 Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Zellzahl gegenüber den ADC_{mean} Werten.

Dargestellt sind die Zelldichten der Proben aufgetragen gegen die gemessenen ADC_{mean} Werte der entsprechenden MRT-Untersuchung. Insgesamt fand sich keine signifikante Korrelation zwischen ADC_{mean} und Zellzahl ($r=-0,2$; $p=0,164$).

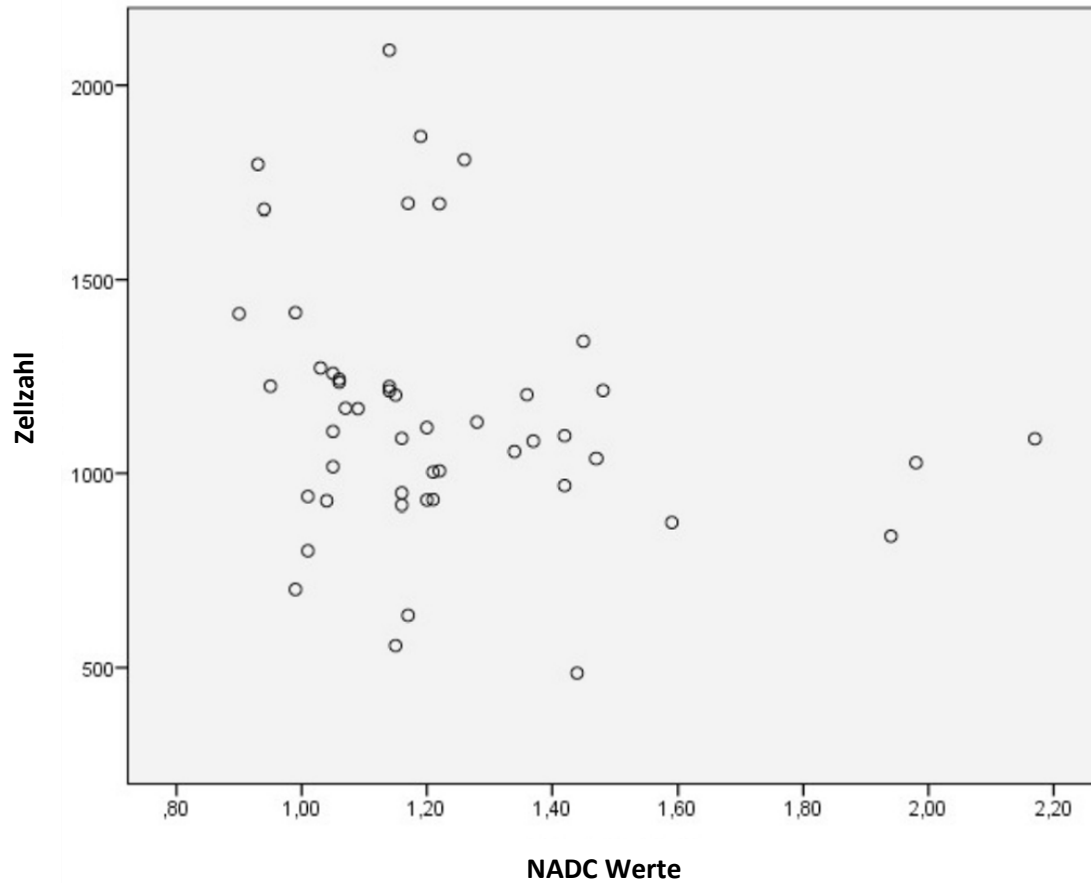


Abb. 14 Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Zellzahl gegenüber den NADC Werten.

Dargestellt sind die Zelldichten der Proben aufgetragen gegen die gemessenen NADC Werte der entsprechenden MRT-Untersuchung. Insgesamt fand sich keine signifikante Korrelation zwischen NADC und Zellzahl ($r=-0,25$; $p=0,079$).

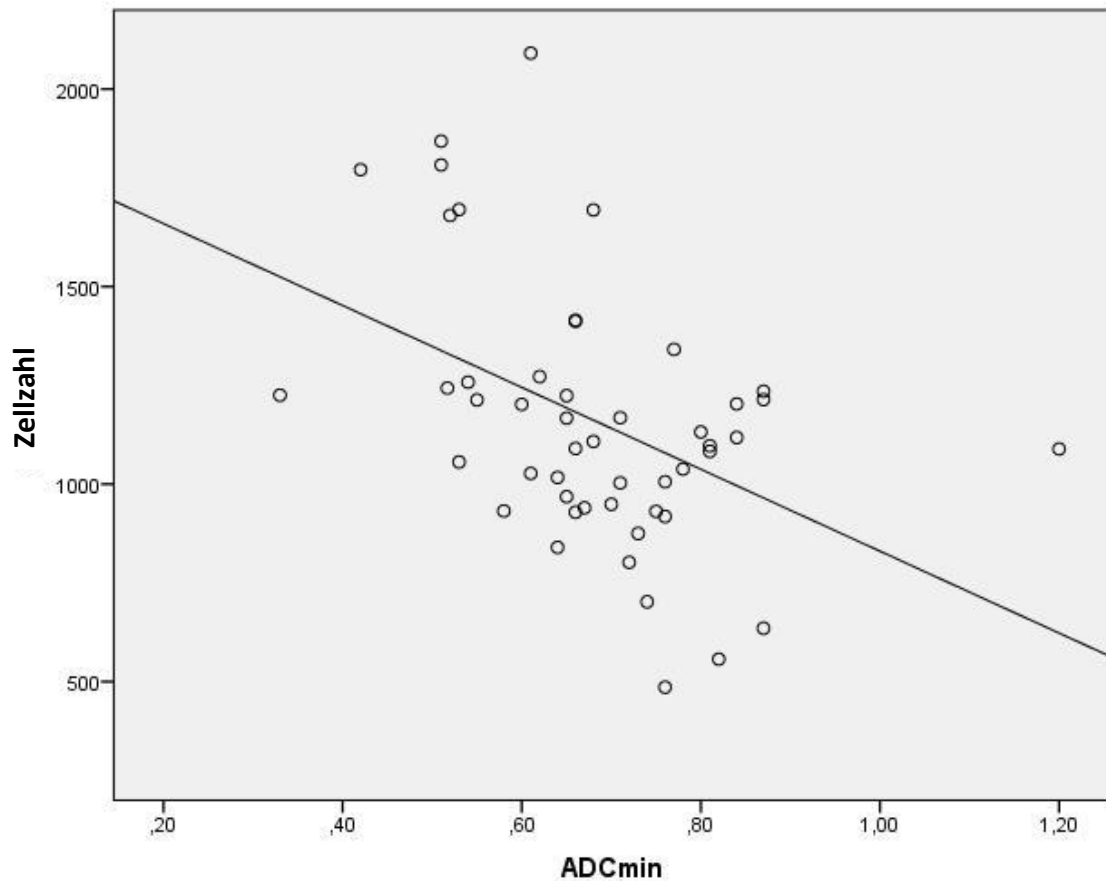


Abb. 15 Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Zellzahl gegenüber den ADC_{min} Werten.

Dargestellt sind die Zelldichten der Proben aufgetragen gegen die gemessenen ADC_{min} Werte der entsprechenden MRT-Untersuchung. Insgesamt fand sich eine signifikante jedoch nur schwache negative Korrelation zwischen ADC_{min} und Zellzahl ($r=-0,44$; $p=0,002$).

Wurden die identifizierten Meningeome hingegen hinsichtlich der Zelldichte in zwei Subgruppen eingeteilt, also zellreiche mit Zellzahlen >1100 Zellen/HPF ($n=24$), und zellarme mit Zellzahlen <1100 Zellen/HPF ($n=25$), zeigte die Gruppe der zellreiche Meningeome niedrigere ADC_{mean} ($0,89$ vs. $1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, $p=0,039$) und NADC ($1,13$ vs. $1,32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, $p=0,01$) Werte im Vergleich zu zellarmen Tumoren.

4.4. Verhältnis von ADC/NADC zu Ki-67

Der mittlere Proliferationsindex betrug $4,78 \pm 5,08\%$ bei einer Spannweite von 1-18% und einem Median von 2%. Der Proliferationsindex von Grad II/III Meningeomen war signifikant höher als der von Grad I (15,43% vs. 3%, $P=0,001$).

Ki-67 korrelierte negativ mit ADC_{mean} ($r=-0,61$; $p=0,001$) und NADC ($r=-0,6$; $p=0,001$) (siehe Abbildung 4a, b). Darüber hinaus war die Korrelation zwischen Ki-67 und ADC_{mean} stärker, allerdings knapp nicht signifikant bei atypischen/malignen Meningeomen ($r=-0,748$; $p=0,053$). Eine signifikante Korrelation von Ki-67 zu ADC_{min} konnte jedoch nicht festgestellt werden ($r=-0,22$; $p=0,129$).

Derselbe Grenzwert, welcher die besten Ergebnisse in Bezug auf die Differenzierung von Grad I versus Grad II/III Meningeomen zeigte, $ADC_{mean} \leq 0,85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$, war auch optimal zur Differenzierung von Meningeomen mit einem niedrigen Proliferationsindex ($Ki-67 < 5\%$) von solchen mit einem hohen ($Ki-67 \geq 5\%$). Dabei beträgt die Sensitivität 70,6%, die Spezifität 81,2%, die Genauigkeit 77,6%, der positive prädiktive Wert 66,6% und der negative 83,9%.

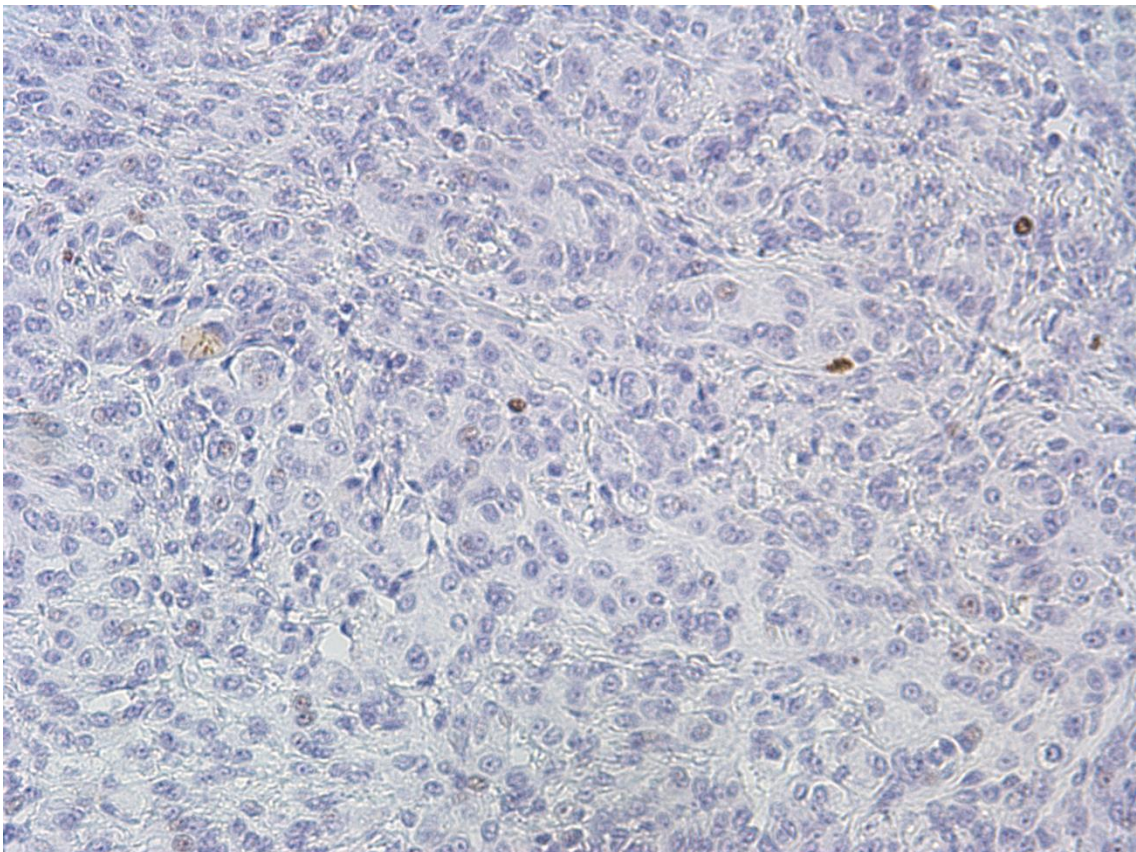


Abb. 16 Immunohistologische Färbung eines Grad I Meningeoms (MIB-1 monoklonaler Antikörper).

Mitotische Zellkerne stellen sich braun dar. Ki-67-Index=2%.

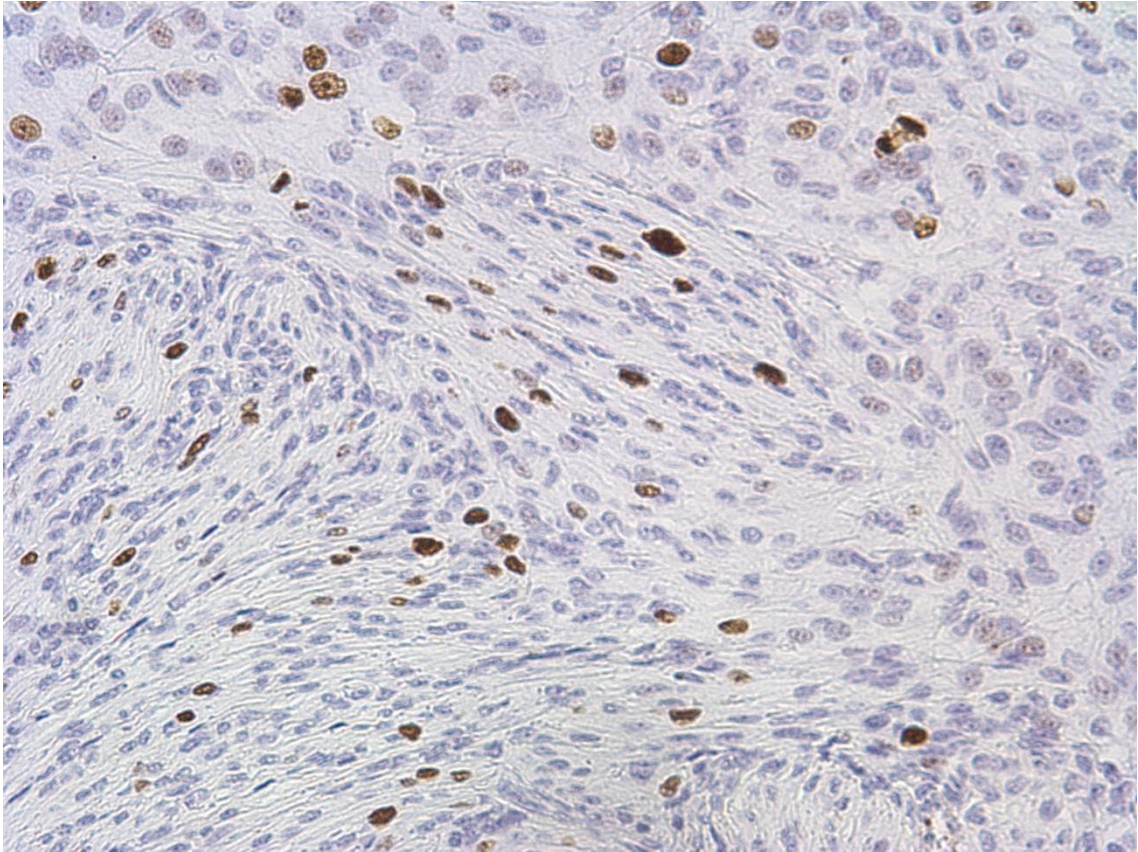


Abb. 17 Immunohistologische Färbung eines Grad II Meningeoms (MIB-1 monoklonaler Antikörper).

Im Vergleich zu Abb. 16 zeigen sich hier deutlich mehr mitotische Kerne. Ki-67-Index=18%.

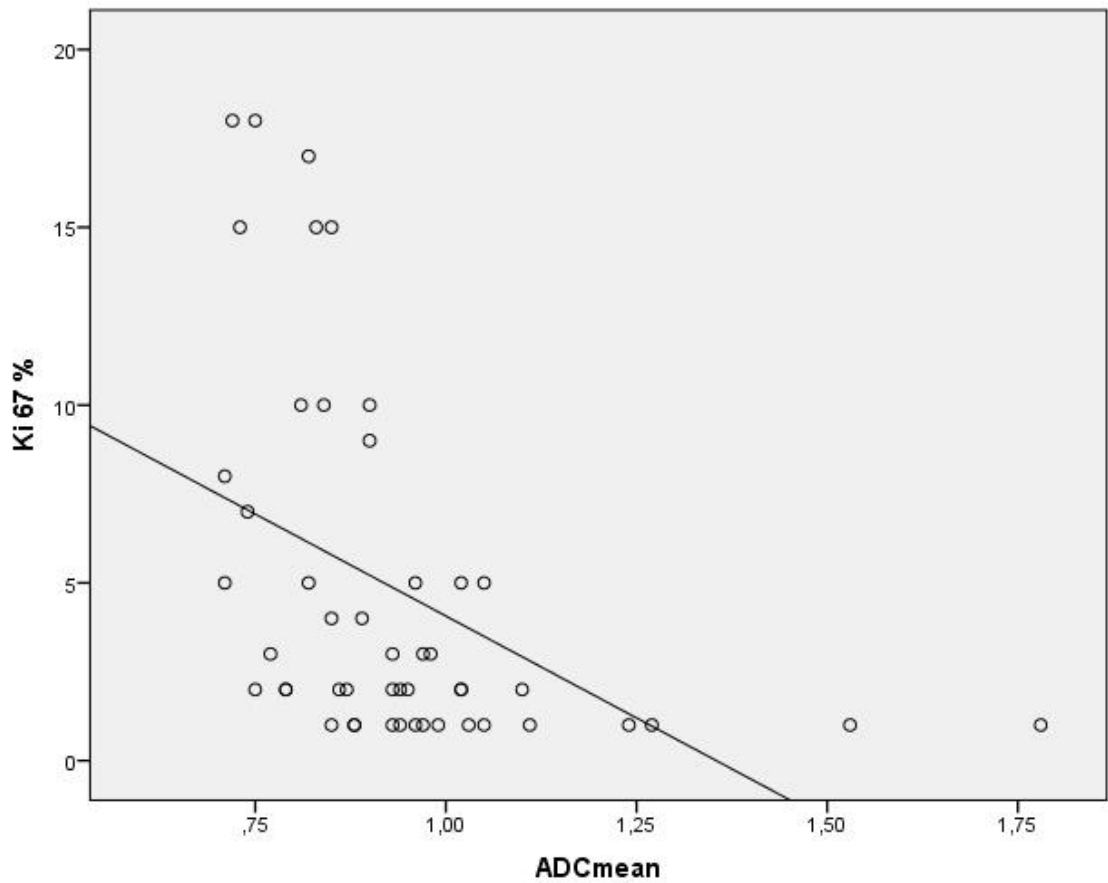


Abb. 18 Verhältnis von Ki-67-Index zu ADC_{mean} Werten.

Dargestellt sind die Ki-67-Werte der Proben aufgetragen gegen die gemessenen ADC_{mean} Werte der entsprechenden MRT-Untersuchung. Insgesamt fand sich eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen ADC_{mean} und Ki-67 ($r=-0,61$; $p<0,001$).

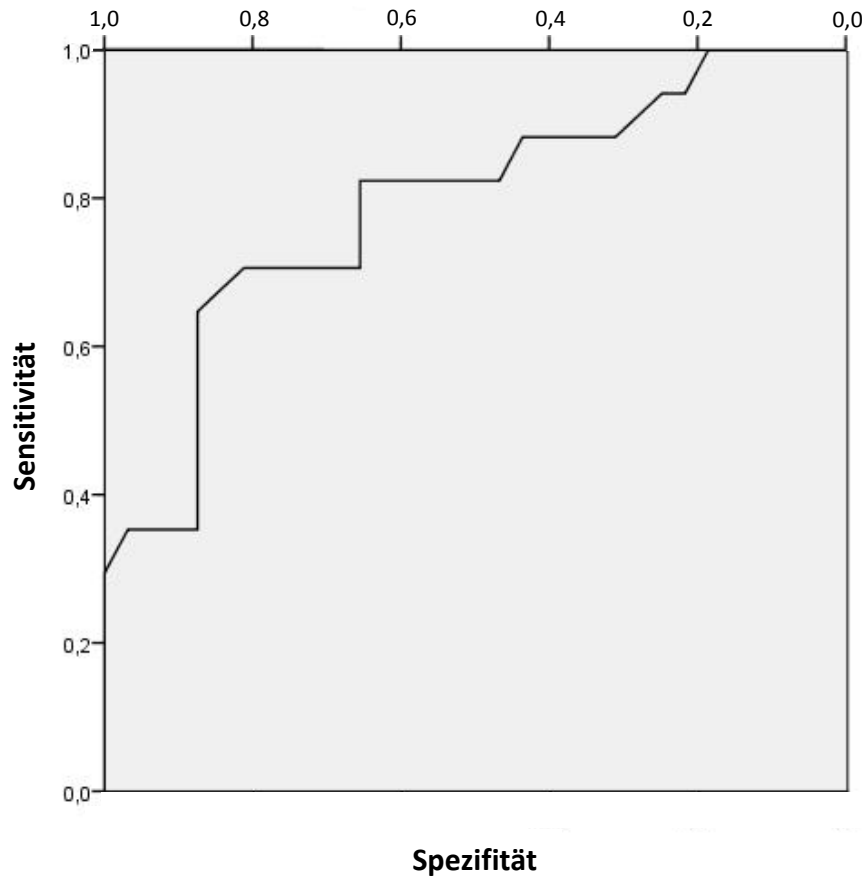


Abb. 19 ROC-Kurve bei Nutzung der ADC_{mean} Werte zur Differenzierung zwischen Meningeomen mit hohem Ki-67 ($\geq 5\%$) und Meningeomen mit niedrigem Proliferationsindex (Ki-67 $< 5\%$).

In diesem Fall liegt der optimale Grenzwert bei einem ADC_{mean} Wert von $0,85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ mit einer Sensitivität von 70,6%, Spezifität 81,2%, Genauigkeit 77,6%. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,791. Der positive prädiktive Wert ist 66,6% und der negative 83,9%.

5. Diskussion

5.1. Untersuchungskollektiv

Das Kollektiv umfasste 49 Patienten, davon wurde bei 42 ein Grad I Meningeom diagnostiziert, bei 6 ein Grad II und nur bei einem Patienten ein Grad III Meningeom. Die Verteilung des Meningeom-Grades entspricht dabei der erwarteten und in mehreren Studien beschriebenen von ca. 85-90% Grad I, 5-10% Grad II und 2-5% Grad III. Auch das mediane Erkrankungsalter von 59 Jahren entspricht den bekannten Charakteristika von Meningeom-Patienten. Die in unserer Studie deutliche Dominanz des weiblichen Geschlechts von ca. 3,5:1 ist in anderen Studien mit 1,5-2:1 schwächer ausgeprägt (Sanverdi et al., 2012; Surov et al., 2016) und am ehesten auf zufällige Schwankungen aufgrund des kleinen Untersuchungskollektivs zurückzuführen.

Es wurden ausschließlich resezierte Meningeome untersucht, welche eine zur Auswertung der ADC map ausreichende Größe aufwiesen. Viele werden allerdings wie eingangs erwähnt zufällig entdeckt, sind asymptomatisch und werden dementsprechend nicht operiert. Möglicherweise wird die Anzahl der malignen Meningeome überschätzt, da diese eher symptomatisch und werden benigne und somit häufiger eine Operationsindikation vorliegt. In unserem Untersuchungskollektiv ist das aber nicht der Fall, wenn man wie oben die allgemein anerkannten Raten der verschiedenen Meningeom-Grade zugrunde legt. Dieser Confounder ließe sich vermeiden indem man jedes entdeckte Meningeom reseziert, was allerdings nicht möglich ist, da dies zu einer massiven Übertherapie kleiner, asymptomatischer Meningeome führen würde.

5.2. Bedeutung der DWI bei Meningeomen

Im Vorfeld gab es bereits einige Arbeiten über die Charakterisierung von Meningeomen mittels DWI. Zum Beispiel analysierten Sanverdi et al. 177 verschiedene Meningeome und konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den mittleren ADC-Werten von benignen, atypischen und malignen Tumoren feststellen (Sanverdi et al., 2012). Ähnliche Resultate brachte auch die Studie von Pavlisa et al. bei der Untersuchung von 26 Patienten (Pavlisa et al., 2008). Im Gegensatz dazu fanden Hakyemez et al. in ihrer Analyse von 39 Patienten mit Meningeomen, dass der mittlere ADC_{mean} Wert benigner Tumoren signifikant höher war als der von atypischen/malignen Meningeomen, nämlich $1,17 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ zu $0,75 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ ($p < 0,001$) (Hakyemez et al., 2006). Zusätzlich zeigten weitere Autoren, dass benigne Läsionen einen höheren ADC_{mean} Wert aufweisen im Vergleich zu atypischen und malignen Meningeomen (Nagar et al., 2008; Tang et al., 2014).

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse früherer Studien zur Korrelation von DWI-Parametern und histopathologischen Eigenschaften von Meningeomen zusammengefasst.

Tabelle 3 Übersicht über gefundene Zusammenhänge in früheren Arbeiten

Autor (Jahr)	Patienten	ADC vs. Grad	NADC vs. Grad	ADC vs. Zellzahl	ADC vs. Ki-67
Bano (2013)	26	s	s	-	-
Fatima (2013)	17	-	-	s (r=-0,53)	ns
Filippi (2001)	17	D _{av} vs. Grad signifikant	-	-	-
Ginat (2010)	23 ¹	-	-	-	ns
Hakyemez (2006)	39	s	-	-	-
Lin (2014)	120	ns ²	-	-	-
Liu (2015)	246	s ³	-	-	-
Nagar (2008)	48	s	s	-	-
Pavlis (2008)	26	s	-	-	-
Pond (2014)	108	ns ²	-	-	-
Santelli (2010)	102	ns	-	-	-
Sanverdi (2011)	177	ns	-	-	-
Surov (2016)	389 ⁴	s	-	-	s (r=-0,63)
Surov (2015)	24 ⁵	-	-	s (r=-0,66) ⁶	s (r=-0,47)
Tang (2013)	68	s	-	-	s(r=0,34)
Toh (2008)	24	s	-	-	-
Watanabe (2012)	77	s	-	-	-
Yin (2012)	138	s	s	-	-

s=signifikant

ns=nicht signifikant

¹ausschließlich Grad II/III Meningeome

² rein visuelle Einteilung der DWI in hypo-, iso- oder hyperintens

³ signifikant für Chordoid-Meningeome (Grad II) vs. andere

⁴ Metaanalyse

⁵ ausschließlich meningothele Meningeome

⁶ für ADC_{min}

Es gibt nur wenige Arbeiten in welchen die DWI mit histopathologischen Befunden wie Zellzahl oder Proliferationsindex in Meningeomen verglichen wird. Tang et al. identifizierten eine statistisch signifikante Korrelation (r=-0,33; p=0,0039) zwischen ADC und Ki-67 in niedriggradigen und höhergradigen Meningeomen (Tang et al., 2014). Ginat et al. analysierten höhergradige Meningeome und fanden im Gegensatz dazu keine Korrelation zwischen ADC

und Ki-67 (Ginat et al., 2010). Auch Fatima et al. konnten keine Verbindung zwischen ADC und Ki-67 finden. Dennoch war in deren Studie der ADC-Wert signifikant negativ korreliert ($r=-0,53$; $p=0,02$) mit der Zellzahl (Fatima et al. 2013).

Die Studien, welche einen signifikanten Unterschied zwischen den ADC-Werten von Grad I und Grad II/III Tumoren gefunden haben, sind sowohl von der Anzahl der Studien als auch von der Anzahl der eingeschlossenen Patienten in der Überzahl. Insbesondere die nachfolgend auf die hier vorliegende Arbeit durchgeführte Metaanalyse mit insgesamt 389 Patienten von Surov et al. zeigt einen statistisch hochsignifikanten Zusammenhang mit $p=0,001$, jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Grad II und Grad III Meningeomen. In dieser Studie konnte bei einem Grenzwert für den ADC von $0,85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ eine Sensitivität von 75,6%, eine Spezifität von 87,5% und eine Genauigkeit von 80,8% erreicht werden. Dementsprechend ergab sich ein positiver prädiktiver Wert von 88,6% und ein negativer von 73,7% (Surov et al., 2016).

Watanabe et al. konnte weiterhin zeigen, dass die Unterschiede in den ADC-Werten mit der Wahl von höheren b-Werten sogar noch zunehmen. Dies war die einzige Studie, in der anhand der ADC-Werte, in diesem Fall ADC_{min} , in Grad I, Grad II und Grad III Meningeome ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden konnte. In der Studie wird als mögliche Erklärung angegeben, dass unterschiedliche b-Werte unterschiedliche Anteile der Diffusion widerspiegeln (Watanabe et al., 2013). Die Diffusion setzt sich aus schnellen und langsamen Anteilen zusammen, wobei bei niedrigen b-Werten von ≤ 1000 eher die schnellen Anteile dominieren, welche am ehesten mit dem Extrazellulärvolumen korrelieren. Dahingegen dominieren bei hohen b-Werten, in dieser Studie ~ 4000 , die langsamen Anteile welche mit dem Intrazellulärvolumen korrelieren. Möglicherweise nehmen die Diffusionsrestriktionen gemeinsam mit der Malignität der Tumoren im Intrazellularraum noch stärker zu als im Extrazellularraum, was den signifikanten Unterschied bei hohen b-Werten erklären könnte.

5.2.1. zur Einschätzung der Malignität bzw. histologischen Subtyp

Die jetzige Studie zeigt, dass die meisten (76%) Meningeome niedrige ADC-Werte ($<1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$) aufweisen. Dieses Resultat könnte damit verbunden sein, dass Meningeome im Allgemeinen eine hohe Zellularität besitzen. Übereinstimmend mit früheren Arbeiten fanden wir statistisch signifikante Unterschiede der ADC/NADC Werte zwischen den untersuchten Meningeom-Subtypen. Zum Beispiel hatten Grad II/III Tumoren niedrigere ADC_{mean} /NADC Werte als Grad I Meningeome. Eine Limitation liegt in der Überlappung der ADC-Werte in

verschiedenen Läsionen, welche den diagnostischen Nutzen der DWI in Bezug auf die Differenzierung verschiedener Meningeome einschränkt. Außerdem zeigte sich in unserer Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen meningothehialen und atypischen/rhabdoiden Meningeomen.

5.2.2. zur Einschätzung der Zellzahl

Im Gegensatz zu der Studie von Fatima et al. (Fatima et al., 2013) konnten wir keine statistisch signifikante Korrelation zwischen ADC_{mean} oder NADC und der Zellzahl in Meningeomen feststellen. Jedoch zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen ADC_{min} und der Zellzahl. Wie bereits beschrieben sind die ADC-Werte nicht nur von der Zellzahl, sondern auch von anderen Faktoren wie z.B. Kerngröße, Kern/Zytoplasma Verhältnis und des Anteils von Bindegewebe abhängig (Driessen et al., 2014). Das könnte auch unsere Ergebnisse beeinflussen und es macht weitere Untersuchungen zum Verhältnis zwischen histologischen Parametern und der DWI in Meningeomen nötig.

5.2.3. zur Einschätzung des Proliferationsindex

In unserer Studie war Ki-67 negativ korreliert mit ADC_{mean} und NADC Werten. Weiterhin war die Korrelation stärker, jedoch knapp nicht signifikant bei Grad II/III Tumoren ($r=-0,748$; $p=0,053$) als bei Grad I Tumoren ($r=-0,50$; $p=0,001$). Zusätzlich zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Ki-67 und ADC_{mean} in transitionalen Meningeomen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die verschiedenen Meningeom-Subtypen in ihrem Verhältnis zwischen ADC und histopathologischen Parametern differieren. Das könnte auch die widersprüchlichen Ergebnisse früherer Arbeiten erklären.

5.3. Ergebnisse in Bezug zu Studien bezüglich anderer Tumorentitäten

Mehrere Arbeiten haben bereits zuvor Korrelationen und Unterschiede zwischen den ADC Werten und Malignität, Zellularität und Proliferations-Index von verschiedenen Tumorentitäten gesucht und zum Teil nachgewiesen.

Im Bereich der Sarkome haben Neubauer et al. und Sato et al. einen statistisch hochsignifikanten Unterschied zwischen den ADC Werten benigner Läsionen wie Myome und malignen Läsionen wie Myosarkomen nachgewiesen. Sato et al. verglichen Leiomyosarkome mit Leiomyomen und Neubauer et al. gemischte muskuloskelettale Läsionen bei Kindern wie z.B. Ewing Sarkome, Osteosarkome, Hämangiome, Fibrome u.a. Hierbei zeigten maligne Läsionen einen signifikant niedrigeren ADC-Wert als benigne, bei Neubauer et al. mit

$0,78\pm 0,45\times 10^{-3}\text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ vs. $1,72\pm 0,75\times 10^{-3}\text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ ($p<0,001$) und bei Sato et al. $0,791\pm 0,145\text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ vs. $1,472\pm 0,285\text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ ($p<0,001$) (Neubauer et al., 2012; Sato et al., 2014).

Im Gegensatz dazu verglich Zhang et al. zwar ebenfalls uterine Raumforderungen, fand aber keinen statistisch signifikanten Zusammenhang, obwohl ein Unterschied bestand z.B. für Leiomyome vs. Leiomyosarkome von $0,93\pm 0,30\text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ vs. $1,34\pm 0,42\text{ mm}^2\text{s}^{-1}$. Ein entsprechender p-Wert wird nicht berichtet (Zhang et al., 2014).

In allen vorliegenden Arbeiten zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen lymphatischen Ursprungs bzw. niedrig- und hochmalignen Lymphomen konnten signifikante Unterschiede nachgewiesen werden (Holzapfel et al., 2009; Perrone et al., 2011; Haradome et al., 2014; Usuda et al., 2015; Mosavi et al., 2015).

In den Arbeiten von Wu et al. und Yabuuchi et al. wurden verschiedene Tumorentitäten verglichen, bei Wu et al. das diffuse großzellige B-Zell Lymphom mit dem follikulären Lymphom und bei Yabuuchi et al. Thymustumoren epithelialen Ursprungs mit malignen Lymphomen des Thymus. Beide Arbeiten kamen zu keinen signifikanten Unterschieden. Auch die Zellzahl korrelierte bei Wu et al. nicht mit den ADC Werten ($r=0,1$; $p=0,58$) (Wu et al., 2013; Yabuuchi et al., 2015).

Die Arbeitsgruppen von Dokaliyev und Yamashita verglichen Glioblastome mit primären Lymphomen des ZNS und fanden hierbei jeweils hochsignifikante Unterschiede der ADC Werte der beiden Entitäten, wobei Lymphome die niedrigeren ADC-Werte zeigten. Daskaliyev et al. hat weiterhin die Zellzahl der Tumoren mit den ADC-Werten bei b-Werten von 0 und 1000 s/mm^2 sowie 0 und 4000 s/mm^2 korreliert. Dabei fand er eine gute, statistisch signifikante Korrelation von $r=-0,6$; $p=0,0019$ bei den niedrigen b-Werten, welche bei höheren b-Werten noch stärker wurde mit $r=-0,707$; $p=0,0001$ (Daskaliyev et al., 2012; Yamashita et al., 2013). Dementsprechend ist es denkbar, dass bei entsprechend höher gewählten b-Werten auch in der vorliegenden Arbeit stärkere und statistisch signifikante Korrelationen zwischen den ADC-Werten und der Zellzahl gefunden hätten werden können. Dies gilt es in kommenden Studien noch genauer zu untersuchen.

Bezüglich der Karzinome gibt es mit Abstand die meisten Studien, insbesondere für das Mamma-Karzinom. Razek et al. fanden hier eine gute negative, statistisch hochsignifikante Korrelation von $r=-0,675$, $p=0,001$ zwischen dem histologischen Tumorgrad und den ADC-Werten von invasiven duktalem Mammakarzinomen (Razek et al., 2010). Währenddessen konnten andere Studien von S Y Choi et al., B B Choi et al., Kim et al. und Martincich et al. keine signifikante Korrelation zwischen dem histologischen Tumorgrad und den ADC-Werten

zeigen. Allerdings konnten S Y Choi et al. und Kim et al. statistisch signifikante Unterschiede zwischen duktalem Carcinoma in situ und invasivem duktalem Karzinom feststellen (Choi et al. 2012b; Kim et al. 2009).

B B Choi et al., S Y Choi et al., Mori et al. und Martincich et al. haben weiterhin den Proliferationsindex anhand Ki-67 mit den ADC-Werten verglichen. Dabei fanden Mori et al. und S Y Choi et al. einen signifikanten Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,55 bei Mori et al., S Y Choi et al. haben leider keinen Korrelationskoeffizienten angegeben. Mori et al. berichten weiterhin von einem Wert von $1,097 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ als besten Grenzwert zur Diskriminierung von hochproliferativen ($\text{Ki-67} \geq 14$) und niedrigproliferativen ($\text{Ki-67} < 14$) Karzinomen mit einer Sensitivität von 82%, Spezifität 71%, positiver prädiktiver Wert 75% und negativer prädiktiver Wert 79% (BB Choi et al., 2012; SY Choi et al., 2012; Martincich et al., 2012; Mori et al., 2015).

Von Zhang et al., Zelhof et al., Langer et al. und Tamada et al. wurde das Prostatakarzinom untersucht. Hier zeigte sich in jeder Arbeit ein hochsignifikanter Unterschied zwischen einem Prostatakarzinom und einer benignen Prostatahyperplasie, außer bei Zhang et al. welche diese beiden Entitäten nicht verglichen. Zhang et al. und Zelhof et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Zellzahl und ADC-Werten und fanden dabei eine mäßige negative Korrelation mit Koeffizienten von -0,459 ($p=0,002$) bzw. -0,5 ($p<0,001$) (Zelhof et al., 2009; Langer et al., 2010; Zhang et al., 2013; Tamada et al., 2014).

Tamada et al. verglichen außerdem die Unterschiede in der Diskriminationsfähigkeit zwischen benignen und malignen Läsionen bei b-Werten von 0 und 1000 bzw. 0 und 2000. Dabei beschreiben sie einen Cut-off-Wert von $1,166 \cdot 10^{-3}$ für b-Werte 0, 1000 s/mm^2 und $0,926 \cdot 10^{-3}$ für b-Werte 0, 2000 s/mm^2 zur Diskriminierung zwischen Hochrisikoläsionen (Gleason-Score > 6) und Niedrigrisikoläsionen (Gleason-Score ≤ 6). Diese Werte ergaben eine Sensitivität und Spezifität von 77% bei den niedrigeren b-Werten und bei den höheren eine Sensitivität von 82% und Spezifität von 77%. Dieser Spezifitätsunterschied war nicht signifikant ($p=0,25$) und kann damit nur als Hinweis auf eine bessere Aussagekraft bei höheren b-Werten gewertet werden (Tamada et al., 2014).

Harnblasenkarzinome wurden von Sevcenco et al., Takeuchi et al., Yoshida et al. und Kobayashi et al. untersucht. Dabei fanden alle statistisch signifikante Unterschiede der ADC-Werte bei unterschiedlichen Tumorgraden. Sevcenco et al. berichten von einer sehr hohen negativen Korrelation von -0,77 ($p<10^{-9}$) der ADC-Werte mit dem Tumorgrad (Takeuchi et al., 2009; Yoshida et al., 2013; Kobayashi et al., 2014; Sevcenco et al., 2014).

Die Studien von Sevcenco et al., Yoshida et al. und Kobayashi et al. zeigen weiterhin eine mäßige bis gute negative Korrelation der ADC-Werte mit dem Proliferationsindex mit Korrelationskoeffizienten von -0,47, -0,59 bzw. -0,57 ($p < 0,01$) (Yoshida et al., 2013; Kobayashi et al., 2014; Sevcenco et al., 2014).

Das Kolonkarzinom wurde von Zhang et al., Sun et al. und, in Form von Lebermetasen, auch von Heijmen et al. untersucht. Bei Zhang et al. dabei nur am Mausmodell. Dabei fanden Sun et al. keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Subtyp oder dem histologischen Grad und den ADC- Werten, in den anderen beiden Arbeiten wurde darüber nicht berichtet. Alle 3 Arbeiten zeigten jedoch statistisch signifikante negative Korrelationen zwischen dem Proliferationsindex und den ADC-Werten. Diese war bei Sun et al. mit $r = -0,318$ ($p = 0,026$) eher schwach ausgeprägt wohingegen sie bei Zhang et al. und Heijmen et al. mit -0,655 bzw. -0,655 (jeweils $p < 0,01$) stärker ausgeprägt war. Heijmen et al. berichten weiterhin über eine negative Korrelation mit $r = -0,56$ ($p = 0,017$) von der Zellzahl zu den ADC-Werten (Zhang et al., 2011; Heijmen et al., 2013; Sun et al., 2014).

Für weitere Karzinom-Entitäten liegen nur einzelne Studien vor. Liu et al. berichten in ihrer Studie von einem Korrelationskoeffizienten von -0,778 ($p = 0$) bei der Korrelation des Gradings von Cervixkarzinomen mit der ADC-Messung. In der gleichen Arbeit wurde auch über einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den ADC-Werten von Adenokarzinomen der Cervix und squamösen Karzinomen berichtet. Weiterhin fand sich eine starke negative Korrelation der ADC-Werte zum Proliferationsindex von -0,711 ($p = 0$) (Liu et al., 2009).

Die Studie von Heo et al. untersuchte die Wertigkeit der DWI beim hepatozellulären Karzinom und fand eine mäßige negative Korrelation von $r = -0,51$ ($p = 0,012$) zwischen den ADC-Werten und dem histologischen Grading (Heo et al., 2010).

Für das Larynxkarzinom zeigten Shang et al. einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen malignen und benignen Larynxläsionen (Shang et al., 2013). Einen ebenfalls signifikanten Unterschied konnten Shi et al. beim Schilddrüsenkarzinom nachweisen (Shi et al., 2013). Weiterhin untersuchte Ginat et al. Läsionen des Schädelknochens und auch in dieser Arbeit wurden signifikante Unterschiede in den ADC-Werten zwischen malignen und benignen Tumoren gefunden. Zudem fand sich in dieser Studie auch eine mäßige negative Korrelation mit $r = -0,58$ ($p = 0,023$) zwischen den ADC-Werten und dem Proliferationsindex. Ginat et al. zeigen in ihrer Studie auch, dass ein NADC-Wert von 1,23 (Genauigkeit 84,6%; Sensitivität 75%; Spezifität 92,3%) bzw. ein ADC-Wert von 1,01 (Genauigkeit 83,7%; Sensitivität 83,3%; Spezifität

84,6%) die besten Schwellenwerte zur Differenzierung von malignen und benignen Läsionen darstellen (Ginat et al., 2012).

Mehrere Studien beschreiben das Verhalten von Gliomen in der DWI. Hier konnte in den Studien von Chen et al. und Zhao et al. ein signifikanter Unterschied zwischen niedriggradigen Gliomen und hochgradigen Gliomen gefunden werden, wobei Chen et al. einen Schwellenwert des ADC_{min} von $0,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ als besten Wert zur Differenzierung angeben bei einer Sensitivität von 85,4% und einer Spezifität von 71% (Chen et al., 2010; Zhao et al., 2015). Bei Calvar et al. auch ein signifikanter Unterschied zwischen normalem Hirngewebe und Gliomen bzw. Metastasen (Calvar et al., 2005). Chen et al. und Choi et al. berichten von einer negativen Korrelation der ADC-Werte zum Tumorgrad mit $r = -0,524$ bzw. $r = -0,38$. Außerdem zeigten die Arbeiten von Calvar et al., Chen et al., Choi et al. und Sunwoo et al. eine signifikante negative Korrelation des Proliferationsindex zu den ADC-Werten zwischen $r = -0,541$ und $r = -0,312$ (Calvar et al., 2005; Chen et al., 2010; Sunwoo et al., 2013; Choi et al., 2014). Jenkinson et al. fanden bei der Betrachtung des Oligodendroglioms keine signifikante Korrelation zwischen der Zellzahl und den ADC-Werten (Jenkinson et al., 2010).

Bei einer Studie von Humphries et al. zu unterschiedlichen Tumoren bei Kindern wurde zwar kein signifikanter Unterschied zwischen benignen und malignen Läsionen entdeckt, allerdings zeigte sich eine signifikante Varianz von $R^2 = 0,541$, entsprechend einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,736$ (Humphries et al., 2007).

5.4. Stärken und Schwächen der Arbeit

Unsere Studie hat verschiedene Limitationen. Eine Limitation unserer Studie besteht durch ihren retrospektiven Charakter. Weiterhin untersuchten wir 49 Tumoren wovon nur 7 einen höheren Grad als Grad I aufwiesen. Größere Zahlen vor allem der höhergradigen Tumoren sind nötig um die Beziehung von DWI und histologischen Parametern in den verschiedenen Meningeom-Subtypen zu untersuchen. Weiterhin könnten sich, wie bei Watanabe et al., die Ergebnisse bei anderen b-Werten anders darstellen.

5.5. Ausblick

Die hier vorliegende Studie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied in den ADC_{mean} und NADC Werten zwischen Grad I und Grad II/III Meningeomen, allerdings mit Überlappungen und einem niedrigen positiven prädiktiven Wert von nur 33,3%. Aufgrund des sehr guten negativen prädiktiven Werts von 96,8% eignet sich anhand der hier erhobenen Daten ein ADC_{mean} Grenzwert von $0,85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ insbesondere zum Ausschluss eines höhergradigen Meningeoms. Dies relativiert sich jedoch, wenn die anderen erschienenen Studien, hier

insbesondere die aktuelle Metaanalyse von Surov et al. betrachtet werden. Dort zeigte sich für denselben Grenzwert ein positiver prädiktiver Wert von 88,6% und ein negativer prädiktiver Wert von 73,7%, also kann anhand dieser Daten mithilfe der DWI eher das Vorliegen eines höhergradigen Meningeoms bestätigt als ausgeschlossen werden (Surov et al., 2016).

Insgesamt ist die Messung der ADC-Werte ein geeignetes Verfahren um höhergradige von niedriggradigen Meningeomen zu unterscheiden, allerdings gibt es teilweise recht beträchtliche Überschneidungen. Möglicherweise könnten Studien mit Untersuchungen bei höheren b-Werten von ca. 4000 s/mm² in Zukunft noch bessere Ergebnisse hinsichtlich der Differenzierung bringen bei deutlich weniger Überschneidungen. Die Studie von Watanabe et al. weist zumindest auf diese Möglichkeit hin (Watanabe et al., 2013).

6. Zusammenfassung

Meningeome sind eine der häufigsten Tumorentitäten des ZNS und fallen häufig erst als Zufallsbefund bei Untersuchungen auf, da sie oft asymptomatisch sind. Die Mehrzahl der Meningeome ist gutartig. Da sie jedoch selten ein bösartiges Verhalten zeigen und nicht immer im Verlauf kontrolliert werden, ist eine Abschätzung der Malignität mittels eines nichtinvasiven Verfahrens, z.B. im MRT, interessant.

In unserer Studie wurde der Zusammenhang zwischen den histopathologischen Parametern Zellzahl, histologischer Subtyp, Proliferationsindex und Tumorgrad von Meningeomen mit ihren Eigenschaften in der MRT-Diffusionsbildgebung untersucht. Sie umfasst die Daten von 49 Meningeomen welche neurochirurgisch am Uniklinikum Halle/Saale zwischen 2006 und 2013 reseziert wurden und zuvor eine Diffusionsbildgebung im MRT erhalten haben. Es wurde jeweils ADC_{min} und ADC_{mean} mittels einer manuell eingezeichneten ROI in den ADC maps bestimmt und anschließend zusätzlich der NADC berechnet.

Es zeigt sich, dass Grad II/III Tumoren statistisch signifikant niedrigere ADC/NADC Werte aufweisen als Grad I Meningeome. Als optimaler Grenzwert zur Differenzierung von Grad I und Grad II/III Meningeomen ergab sich ein ADC_{mean} Wert von $0,85 \times 10^{-3} \text{mm}^2 \text{s}^{-1}$ bei einer Sensitivität von 72,9%, einer Spezifität von 73,1% und einer statistischen Genauigkeit von 73% bei einem Youden Index von 0,571. Die ROC Analyse ergab eine Fläche unter der Kurve von 0,809. Der positive prädiktive Wert beträgt 33,3% und der negative 96,8%. Bei demselben Grenzwert zeigt sich jedoch in einer aktuellen Metaanalyse von Surov et al. ein positiver prädiktiver Wert von 88,6% und eine negativer prädiktiver Wert von 73,7%.

ADC_{mean} und NADC Werte korrelierten negativ mit dem Tumorproliferationsindex. Zusätzlich unterscheidet sich diese Korrelation zwischen den Meningeom-Subtypen. Es konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen ADC_{min} Werten und der Zellzahl identifiziert werden.

Weitere Untersuchungen mit mehr Patienten und ggf. höheren b-Werten sind nötig um die Verbindung zwischen DWI und histologischen Parametern in den verschiedenen Meningeom-Subtypen zu untersuchen und die gefundenen Unterschiede zu validieren bzw. die Grenzwerte genauer zu definieren.

Literaturverzeichnis

Al-Rodhan NR, Laws ER, JR (1990) Meningioma: a historical study of the tumor and its surgical management. *Neurosurgery* 26:832-46.

Altman DG (1999) *Practical Statistics for Medical Research*. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, Fla.

Bailey P, Bucy P. C. (1931) The origin and nature of meningeal tumors. *Am J Cancer*:1554.

Bondy M, Ligon BL (1996) Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *Journal of neuro-oncology* 29:197–205.

Calvar JA, Meli FJ, Romero C, Calcagno ML, Yanez P, Martinez AR, Lambre H, Taratuto AL, Sevlever G (2005) Characterization of brain tumors by MRS, DWI and Ki-67 labeling index. *Journal of neuro-oncology* 72:273–280.

Carr H, Purcell EM. (1954) Effects of Diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys Rev.*:630–639.

Chen Z, Ma L, Lou X, Zhou Z (2010) Diagnostic value of minimum apparent diffusion coefficient values in prediction of neuroepithelial tumor grading. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 31:1331–1338.

Choi H, Paeng JC, Cheon GJ, Park C-K, Choi SH, Min HS, Kang KW, Chung J-K, Kim EE, Lee DS (2014) Correlation of 11C-methionine PET and diffusion-weighted MRI: is there a complementary diagnostic role for gliomas? *Nuclear medicine communications* 35:720–726.

Choi BB, Kim SH, Kang BJ, Lee JH, Song BJ, Jeong SH, Yim HW (2012a) Diffusion-weighted imaging and FDG PET/CT: predicting the prognoses with apparent diffusion coefficient values and maximum standardized uptake values in patients with invasive ductal carcinoma. *World journal of surgical oncology* 10:126.

Choi SY, Chang Y-W, Park HJ, Kim HJ, Hong SS, Seo DY (2012b) Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. *The British journal of radiology* 85:e474-9.

Cushing H (1922) The Meningiomas (dural endotheliomas): Their source, and favoured seats of origin. *Brain*:282–316.

Cushing H, Eisenhardt L (1938) *Meningiomas: their classification, regional behaviour, life history, and surgical end results*. Thomas, Springfield.

Deen HG, JR, Scheithauer BW, Ebersold MJ (1982) Clinical and pathological study of meningiomas of the first two decades of life. *Journal of neurosurgery* 56:317–322.

Doskaliyev A, Yamasaki F, Ohtaki M, Kajiwara Y, Takeshima Y, Watanabe Y, Takayasu T, Amatya VJ, Akiyama Y, Sugiyama K, Kurisu K (2012) Lymphomas and glioblastomas: differences in the apparent diffusion coefficient evaluated with high b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T. *European journal of radiology* 81:339–344.

Driessen JP, Caldas-Magalhaes J, Janssen LM, Pameijer FA, Kooij N, Terhaard CHJ, Grolman W, Philippens MEP (2014) Diffusion-weighted MR imaging in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: association between apparent diffusion coefficient and histologic findings. *Radiology* 272:456–463.

Eida S, Sumi M, Sakihama N, Takahashi H, Nakamura T (2007) Apparent diffusion coefficient mapping of salivary gland tumors: prediction of the benignancy and malignancy. *AJNR. American journal of neuroradiology* 28:116–121.

Fatima Z, Motosugi U, Waqar AB, Hori M, Ishigame K, Oishi N, Onodera T, Yagi K, Katoh R, Araki T (2013) Associations among q-space MRI, diffusion-weighted MRI and histopathological parameters in meningiomas. *European radiology* 23:2258–2263.

Gibbs P, Liney GP, Pickles MD, Zelhof B, Rodrigues G, Turnbull LW (2009) Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. *Investigative radiology* 44:572–576.

Ginat DT, Mangla R, Yeane G, Wang HZ (2010) Correlation of diffusion and perfusion MRI with Ki-67 in high-grade meningiomas. *AJR. American journal of roentgenology* 195:1391–1395.

Ginat DT, Mangla R, Yeane G, Johnson M, Ekholm S (2012) Diffusion-weighted imaging for differentiating benign from malignant skull lesions and correlation with cell density. *AJR. American journal of roentgenology* 198:W597-601.

Goyal A, Sharma R, Bhalla AS, Gamanagatti S, Seth A, Iyer VK, Das P (2012) Diffusion-weighted MRI in renal cell carcinoma: a surrogate marker for predicting nuclear grade and histological subtype. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 53:349–358.

Haddad G, Al-Mefty O (1996) Meningiomas: an overview. *Neurosurgery*:833–841.

Hakyemez B, Yildirim N, Gokalp G, Erdogan C, Parlak M (2006) The contribution of diffusion-weighted MR imaging to distinguishing typical from atypical meningiomas. *Neuroradiology* 48:513–520.

Haradome K, Haradome H, Usui Y, Ueda S, Kwee TC, Saito K, Tokuyue K, Matsubayashi J, Nagao T, Goto H (2014) Orbital lymphoproliferative disorders (OLPDs): value of MR imaging for differentiating orbital lymphoma from benign OPLDs. *AJNR. American journal of neuroradiology* 35:1976–1982.

Heijmen L, Ter Voert, Edwin E G W, Nagtegaal ID, Span P, Bussink J, Punt CJA, de Wilt, Johannes H W, Sweep, Fred C G J, Heerschap A, van Laarhoven, Hanneke W M (2013) Diffusion-weighted MR imaging in liver metastases of colorectal cancer: reproducibility and biological validation. *European radiology* 23:748–756.

Heo SH, Jeong YY, Shin SS, Kim JW, Lim HS, Lee JH, Koh YS, Cho CK, Kang HK (2010) Apparent diffusion coefficient value of diffusion-weighted imaging for hepatocellular carcinoma: correlation with the histologic differentiation and the expression of vascular endothelial growth factor. *Korean journal of radiology* 11:295–303.

Holzapfel K, Duetsch S, Fauser C, Eiber M, Rummeny EJ, Gaa J (2009) Value of diffusion-weighted MR imaging in the differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes. *European journal of radiology* 72:381–387.

Humphries PD, Sebire NJ, Siegel MJ, Olsen OE (2007) Tumors in pediatric patients at diffusion-weighted MR imaging: apparent diffusion coefficient and tumor cellularity. *Radiology* 245:848–854.

Ikeda M, Motoori K, Hanazawa T, Nagai Y, Yamamoto S, Ueda T, Funatsu H, Ito H (2004) Warthin tumor of the parotid gland: diagnostic value of MR imaging with histopathologic correlation. *AJNR. American journal of neuroradiology* 25:1256–1262.

Jenkinson MD, Du Plessis DG, Smith TS, Brodbelt AR, Joyce KA, Walker C (2010) Cellularity and apparent diffusion coefficient in oligodendroglial tumours characterized by genotype. *Journal of neuro-oncology* 96:385–392.

Kim SH, Cha ES, Kim HS, Kang BJ, Choi JJ, Jung JH, Park YG, Suh YJ (2009) Diffusion-weighted imaging of breast cancer: correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 30:615–620.

Kobayashi S, Koga F, Kajino K, Yoshita S, Ishii C, Tanaka H, Saito K, Masuda H, Fujii Y, Yamada T, Kihara K (2014) Apparent diffusion coefficient value reflects invasive and proliferative potential of bladder cancer. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 39:172–178.

Kurland LT, Schoenberg BS, Annegers JF, Okazaki H, Molgaard CA (1982) The incidence of primary intracranial neoplasms in Rochester, Minnesota, 1935-1977. *Annals of the New York Academy of Sciences* 381:6–16.

Langer DL, van der Kwast, Theodorus H, Evans AJ, Plotkin A, Trachtenberg J, Wilson BC, Haider MA (2010) Prostate tissue composition and MR measurements: investigating the relationships between ADC, T2, K(trans), v(e), and corresponding histologic features. *Radiology* 255:485–494.

Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M (1986) MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161:401–407.

Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H (2001) Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 13:534–546.

Liu Y, Bai R, Sun H, Liu H, Wang D (2009) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of uterine cervical cancer. *Journal of computer assisted tomography* 33:858–862.

Louis A (1774) *Memoire sur les Tumeurs Fongueuses de la Dure-mere*. Mem. Acad R. Chir. Paris:1–59.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica* 114:97–109.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 131:803-20.

Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, Malik GM (1993) Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review. *Neurosurgery* 33:955–963.

Martincich L, Deantoni V, Bertotto I, Redana S, Kubatzki F, Sarotto I, Rossi V, Liotti M, Ponzzone R, Aglietta M, Regge D, Montemurro F (2012) Correlations between diffusion-weighted imaging and breast cancer biomarkers. *European radiology* 22:1519–1528.

Mori N, Ota H, Mugikura S, Takasawa C, Ishida T, Watanabe G, Tada H, Watanabe M, Takase K, Takahashi S (2015) Luminal-type breast cancer: correlation of apparent diffusion coefficients with the Ki-67 labeling index. *Radiology* 274:66–73.

- Mosavi F, Wassberg C, Selling J, Molin D, Ahlstrom H (2015) Whole-body diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT can discriminate between different lymphoma subtypes. *Clinical radiology* 70:1229–1236.
- Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D (1990) Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR. American journal of neuroradiology* 11:423–429.
- Nagar VA, Ye JR, Ng WH, Chan YH, Hui F, Lee CK, Lim CCT (2008) Diffusion-weighted MR imaging: diagnosing atypical or malignant meningiomas and detecting tumor dedifferentiation. *AJNR. American journal of neuroradiology* 29:1147–1152.
- Neubauer H, Evangelista L, Hassold N, Winkler B, Schlegel PG, Kostler H, Hahn D, Beer M (2012) Diffusion-weighted MRI for detection and differentiation of musculoskeletal tumorous and tumor-like lesions in pediatric patients. *World journal of pediatrics : WJP* 8:342–349.
- Pabst C (2013) *Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)*.
- Pavlis G, Rados M, Pazanin L, Padovan RS, Ozretic D, Pavlis G (2008) Characteristics of typical and atypical meningiomas on ADC maps with respect to schwannomas. *Clinical imaging* 32:22–27.
- Percy AK, Elveback LR, Okazaki H, Kurland LT (1972) Neoplasms of the central nervous system. Epidemiologic considerations. *Neurology* 22:40–48.
- Perrone A, Guerrisi P, Izzo L, D'Angeli I, Sassi S, Lo Mele L, Marini M, Mazza D, Marini M (2011) Diffusion-weighted MRI in cervical lymph nodes: differentiation between benign and malignant lesions. *European journal of radiology* 77:281–286.
- Preston-Martin S, Mack W, Henderson BE (1989) Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. *Cancer research* 49:6137–6143.
- Razek, Ahmed Abdel Khalek Abdel, Gaballa G, Denewer A, Nada N (2010) Invasive ductal carcinoma: correlation of apparent diffusion coefficient value with pathological prognostic factors. *NMR in biomedicine* 23:619–623.
- Reiser M, Semmler W (2002) *Magnetresonanztomographie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
- Roser F, Samii M, Ostertag H, Bellinzona M (2004) The Ki-67 proliferation antigen in meningiomas. Experience in 600 cases. *Acta neurochirurgica* 146:37-44; discussion 44.

Sanverdi SE, Ozgen B, Oguz KK, Mut M, Dolgun A, Soylemezoglu F, Cila A (2012) Is diffusion-weighted imaging useful in grading and differentiating histopathological subtypes of meningiomas? *European journal of radiology* 81:2389–2395.

Sasaki M, Eida S, Sumi M, Nakamura T (2011) Apparent diffusion coefficient mapping for sinonasal diseases: differentiation of benign and malignant lesions. *AJNR. American journal of neuroradiology* 32:1100–1106.

Sato K, Yuasa N, Fujita M, Fukushima Y (2014) Clinical application of diffusion-weighted imaging for preoperative differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. *American journal of obstetrics and gynecology* 210:368.e1-8.

Schnapauff D, Zeile M, Niederhagen MB, Fleige B, Tunn P-U, Hamm B, Dudeck O (2009) Diffusion-weighted echo-planar magnetic resonance imaging for the assessment of tumor cellularity in patients with soft-tissue sarcomas. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 29:1355–1359.

Sevcenco S, Haitel A, Ponhold L, Susani M, Fajkovic H, Shariat SF, Hiess M, Spick C, Szarvas T, Baltzer PAT (2014) Quantitative apparent diffusion coefficient measurements obtained by 3-Tesla MRI are correlated with biomarkers of bladder cancer proliferative activity. *PloS one* 9:e106866.

Shang D-S, Ruan L-X, Zhou S-H, Bao Y-Y, Cheng K-J, Wang Q-Y (2013) Differentiating laryngeal carcinomas from precursor lesions by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3.0 T: a preliminary study. *PloS one* 8:e68622.

Shi HF, Feng Q, Qiang JW, Li RK, Wang L, Yu JP (2013) Utility of diffusion-weighted imaging in differentiating malignant from benign thyroid nodules with magnetic resonance imaging and pathologic correlation. *Journal of computer assisted tomography* 37:505–510.

Subhawong TK, Durand DJ, Thawait GK, Jacobs MA, Fayad LM (2013) Characterization of soft tissue masses: can quantitative diffusion weighted imaging reliably distinguish cysts from solid masses? *Skeletal radiology* 42:1583–1592.

Sun Y, Tong T, Cai S, Bi R, Xin C, Gu Y (2014) Apparent Diffusion Coefficient (ADC) value: a potential imaging biomarker that reflects the biological features of rectal cancer. *PloS one* 9:e109371.

Sunwoo L, Choi SH, Park C-K, Kim JW, Yi KS, Lee WJ, Yoon TJ, Song SW, Kim JE, Kim JY, Kim TM, Lee S-H, Kim J-H, Sohn C-H, Park S-H, Kim IH, Chang K-H (2013) Correlation of apparent diffusion coefficient values measured by diffusion MRI and MGMT promoter methylation

semiquantitatively analyzed with MS-MLPA in patients with glioblastoma multiforme. *Journal of magnetic resonance imaging* : JMRI 37:351–358.

Surov A, Ryl I, Bartel-Friedrich S, Wienke A, Kosling S (2015) Diffusion weighted imaging of nasopharyngeal adenoid hypertrophy. *Acta radiologica* (Stockholm, Sweden : 1987) 56:587–591.

Surov A, Ginat DT, Sanverdi E, Lim CCT, Hakyemez B, Yogi A, Cabada T, Wienke A (2016) Use of Diffusion Weighted Imaging in Differentiating Between Malignant and Benign Meningiomas. A Multicenter Analysis. *World neurosurgery* 88:598–602.

Sutherland GR, Florell R, Louw D, Choi NW, Sima AA (1987) Epidemiology of primary intracranial neoplasms in Manitoba, Canada. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 14:586–592.

Takeuchi M, Sasaki S, Ito M, Okada S, Takahashi S, Kawai T, Suzuki K, Oshima H, Hara M, Shibamoto Y (2009) Urinary bladder cancer: diffusion-weighted MR imaging--accuracy for diagnosing T stage and estimating histologic grade. *Radiology* 251:112–121.

Tamada T, Kanomata N, Sone T, Jo Y, Miyaji Y, Higashi H, Yamamoto A, Ito K (2014) High b value (2,000 s/mm²) diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer at 3 Tesla: comparison with 1,000 s/mm² for tumor conspicuity and discrimination of aggressiveness. *PLoS one* 9:e96619.

Tang Y, Dundamadappa SK, Thangasamy S, Flood T, Moser R, Smith T, Cauley K, Takhtani D (2014) Correlation of apparent diffusion coefficient with Ki-67 proliferation index in grading meningioma. *AJR. American journal of roentgenology* 202:1303–1308.

Thariat S, Riehm S, Kremer S, Martin E, Veillon F (2009) Apparent diffusion coefficient values of middle ear cholesteatoma differ from abscess and cholesteatoma admixed infection. *AJNR. American journal of neuroradiology* 30:1123–1126.

Usuda K, Maeda S, Motono N, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, Matoba M, Watanabe N, Tonami H, Ueda Y, Sagawa M (2015) Diagnostic Performance of Diffusion - Weighted Imaging for Multiple Hilar and Mediastinal Lymph Nodes with FDG Accumulation. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 16:6401–6406.

Wang J, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, Momose M, Ishiyama T (2001) Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 220:621–630.

Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR (1992) Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology* 42:1717–1723.

Watanabe Y, Yamasaki F, Kajiwara Y, Takayasu T, Nosaka R, Akiyama Y, Sugiyama K, Kurisu K (2013) Preoperative histological grading of meningiomas using apparent diffusion coefficient at 3T MRI. *European journal of radiology* 82:658–663.

Wu X, Pertovaara H, Dastidar P, Vornanen M, Paavolainen L, Marjomaki V, Jarvenpaa R, Eskola H, Kellokumpu-Lehtinen P-L (2013) ADC measurements in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: a DWI and cellularity study. *European journal of radiology* 82:e158-64.

Yabuuchi H, Matsuo Y, Abe K, Baba S, Sunami S, Kamitani T, Yonezawa M, Yamasaki Y, Kawanami S, Nagao M, Okamoto T, Nakamura K, Yamamoto H, Sasaki M, Honda H (2015) Anterior mediastinal solid tumours in adults: characterisation using dynamic contrast-enhanced MRI, diffusion-weighted MRI, and FDG-PET/CT. *Clinical radiology* 70:1289–1298.

Yamashita K, Yoshiura T, Hiwatashi A, Togao O, Yoshimoto K, Suzuki SO, Abe K, Kikuchi K, Maruoka Y, Mizoguchi M, Iwaki T, Honda H (2013) Differentiating primary CNS lymphoma from glioblastoma multiforme: assessment using arterial spin labeling, diffusion-weighted imaging, and (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology* 55:135–143.

Yoshida S, Kobayashi S, Koga F, Ishioka J, Ishii C, Tanaka H, Nakanishi Y, Matsuoka Y, Numao N, Saito K, Masuda H, Fujii Y, Kihara K (2013) Apparent diffusion coefficient as a prognostic biomarker of upper urinary tract cancer: a preliminary report. *European radiology* 23:2206–2214.

Yoshikawa MI, Ohsumi S, Sugata S, Kataoka M, Takashima S, Mochizuki T, Ikura H, Imai Y (2008) Relation between cancer cellularity and apparent diffusion coefficient values using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer. *Radiation medicine* 26:222–226.

Yue Q, Shibata Y, Isobe T, Anno I, Kawamura H, Gong Q-Y, Matsumura A (2009) Absolute choline concentration measured by quantitative proton MR spectroscopy correlates with cell density in meningioma. *Neuroradiology* 51:61–67.

Zelhof B, Pickles M, Liney G, Gibbs P, Rodrigues G, Kraus S, Turnbull L (2009) Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU international* 103:883–888.

Zhang X-Y, Sun Y-S, Tang L, Xue W-C, Zhang X-P (2011) Correlation of diffusion-weighted imaging data with apoptotic and proliferation indexes in CT26 colorectal tumor homografts in balb/c mouse. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 33:1171–1176.

Zhang J, Jing H, Han X, Huang Z, Cao Z, Liu Q (2013) Diffusion-weighted imaging of prostate cancer on 3T MR: Relationship between apparent diffusion coefficient values and Ki-67 expression. *Academic radiology* 20:1535–1541.

Zhang G-F, Zhang H, Tian X-M, Zhang H (2014) Magnetic resonance and diffusion-weighted imaging in categorization of uterine sarcomas: correlation with pathological findings. *Clinical imaging* 38:836–844.

Zhao J, Yang Z-y, Luo B-n, Yang J-y, Chu J-p (2015) Quantitative Evaluation of Diffusion and Dynamic Contrast-Enhanced MR in Tumor Parenchyma and Peritumoral Area for Distinction of Brain Tumors. *PloS one* 10:e0138573.

Zimmermann H (1969) Brain tumours: their incidence and classification in man and their experimental production. *Ann NY Acad Sci.*:337–359.

Zülch KJ (1970) Gehirntumor und Trauma. *Hefte zur Unfallheilkunde* 107:33–44.

Thesen

1. Meningeome sind häufige intrakranielle Tumore welche oft als Zufallsbefunde bei der kraniellen Bildgebung entdeckt werden. In vielen Fällen erfolgt keine Nachkontrolle, jedoch gibt es auch maligne Meningeome.
2. Höhergradige Meningeome zeigen statistisch signifikant niedrigere ADC_{mean} - und $NADC$ -Werte als benigne. Als optimaler Threshold erwies sich ein ADC_{mean} von $0,85 \times 10^{-3} \text{mm}^2\text{s}^{-1}$. Somit ist eine Messung der ADC-Werte prinzipiell ein geeignetes Verfahren zur präinterventionellen Risikoabschätzung.
3. Eine statistisch signifikante Korrelation besteht zwischen ADC_{min} und der Zellzahl.
4. Ebenfalls statistisch signifikant korreliert der Proliferationsindex mit ADC_{mean} und $NADC$.
5. ADC_{mean} kann als Surrogatmarker für die Proliferation genutzt werden mit einer Genauigkeit von >75%.
6. Zwischen den histologischen Subtypen zeigen sich starke Überschneidungen, teilweise auch mit höhergradigen Meningeomen. Dies beeinträchtigt die diagnostische Aussagekraft.
7. Weiterführende Studien mit mehr Patienten und ggf. höheren b-Werten sind zur genaueren Beurteilung und Darstellung einer statistischen Signifikanz weiterer Zusammenhänge notwendig.

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.09).

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Danksagung

Mein Dank gilt folgenden Personen die mich während der Erstellung und Bearbeitung meiner Dissertation oder auch darüber hinaus unterstützt haben.

Nicht genug danken kann ich Prof. Alexey Surov, der mich sehr engagiert in die wissenschaftliche Tätigkeit eingeführt hat, immer ein offenes Ohr für Fragen und Probleme hatte und letztlich als Mentor und Lektor maßgeblich am Gelingen dieser Promotion beteiligt war.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Dr. Eckhard Fiedler bei der Unterstützung in allen histopathologischen Fragen.

Herzlichen Dank auch an Dr. Nicoletta Nalazek für die kritischen Anmerkungen und hilfreichen Tipps bei der Erstellung dieser Promotion.

Mein Dank gilt auch meinen guten Freunden Julia, Leander, Robert, Mario, Tobias und Franz für die nötige Ablenkung um danach wieder konzentriert arbeiten zu können.

Natürlich auch an Sarah dafür, dass ich nach einer Spätschicht nicht hungrig ins Bett muss und vieles mehr.

Und zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern und Großeltern danken, die mich während meines gesamten bisherigen Lebens außerordentlich unterstützt haben.