

Aus der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. med. H. Zeumer

**QUANTITATIVE T2 MESSUNGEN IN DER
MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE BEI
HIRNEIGENEN TUMOREN**

DISSERTATION

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Dr. med. Astrid Licharz

aus Marburg

Hamburg 2007

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am: 13.06.2007

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen

Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. H. Zeumer

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: PD Dr. A. Münchau

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. M. Glatzel

INHALTSÜBERSICHT

Seite

1 Einleitung.....	1
1.1 Gliome	1
1.2 Grundlagen Magnet Resonance Imaging (MRI).....	3
1.2.1 Longitudinale Relaxation T1	5
1.2.2 Transversale Relaxation T2	5
1.3 Ziel der Arbeit	9
2. Patienten und Methode	9
2.1 Patientengut	9
2.2 MRT-Aufnahmen, T2-Maps	11
2.3 Region of Interest (ROI) und Auswertung	11
3 Ergebnisse.....	13
3.1 Normalwerte für unterschiedliche Hirnregionen.....	13
3.2 Hypothese: Der angewandte Test unterscheidet zwischen „gesund und krank“	13
3.3 Hypothese: Der angewandte Test unterscheidet zwischen high grade und low grade Tumoren	15
3.4 Hypothese: Der angewandte Test unterscheidet zwischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen	17
4 Diskussion	18
5 Zusammenfassung	23
6 Literaturverzeichnis	25
8 Lebenslauf.....	28
9 Danksagung	29
10 Erklärung	30

1 Einleitung

1.1 Gliome

Als Gliome werden Tumoren bezeichnet, die durch eine Entartung des Stützgewebes des Gehirns, der sogenannten Glia entstehen.

Die Klassifizierung dieser Tumoren richtet sich nach der WHO-Klassifikation, welche auf histogenetischen Überlegungen beruht. Die erste Fassung wurde im Jahre 1979 erarbeitet (Zülch, 1979). Wegen fortschreitender Entwicklungen auf dem Gebiet der Tumorneuropathologie mit Entdeckung neuer Tumorentitäten und neuer Varianten bekannter Tumoren sowie Fortschritte in der Immunhistochemischen Diagnostik wurde die Klassifikation im Laufe der Jahre überarbeitet (Kleihues et al., 1993; Wiestler et Wolf, 1995).

In der aktuellen WHO-Klassifikation (Kleihues et Cavenee, 2000) wird den Tumoren ein Malignitätsgrad auf einer vierstufigen Skala zugeordnet. Hierfür gibt es folgende Abstufungen: Grad I – benigne, Grad II – semibenigne/semimaligne, Grad III – maligne, Grad IV – hochmaligne. Tumoren der Klassen I und II fasst man unter dem Begriff „low grade“ und Tumoren der Klassen III und IV unter dem Begriff „high grade“ zusammen. Das für andere Gebiete übliche Tumorstaging wird in der Neuroonkologie nicht angewendet, da Lymphknoten- und Organmetastasen selten sind. Die Tumorklassifikation, inklusive des Malignitätsgrades, bildet eine entscheidende Grundlage für die einzuschlagende Therapie. Weitere Grundlagen stellen Lokalisation, Ausdehnung, Alter und Allgemeinzustand des Patienten dar.

Zur Gruppe der Astrozytome gehören das diffuse Astrozytom (Grad II) mit den Varianten fibrillär, protoplasmatisch und gemästetzig, das anaplastische Astrozytom (Grad III), das Glioblastom (Grad IV) mit den Varianten Riesenzellglioblastom und Gliosarkom, das pilozytische Astrozytom (Grad I), das pleomorphe Xanthoastrozytom (Grad II) und das subependymale Riesenzellastrozytom (Grad I).

Zur Gruppe der oligodendroglialen Tumoren gehören die Oligodendrogliome und das oligoastrozytäre Mischgliom, die in den Graden WHO II und III (anaplastisches Oligodendrogliom vorkommen).

Die histologische Gradierung von Gliomen wird häufig durch eine ausgeprägte intratumorale histologische Heterogenität erschwert, so dass eine genaue Klassifizierung in einigen Fällen nicht möglich ist. Beispielsweise zeigten in einer Untersuchung von Paulus et Peiffer (1989) 82 % der untersuchten Gliome verschiedene Gradierungen innerhalb ein und desselben Tumors, 62 % wiesen sowohl benigne (Grad II) als auch maligne (Grad III oder IV) Komponenten auf. Dieses Beispiel zeigt, wie schwierig es sein kann, anhand von Einzelproben, die beispielsweise mittels Stereotaktischer Biopsie gewonnen werden, eine definitive Diagnose zu stellen. Die Biopsate haben in der Regel nur eine Größe von wenigen Millimetern und repräsentieren immer nur Ausschnitte eines Tumors.

Zur Basisdiagnostik hirneigener Tumoren zählen konventionelle Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen. Auswertungen konventioneller MRT-Aufnahmen beschränken sich auf bildmorphologische Kriterien, wie beispielsweise Abgrenzbarkeit, Lokalisation, Wachstum, Mittellinienüberschreitung, Ödembildung, Hämorrhagie, Kontrastmittelanreicherung, Homogenität oder Heterogenität der Strukturen (Masseneffekt und Nekrosen).

Diese bildmorphologischen Kriterien sind nicht immer verlässlich. High grade Tumoren können für low grade Tumoren gehalten werden, wenn typische Kriterien fehlen, wie beispielsweise Ödembildung, wenig Kontrastmittelanreicherung, fehlende Nekrosen oder fehlender Masseneffekt. Auch low grade Tumoren können mit high grade Tumoren verwechselt werden. Bei nicht voroperierten Patienten wird in der Literatur für den Nachweis eines high grade Tumors mit konventioneller MRT-Technik eine Sensitivität von lediglich 72.5 % und eine Spezifität von 65.0 % bei einem ppW von 86.1 % und einem npW von 44.1 % angegeben (Law et al., 2003). Kondziolka et al. (1993) wiesen sogar eine Rate von 50 % falsch positiv ausgewerteter Befunde bei supratentoriell gelegenen Gliomen nach.

Bei voroperierten Patienten kommt die Schwierigkeit der Beurteilung von Residualtumoren hinzu. Für maligne Gliome sind Residualtumoren nicht selten, da sie für ihr infiltrierendes Wachstum entlang der Gefäßscheiden der Weißen Substanz bekannt sind (Kelly et al. 1987). Zur Erhöhung der Sensitivität und Spezifität eines Tumors mit eingeschlossener Diagnosenfindung und Wahl der Therapie wird häufig eine invasive Diagnostik hinzugezogen.

Die konventionellen MRT-Techniken erlauben lediglich eine bildmorphologische Einschätzung der Befunde, eine quantitative Auswertung der erhaltenen Messungen ist so nicht möglich. In den letzten Jahren wurden neue MRT-Techniken zur quantitativen Evaluation von MRT-Untersuchungen entwickelt. Diese umfassen die MR-Perfusion (PWI), Diffusionsbildgebung (DWI/DTI), MR-Spektroskopie, die Magnisation-Transfer-Ratio (MTR) und die quantitative T2-Relaxationsmessung.

1.2 Grundlagen Magnet Resonance Imaging (MRI)

Magnet Resonance Imaging (MRI) basiert auf dem Prinzip der Bildgebung über Sichtbarmachung physikalischer Eigenschaften von Wasserstoffatomen in einem Magnetfeld. Wasserstoffatome sind zusammengesetzt aus einem Proton und einem um das Proton kreisenden Elektron. Das Proton ist positiv geladen und besitzt die Eigenschaft eines Spins, d.h. es dreht sich ähnlich wie ein Kreisel um sich selbst (Abb. 1). Hierbei verhält es sich wie ein kleiner Magnet. Der Spin wird von Magnetfeldern und elektromagnetischen Wellen beeinflusst. Bei Beeinflussung der Rotationsachse wird Spannung induziert, welche in einer Empfangsspule gemessen werden kann.

Unter Anlage eines äußeren Magnetfeldes B_0 reagieren die Spins mit paralleler oder antiparalleler Ausrichtung zur Richtung des angelegten Magnetfeldes (Abb. 2). Dabei reagieren sie mit einer Präzessionsbewegung, d.h. einer Ausgleichsbewegung, welche eine charakteristische Frequenz aufweist und Larmorfrequenz genannt wird.

Die Larmorfrequenz ist exakt proportional zur Stärke des Magnetfeldes B_0 und wird berechnet mit der Larmor-Gleichung

(Gleichung 1)

$$\omega = \gamma \cdot B_0$$

ω = Larmorfrequenz [MHz]

γ = gyromagnetische Konstante [MHz/T]

B_0 = Magnetfeldstärke [T = Tesla]

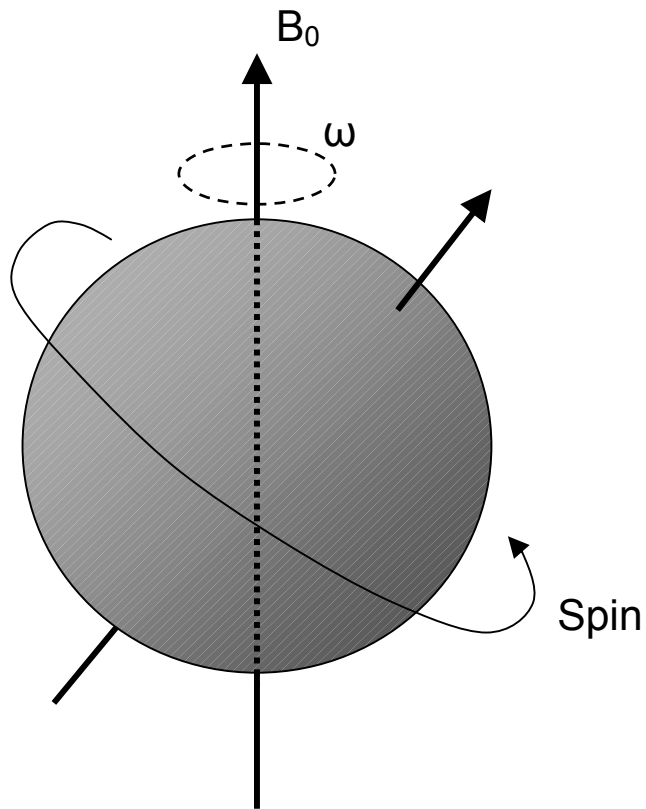


Abb. 1: Präzessionsbewegung eines Spins im Magnetfeld B_0 mit der Lamorfrequenz ω .

Nach Ausrichtung aller Spins baut sich eine Längsmagnetisierung M_Z in Z-Richtung auf, da sich die Magnetvektoren der einzelnen Spins addieren. Die Längsmagnetisierung M_Z entspricht der Richtung des Magnetfeldes B_0 .

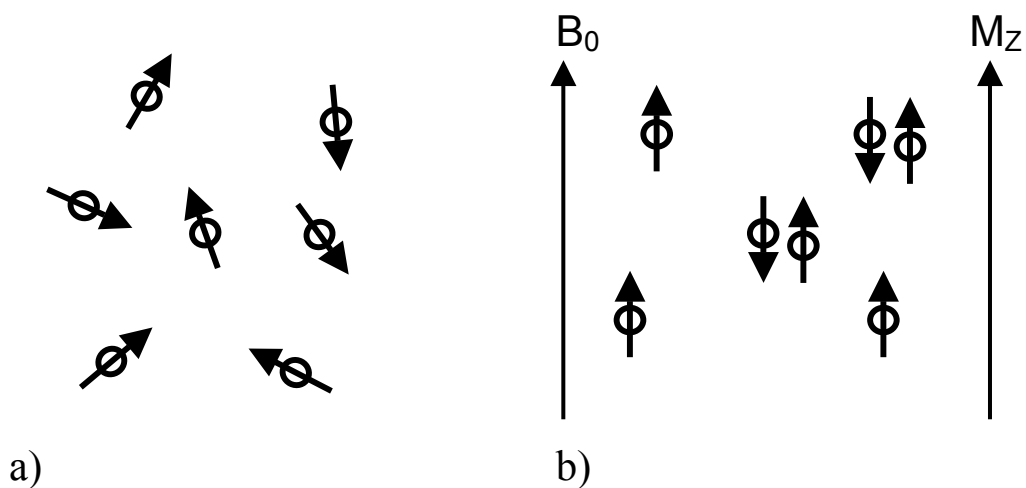


Abb. 2: a) Spins ohne Magnetfeld, b) Spinausrichtung mit angelegtem Magnetfeld B_0 und Aufbau einer Längsmagnetisierung M_Z in Z-Richtung.

Die Ausrichtung der Spins kann mittels eines Hochfrequenzimpulses beeinflusst werden. In das stabile Spin-System wird eine über einen starken Radiosender erzeugte Energie in Form einer elektromagnetischen Welle mit der gleichen Frequenz wie die Larmorfrequenz eingebracht, wobei es zu Resonanzbildung kommt. Die Spins können um 90° ausgelenkt werden (90° -Impuls). Sie werden mit ihrer Magnetisierung M_Z in die XY-Ebene (Ebene 90° zur Z-Ebene) umgeklappt. Durch gleichzeitige Einwirkung eines Magnetfeldes B_0 präzessieren die Spins in der XY-Ebene. Mit ihnen dreht sich der magnetische Summenvektor M_{XY} , der dann in der XY-Ebene liegt. Die Bewegung von M_{XY} induziert wie ein elektrischer Generator in einer Empfangsspule eine Wechselspannung, deren Frequenz gleich der Lomorfrequenz ist. Dieses Signal wird MR-Signal genannt und für die Bildgebung verwandt. Nach Entsendung des MR-Signals kehren die Spins in ihre Ausgangsposition zurück und es kommt zum sog. Relaxations-Prozess. Hierbei gibt es zwei Vorgänge, welche als T1 (Longitudinale) und T2 (Transversale) Relaxation bezeichnet werden.

1.2.1 Longitudinale Relaxation T1

Bei der Longitudinalen Relaxation kippen die angeregten Spins mit der Zeit wieder in die Z-Ebene zurück, wobei Energie an ihre Umgebung abgegeben wird. Das MR-Signal wird schwächer. T1 ist die Zeitkonstante dieses Vorgangs und ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes B_0 und der inneren Bewegung der Moleküle. Für Gewebe (bei 1,5 T) werden in der Literatur Zeitkonstanten in der Größenordnung von einer halben bis mehreren Sekunden angegeben (Köchli et Marincek, 1998).

1.2.2 Transversale Relaxation T2

Die Transversale Relaxation bezieht sich auf messbare Phasenverschiebungen der einzelnen Spins in der XY-Ebene. Nach Anregung der Spins präzessieren alle Spins zunächst synchron und haben eine Phase von 0° , ein Zustand, der auch als Phasenkohärenz bezeichnet wird. Mit der Zeit geht die Phasenkohärenz verloren, da die Spins untereinander Energie austauschen und diese dabei entweder aufnehmen oder abgeben. Die einzelnen Magnetvektoren heben sich auf. Der Summenvektor wird kleiner. Das Signal nimmt ab. Hierbei wird keinerlei Energie an die Umgebung abgegeben. T2 ist eine Zeitkonstante, welche von der Stärke des Magnetfeldes B_0 weitgehend unabhängig ist, da es sich um eine reine Spin-Spin-Wechselwirkung handelt. T2 wird in einer Größenordnung von 100-300 ms angegeben (Köchli et Marincek, 1998).

T2 gewichtete Aufnahmen sind Bilder, deren Kontrast vor allem von T2 bestimmt wird. Dabei wird eine lange Repetitionszeit gewählt, um den T1-Einfluss gering zu halten und mit einer langen Echozeit (TE) kombiniert. Unter Echozeit versteht man die Zeitspanne zwischen der Anregung der Spins und der Messung des MR-Signals. Die Echozeit beeinflusst den T2-Kontrast. Bei langer Echozeit haben Gewebe mit kurzem T2 bereits die meiste Signalintensität verloren und erscheinen dunkel. Gewebe mit langem T2 weisen hingegen viel Signal auf und erscheinen im Bild hell (beispielsweise Liquor). Der Zusammenhang zwischen Echozeit bei Geweben mit kurzem und langem T2 und dem Kontrast wird in der sogenannten T2-Kurve (Abb. 3) graphisch dargestellt. Untersuchungen von T2-Wichtungen in MRT-Aufnahmen sind im Gegensatz zu quantitativen Untersuchungen von T2-Werten qualitativer Art. In biologischen Systemen sind T2-Relaxationszeiten abhängig vom Wassergehalt der Gewebe und -verteilung. Beeinflusst wird die Relaxationszeit dabei von der Interaktion zwischen Wassermolekülen und Gewebemolekülen. T2 kann durch dephasierende Einflüsse, wie beispielsweise Einfluss der Magnetspulen auf den Phasenzerfall der Spins, verkürzt werden. Diese Inhomogenitäten sind immer gleich stark und werden mit T2* bezeichnet. Zur Ausschaltung von T2* kann ein sog. 180°-Impuls abgegeben werden.

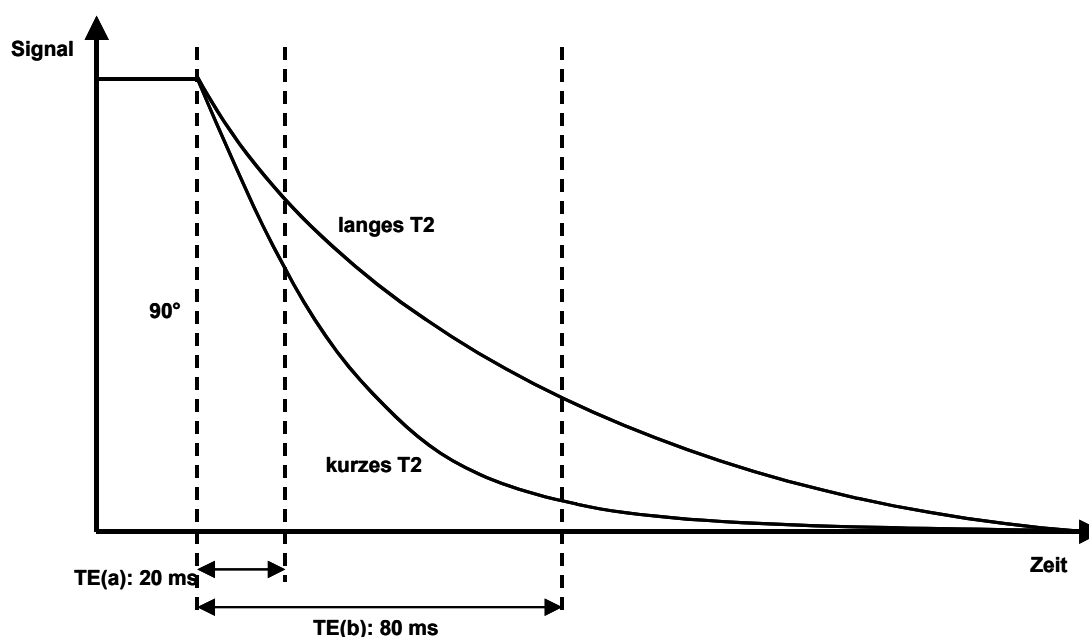


Abb. 3: T2-Kurve: Darstellung des Signalabfalls eines langen und eines kurzen T2 zweier unterschiedlicher Gewebe über die Zeit. Zeitpunkt TE(a) mit kaum Signalabfall für beide Gewebe, Zeitpunkt TE(b) mit deutlichem Signalabfall. Gewebe mit langem T2 verliert langsamer an Signal und bleibt länger hell, Gewebe mit kurzem T2 verliert schneller Signal und kommt dunkel zur Abbildung.

Das MR-Signal setzt sich zusammen aus voneinander unabhängigen T1- und T2-Zeiten. Für das MR-Signal gilt folgende Gleichung:

(Gleichung 2)

$$S = S_0 \cdot (1 - e^{-TR/T1}) \cdot e^{-TE/T2}$$

S = Signal

S₀ = zeitunabhängige Konstante

TE = Echozeit [ms]

T1/T2 = Relaxationszeiten [ms]

Für sehr lang gewählte Relaxationszeiten (TR > 2000 ms) kann der T1-Effekt vernachlässigt werden, so dass wir T2 gewichtete Aufnahmen erhalten. Unter Vernachlässigung des T1-Effektes können wir Gleichung 3 aus Gleichung 2 ableiten:

(Gleichung 3)

$$S_i = S_0 \cdot e^{-TE_i/T2}$$

S_i = Signal i, i = 1, 2 oder 3

S₀ = zeitunabhängige Konstante

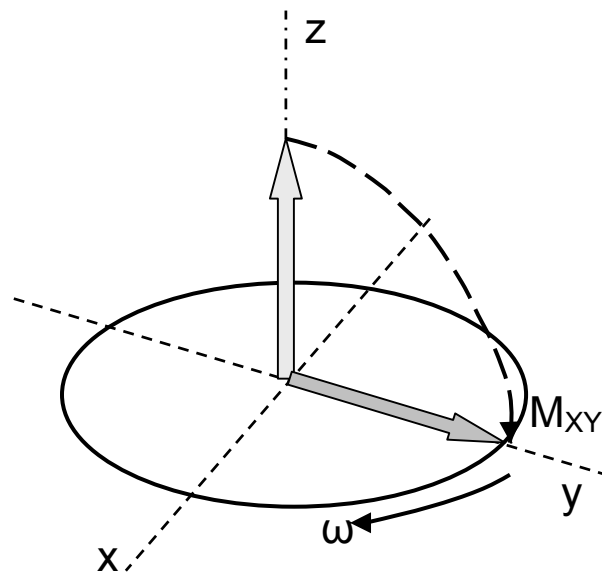
TE_i = Echozeit, i = 1, 2 oder 3 [ms]

T2 = Relaxationszeit [ms]

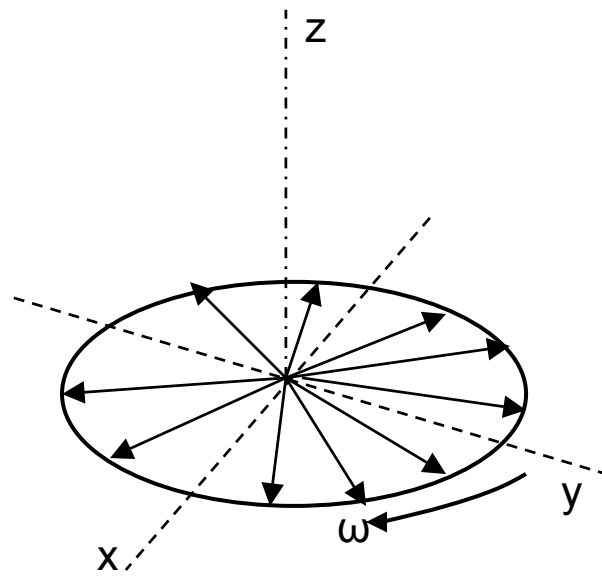
S_i entspricht der Signalintensität der Echozeit (TE_i) mit i = 1, 2 oder 3.

Mit Bekanntsein der Signalintensität und der Echozeit können mit Hilfe der Gleichung 3 T2-Werte in Millisekunden errechnet werden. Auf die Berechnung von T2-Werten wird in Kapitel 2.2 näher eingegangen.

Graphische Darstellung der Longitudinalen und Transversalen Relaxation:



a)



b)

Abb. 4: a) Anlage eines Hochfrequenzimpulses mit Ausrichtung der Spins um 90° in die XY-Ebene mit Bildung eines Summenvektors M_{xy} .

b) T2-Ralaxationszeit mit Auseinanderlaufen der Spins bei gleichzeitiger Abnahme der Quermagnetisierung M_{xy} .

1.3 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation einer quantitativen MRT-Technik, der T2 Relaxationszeit, zur Untersuchung regionaler Unterschiede innerhalb von Gliomen sowie der Unterscheidung zwischen Grad II und Grad III Gliomen.

2. Patienten und Methode

2.1 Patientengut

Untersucht wurden in einem Zeitraum von Juli 2002 bis Mai 2004 angerfertigte MRT-Aufnahmen von 75 Patienten mit klinischer Verdachtsdiagnose eines Hirntumors. Nach histologischer Sicherung der Diagnosen und anhand klinischer Verläufe wurden 23 Patientenaufnahmen aus der Auswertung ausgeschlossen. Ausschlusskriterien stellten Tumoren dar, die nicht zur Gruppe der Astrozytären Tumoren, Oligodendroglialen Tumoren und Mischgliome gehörten. Somit wurden die im Verlauf diagnostizierten Metastasen (eine Nierenzellkarzinom-Metastase und eine Hirnmetastase eines kleinzelligen Karzinoms), ein intrazerebrales hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom, entzündliche Geschehen (Abszesse, Enzephalitiden), ein Pineozytom oder anders klassifizierte Tumoren aus der Auswertung ausgeschlossen. Als Grundlage dieser Arbeit dienten MRT-Aufnahmen von 52 Patienten mit den Diagnosen Astrozytom, Oligodendrogliom oder Mischgliom, die ausgewertet und verglichen wurden. In 43 Fällen lagen histologisch gesicherte Diagnosen vor. In neun Fällen wurden die Diagnosen anhand bildmorphologischer Kriterien (Verlaufskontrollen) und klinischer Kriterien gestellt. Diese Daten wurden gesondert untersucht.

Es konnten von 18 histologisch gesicherten low grade Tumoren acht Astrozytome, acht Oligodendrogliome, zwei Mischgliome und von 25 histologisch gesicherten high grade Tumoren 20 Astrozytome, zwei Oligodendrogliome und drei Mischgliome untersucht werden. Von den neun histologisch nicht gesicherten Tumoren konnten acht Tumoren mit der Verdachtsdiagnose eines low grade Tumors (7 x Astrozytom und 1 x Oligodendrogliom) und ein Tumor mit der Verdachtsdiagnose eines high grade Tumors (Astrozytom) untersucht werden.

An der Studie beteiligten sich 25 weibliche und 27 männliche Patienten. Die Altersverteilung lag zwischen 16 und 75 Jahren. Als Referenzgruppe diente eine Gruppe von 34 gesunden Probanden, mit deren Aufnahmen ein quantitativer Vergleich zwischen pathologisch verändertem Gewebe und gesundem Gewebe möglich war.

Abbildung 5 gibt einen Überblick über die Altersverteilung der Patienten. Das Alter der Patienten lag zwischen 16 und 75 Jahren (Mittel 45.5 Jahre, Median 29.5 Jahre).

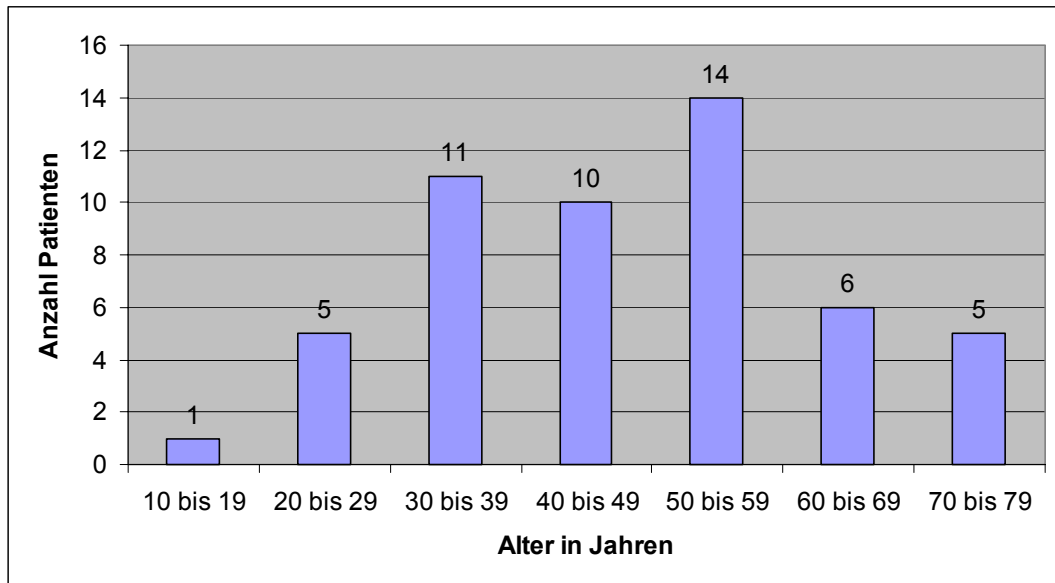


Abb. 5: Altersverteilung und Anzahl der Patienten der verschiedenen Altersgruppen.

Der Abbildung 6 ist die Anzahl der Patienten nach Alter in Jahren und die Anzahl der Patienten, die an einem high grade oder low grade Tumor erkrankt sind zu entnehmen.

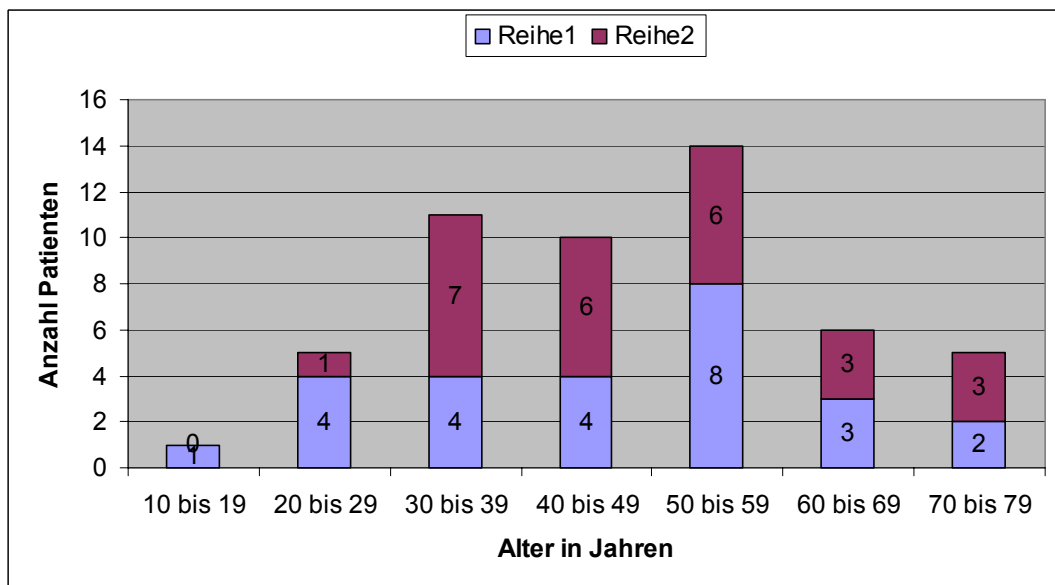


Abb. 6: Altersverteilung aller Patienten mit low grade (Reihe 1) und high grade (Reihe 2) Tumoren.

2.2 MRT-Aufnahmen, T2-Maps

Alle MRT-Aufnahmen wurden mit einem 1.5 Tesla MR-System (Sonata, Siemens, Erlangen, Germany) in der Klinik und Poliklinik für Radiologie, Neuroradiologische Abteilung, Prof. Dr. H. Zeumer am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf angefertigt. Das MRT-Protokoll war bei allen Aufnahmen einheitlich und beinhaltete eine T2w triple echo-Sequenz mit den Parametern TR/ TE1/ TE2/ TE3 = 2720/14/70/126 ms. TR steht für „repetition time (Repetitionszeit)“ in Millisekunden [ms] und TE für „echo time (Echozeit)“ in Millisekunden [ms]. Die Schichtdicke betrug 5 mm, Schichtlücke 30 %, Matrix 256 x 256 und FOV (Feld of view) 230 x 230 mm.

Die Tripel-Spin-Echosequenzen enthaltenen MRT-Bilddaten wurden zur weiteren Bearbeitung an einen PC gesandt, und mit spezieller Software „MR VISION“ (Wakefield, MA, USA, Versionen 1.5.8 und 1.6.5) bearbeitet. Hierbei wurden T2-Relaxationszeiten in Millisekunden für jedes Pixel gemäß der in Kapitel 1.2.2 erläuterten Gleichung 3 errechnet. Anschließend wurde ein aus Tripel-Spin-Echosequenzen zusammengesetztes Bild, eine sogenannte T2-Map erstellt, in der zu jedem Pixel ein errechneter T2-Wert [ms] definiert war.

Grundlage für quantitative Untersuchungen stellen T2-Werte dar, welche sich deutlich von qualitativen Untersuchungen, die sich an hell/dunkel-Kontrasten in T2 gewichteten Aufnahmen orientieren, unterscheiden. Auf die Entstehung des Bildkontrasts wurde in Kapitel 1.2.2 näher eingegangen (Signalabfall auf der T2-Kurve).

T2-Maps dienen als Grundlage zur Auswertung einzelner Regionen mittels sogenannter Regions of Interest (ROIs).

2.3 Region of Interest (ROI) und Auswertung

Zur Ermittlung von Werten wurden mit Hilfe der Software „MRIcro, Version: 1.37 build 1“ sogenannte Regions of Interest (ROIs) erstellt. Für jeden Patienten wurden die ROIs individuell festgelegt und im Tumorzentrum, Tumorrand, Grenze Tumorrand/ gesundes Gewebe und auf der gegenüberliegenden Seite des Zentralen Nervensystems (ZNS) platziert. Die ROIs hatten annähernd gleiche Größen (80 – 100 Pixel).

Für jeweils drei Schichten einer MRT-Aufnahme waren die ROIs identisch. Jede ROI beinhaltete Informationen über Mittelwert (mean) [ms], Standardabweichung (Roi SD) und Größe der ROI (n-Roi). Mit der Software MRIcro konnten die Werte (mean, Roi SD, n-Roi) ermittelt werden. Für jeden Patienten wurden vier ROIs erstellt (Abb. 7).

Zur Auswertung der Mittelwerte mussten diese unter Berücksichtigung der unterschiedlichen ROI-Größen vergleichbar gemacht werden. Hierfür wurden Mittelwerte aus Mittelwerten gebildet unter Errechnung eines Summenprodukts. Anschließend wurde mit der Software „Excel von Microsoft®“ die statistische Auswertung vorgenommen.

Hierbei wurden Schwellenwerte gewählt, welche die Fehler 1. und 2. Art minimierten. Für diese Werte wurden Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (ppW) und negativer prädiktiver Wert (npW) nachfolgend berechnet. ROIs, in denen der Kontakt mit Liquorräumen, wie zum Beispiel Ventrikeln oder Sulci unvermeidbar war, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Bei einer Referenzgruppe von 34 gesunden Probanden wurden MRT-Aufnahmen, wie oben beschrieben, zunächst zu T2-Maps gerechnet und sechs ROIs über definierten Hirnstrukturen platziert (Frontal rechts, Occipital rechts, Zentral rechts, Linsenkern rechts, Nucleus caudatus rechts, Thalamus rechts). Bei den Probanden wurden die Mittelwerte der definierten Hirnstrukturen gemittelt und als Mittelwert pro Proband ausgewertet.

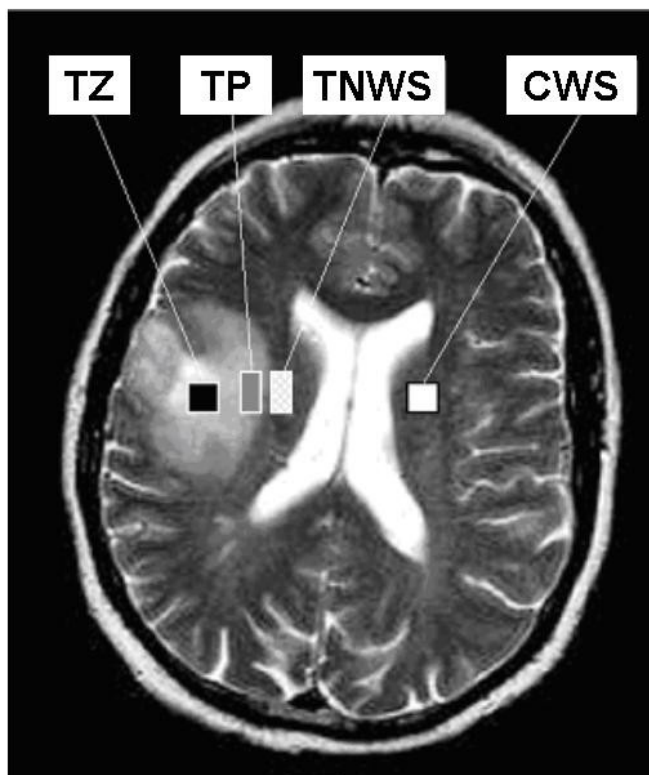


Abb. 7: Beispiel für platzierte ROIs, wobei die Rechtecke ROIs darstellen: Rechteck schwarz hinterlegt liegt im Tumorzentrum (TZ), grau hinterlegt in der Tumorperipherie (TP), kariert in Tumornähe in der Weißen Substanz (TNWS) und weiß hinterlegt liegt contralateral in der Weißen Substanz (CWS).

3 Ergebnisse

3.1 Normalwerte für unterschiedliche Hirnregionen

In Tabelle 1 wurden die bei 34 gesunden Probanden gemessenen T2-Werte als Mittelwerte der unterschiedlichen Hirnregionen aufgelistet.

Die Mittelwerte (mean) lagen zwischen 92.57 ms und 114.69 ms. Die Standardabweichungen (Roi SD) lagen zwischen 4.86 und 6.57.

Tab. 1

Anatomische Struktur	mean T2 (ms)	Roi SD
Frontal re.	92.57	4.86
Occipital re.	106.3	6.52
Zentral re.	114.69	6.57
Linsenkern re.	94.83	5.02
Nucleus caudatus re.	98.96	5.63
Thalamus re.	96.65	4.86

Normale T2-Werte (Mittelwerte aus n = 34), gemessen in regions of interest, aufgelistet nach Hirnregionen

3.2 Hypothese: Der angewandte Test unterscheidet zwischen „gesund und krank“

Folgende Auswertung (Tab. 2) konzentriert sich auf die Hypothese, dass der angewandte Test zwischen gesundem und krankem Hirngewebe unterscheiden kann. Hierfür wurden Mittelwerte der Werte verschiedener untersuchter Hirnregionen eines jeden (gesunden) Probanden mit Werten der Kranken verglichen. Bei den Kranken wurden hierfür die Werte der mittleren Schichten aus den Tumorzentren ausgewertet. Berücksichtigung fanden ausschließlich die an einem histologisch gesicherten high grade oder low grade Tumor erkrankten Patienten.

Tab. 2

Auswertung: mean Probanden (Mittelwert aller Regionen) + mean Kranke (Tumorzentrum/ mittlere Schicht/ histol. gesichert)/ gesund vs. krank							
Fehler	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW	Fehler 2. Art	Fehler 1. Art
2. Art (<5%)	139.0	90.70	100.0	100.0	89.47	5.19	0
1. Art (<5%)	103.75	97.67	88.24	91.30	96.77	1.30	5.19
Min. 1. Art + 2. Art	106.5	97.67	100.0	100.0	97.14	1.30	0

Schwellenwert wird ohne Einheit angegeben, für Sensitivität, Spezifität, ppW, npW, Fehler 1. und 2. Art werden die Zahlenangaben in Prozent [%] angegeben.

Für einen minimierten Fehler 2. Art (< 5 %) konnte bei einem Schwellenwert von 139 eine Sensitivität von 90.7 % und eine Spezifität von 100 % bei einem ppW von 100 % und einem npW von 89.47 % angegeben werden. Für einen minimierten Fehler 1. Art lag der Schwellenwert bei 103.75 mit einer Sensitivität von 97.67 % und einer Spezifität von 88.24 % bei einem ppW von 91.30 % und einem npW von 96.77 %. Bei einem Schwellenwert von 106.5 konnten die Fehler 1. und 2. Art in Summe minimiert werden, so dass bei diesem Wert eine Sensitivität von 97.67 % und eine Spezifität von 100 % bei einem ppW von 100 % und einem npW von 97.14 % angegeben werden konnten. Das bedeutet, dass der Test eine hohe Wahrscheinlichkeit (97.67 %) hat, dass Kranke mit einem Wert über 106.5 im Verhältnis zur Anzahl aller Kranken als krank erkannt werden.

Ebenso ist der Test sehr spezifisch. Bei einem Schwellenwert von 106.5 wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 100 % das Verhältnis der Gesunden mit einem negativen Test zur Anzahl der Gesunden angegeben. Alle Werte kleiner 106.5 werden richtig als „gesund“ erkannt. Der Test hat bezüglich der Hypothese „Unterscheidung zwischen gesund und krank“ eine hohe Validität. Wegen des eindeutigen Ergebnisses wurde auf eine Auswertung der histologisch nicht gesicherten Tumoren verzichtet.

3.3 Hypothese: Der angewandte Test unterscheidet zwischen high grade und low grade Tumoren

Nachdem die Trennung der Patienten signifikant zwischen gesund und krank durchgeführt werden konnte, stellt sich nun die Frage, ob eine Trennung auch nach Malignität möglich ist. Die Auswertung der Tabelle 3 untersucht die Hypothese, ob der angewandte Test im Patientenkollektiv zwischen high grade und low grade Tumoren unterscheiden kann. Hierfür wurden in Tabelle 3 ausschließlich Werte der Kranken mit histologisch gesicherten high grade und low grade Tumoren verglichen. Dabei wurden die Werte der mittleren Schichten aus den Tumorzentren ausgewertet, da diese am ehesten geeignet waren, eine Tendenzaussage zu finden.

Tab. 3

Auswertung: mean/ Tumorzentrum/ mittlere Schicht/ histol. gesichert/ High grade vs. Low grade							
Fehler	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW	Fehler 2. Art	Fehler 1. Art
2. Art (<5%)	140.50	92.0	16.67	60.53	60.0	4.65	34.88
1. Art (<5%)	585.0	4.0	88.89	33.33	40.0	55.81	4.65
Min. 1. Art + 2. Art	140.0	96.0	16.67	61.54	75.0	2.33	34.88

Schwellenwert wird ohne Einheit angegeben, für Sensitivität, Spezifität, ppW, npW, Fehler 1. und 2. Art werden die Zahlenangaben in Prozent [%] angegeben.

Ein Fehler 2. Art < 5 % war bei einem Schwellenwert von 140.5 erreichbar. Dieser Schwellenwert führte zu einer Sensitivität von 92 %. Jedoch lag die Spezifität bei nur 16.67 %, der ppW lag bei 60.53 % und der npW bei 60 %. Für einen minimierten Fehler 1. Art lag der Schwellenwert bei 585 mit einer sehr geringen Sensitivität von 4 % und einer Spezifität von 88.89 % bei einem ppW von 33.33 % und einem npW von 40 %. Bei einem Schwellenwert von 140 konnten die Fehler 1. und 2. Art in Summe - nur auf geringer Signifikanz - minimiert werden, so dass bei diesem Wert eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 16.67 % bei einem ppW von 61.54 % und einem npW von 75 % angegeben werden konnten. Zwar ist eine hohe Wahrscheinlichkeit (96 %) erreichbar, dass high grade Tumoren mit einem Wert über 140 im Verhältnis zur Anzahl aller high grade Tumoren als hochmaligne erkannt werden, aber auf der anderen Seite lässt sich im optimierten Schwellenwert nur eine Spezifität von 16.67 % angeben. Das bedeutet, dass der Test nicht sicher zwischen low grade und high grade Tumoren unterscheiden kann. Low grade Tumoren, die als niedrigmaligne erkannt werden, werden mit einer Wahrscheinlichkeit von nur 16.67 % im Verhältnis zu allen low grade Tumoren

erkannt. Die übrigen low grade Tumoren werden als hochmaligne eingestuft. Der Test hat bezüglich der Hypothese „Unterscheidung zwischen high grade und low grade Tumoren“ eine geringe Validität. Die Hypothese ist zu falsifizieren.

In einer weiteren Untersuchung wurden die Werte der Tumorränder betrachtet. Hierbei wurden alle histologisch gesicherten Werte aller mittleren Schichten ausgewertet und in Tabelle 4 aufgelistet.

Tab. 4

Auswertung: mean/ Tumorrand/ mittlere Schicht/ histol. gesichert/ High grade vs. Low grade							
Fehler	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW	Fehler 2. Art	Fehler 1. Art
2. Art (<5%)	140.50	68.0	16.67	53.13	60.0	4.65	34.88
1. Art (<5%)	343.0	8.0	66.67	50.0	37.50	46.51	4.65
Min. 1. Art + 2. Art	199.0	28.0	33.33	50.0	40.0	20.93	16.28

Schwellenwert wird ohne Einheit angegeben, für Sensitivität, Spezifität, ppW, npW, Fehler 1. und 2. Art werden die Zahlenangaben in Prozent [%] angegeben.

Bei einem Schwellenwert von 140.5 bei einem minimierten Fehler 2. Art (< 5 %) lag die Sensitivität bei 68 % und die Spezifität bei 16.67 % bei einem ppW von 53.13 % und einem npW von 60 %. Für einen minimierten Fehler 1. Art lag der Schwellenwert bei 343 mit einer Sensitivität von 8 % und einer Spezifität von 66.67 % bei einem ppW von 50 % und einem npW von 37.50 %. Die Fehler 1. und 2. Art in Summe konnten bei einem Schwellenwert von 199 minimiert werden. Die Sensitivität lag hier bei niedrigen 28 %. Die Spezifität war ebenfalls niedrig mit 33.33 %, bei einem ppW von 50 % und einem npW von 40 %. Daraus lässt sich schließen, dass der Test im Tumorrand weder sehr sensitiv noch spezifisch ist und somit keine signifikanten Aussagen über den Malignitätsgrad des Tumors gemacht werden können.

3.4 Hypothese: Der angewandte Test unterscheidet zwischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen

Die Auswertung in Tabelle 5 stützt sich auf die Hypothese, dass der angewandte Test zwischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen (gemischt hoch- und niedrigmaligne) unterscheiden kann. Hierfür wurden Mittelwerte der Werte der mittleren Schichten aus den Tumorzentren ausgewertet. Berücksichtigt wurden ausschließlich die an einem histologisch gesicherten Tumor erkrankten Patienten.

Tab. 5

Auswertung: mean/ Tumorzentrum/ mittlere Schicht/ histol. gesichert/ Astrozytom vs. Oligodendrogliom (alle)							
Fehler	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW	Fehler 2. Art	Fehler 1. Art
2. Art (<5%)	139.0	80.0	7.14	20.51	50.0	4.65	72.09
1. Art (<5%)	583.0	10.0	92.86	33.33	65.0	32.56	4.65
Min. 1. Art + 2. Art	588.0	10.0	96.43	50.0	65.85	32.56	2.33

Schwellenwert wird ohne Einheit angegeben, für Sensitivität, Spezifität, ppW, npW, Fehler 1. und 2. Art werden die Zahlenangaben in Prozent [%] angegeben.

Ein Fehler 2. Art < 5 % war bei einem Schwellenwert von 139 erreichbar. Dieser Schwellenwert führte zu einer Sensitivität von 80 %. Es konnte jedoch nur eine Spezifität von 7.14 % erreicht werden; der ppW lag bei 20.51 % und der npW bei 50 %. Für einen minimierten Fehler 1. Art lag der Schwellenwert bei 583 mit einer geringen Sensitivität von 10 % und einer Spezifität von 92.86 % bei einem ppW von 33.33 % und einem npW von 65 %. Bei einem Schwellenwert von 588 konnten die Fehler 1. und 2. Art in Summe minimiert werden. Bei diesem Wert wurde eine Sensitivität von nur 10 % und eine hohe Spezifität von 96.43 % bei einem ppW von 50 % und einem npW von 65.85 % angegeben. Der Test erfasst mit geringer Wahrscheinlichkeit (10 %) Oligodendrogliome, erkennt jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit Astrozytome als Astrozytome (96.43 %). Bezüglich der Diagnostik von Oligodendrogliomen hat der Test eine geringe Validität, da Oligodendrogliome mit hoher Wahrscheinlichkeit übersehen werden. Werden Astrozytome als Astrozytome erkannt, so kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass ein Astrozytom vorliegt. Da die Diagnostik für Oligodendrogliome unzureichend ist, kann die Hypothese nicht verifiziert werden.

4 Diskussion

Konventionelle MRT-Aufnahmen stellen eine qualitative Untersuchungsmethode im Rahmen der Basisdiagnostik für jeden an einem Hirntumor erkrankten Patienten dar. Wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, werden bei der Bildauswertung bildmorphologische Kriterien wie beispielsweise Abgrenzbarkeit, Lokalisation, Wachstum, Mittellinienüberschreitung, Ödembildung, Hämorrhagie, Kontrastmittelanreicherung, Echogenität, Homogenität oder Heterogenität der Strukturen (Masseneffekt und Nekrosen) genutzt, um eine Diagnose zu stellen.

Eine Untersuchung von Law et al. (2003) hat die Validität der bildmorphologischen Diagnostik anhand von MRT-Aufnahmen untersucht. Die Sensitivität liegt bei 72.5 %, die Spezifität bei 65 %, ppW bei 86.1 %, npW bei 44.1 % bei einem Fehler 2. Art von 29.4 % und einem Fehler 1. Art von 31.8 %. In nur 72.5 % der Fälle wird ein maligner Tumor auch als maligne erkannt, und in nur 65 % der Fälle wird ein niedrigmaligner Tumor richtig als niedrigmaligne eingestuft. Die Werte lassen erkennen, dass Basisdiagnostik ihre Grenzen hat.

Neue quantitative MRT-Methoden wie beispielsweise die MR-Perfusion und MR-Spektroskopie konnten in mehreren Studien bereits ihren zusätzlichen Nutzen zur Graduierung von Gliomen belegen. Bei der Perfusions-MRT wird durch ein intravenös injiziertes Kontrastmittel über Messung einer Magnetfeldstörung, verursacht durch eine Konzentrationsdifferenz zwischen Kapillaren (intravasales Kontrastmittel) und Gewebe, eine Berechnung der relativen Konzentration des Kontrastmittels im Gehirn vorgenommen. Hieraus kann wiederum auf das relative zerebrale Blutvolumen (rCBV) rückgeschlossen werden, was Rückschlüsse beispielsweise auf Störungen der Mikrozirkulation zulässt.

Mit der MR-Spektroskopie können Rückschlüsse auf chemische Verbindungen der Protonen und ihren prozentualen Anteil gemacht werden. Freies Wasser und Protonen in verschiedenen Lipiden können so voneinander unterschieden werden. Die MR-Spektroskopie stellt eine nichtinvasive Methode zur Untersuchung von Stoffwechselprozessen dar. Es können Ausgangs- und Abbauprodukte identifiziert werden (beispielsweise Cho (=Cholin), NAA (=N-Acetylaspartat) und Cr (=Creatin)), sowie die Menge einer Substanz ermittelt werden, was für die Zusammensetzung von Tumoren hilfreich ist. Beispielsweise wurde nachgewiesen, dass die Konzentrationen von Lipiden und Lactat mit Nekrosen in high grade Tumoren korrelieren (Alger et al., 1990; Meyerand et al., 1999; Li et al., 2002).

Law et al. (2003) haben beide beschriebenen Methoden auf ihre Validität hin untersucht und nachgewiesen, dass sie eine höhere Aussagekraft bezüglich der Differenzierung von high grade und low grade Tumoren haben als die konventionelle MRT-Bildgebung. Bei einem Schwellenwert von 1.75 für rCBV wurden eine

Sensitivität von 95 %, eine Spezifität von 57.5 %, ppW von 87 % und ein npW von 79.3 % für einen minimalen Fehler 2. Art errechnet. Auch Ergebnisse aus anderen Studien lassen darauf schließen, dass rCBV Messungen das Grading von Hirntumoren verbessern können (Knopp et al., 1999; Aronen et al., 1994; Sugahara, 1998; Lev et Rosen, 1999; Shin et al., 2002). Die Kombination aus Messungen mit Perfusions-MRT und MR-Spektroskopie (für rCBV, Cho/Cr und Cho/NAA) ergab eine Sensitivität von 93.3 %, eine Spezifität von 60 %, ppW von 87.5 % und einen npW von 75 % für einen minimalen Fehler 2. Art. Ähnliche Untersuchungsergebnisse der MR-Spektroskopie konnten auch in anderen Studien bestätigt werden (Moller-Hartmann et al., 2002; Castillo et al., 2000; Meyerand et al., 1999; Poptani et al., 1995; Yang et al., 2002).

In biologischen Systemen sind T2-Relaxationszeiten abhängig vom Wassergehalt der Gewebe und von der Wasserverteilung. Beeinflusst wird die Relaxationszeit dabei von der Interaktion zwischen Wassermolekülen und Gewebemolekülen und stellt somit einen quantitativen Parameter einer bestimmten Gewebeeigenschaft wie zum Beispiel den Proteingehalt dar.

Die Methode der Messung von T2-Relaxationszeiten wurde bereits in mehreren Studien zur Differenzierung von normalem und pathologischem Gewebe erfolgreich eingesetzt (Okujava et al., 2002; Mackay et al., 2000). Okujava et al. (2002) nutzten hierfür Fast-SpinEcho-Pulssequenzen und Multi-Echo-Sequenzen zur Messung der T2-Relaxometrie an Patienten mit fokaler Epilepsie und Temporallappenepilepsie. Sie wiesen nach, dass T2-Relaxometrie zur Diagnostik struktureller Veränderungen im Temporallappen eine sensitivere Methode darstellt als die Bilddiagnostik an MRT-Aufnahmen. Der Versuchsaufbau ähnelte dem der vorliegenden Arbeit. ROIs wurden in einer definierten Hirnregion per Hand eingezeichnet, T2-Relaxationsmessungen wurden vorgenommen.

Um Fehler zu vermeiden wurden Ventrikelräume, Gefäßscheiden und Sulci ausgespart. Als relaxometrisches Kriterium diente der Schwellenwert 2 SD (Standardabweichung). Waren Relaxationszeiten (mean) größer als 2 SD im Vergleich zu den Werten von gesundem Hirngewebe, so wurden sie als pathologisch bewertet. Nach Lokalisation und Häufigkeit im Auftreten der erhöhten Werte im Hypokampus wurde nach fokaler, diffuser und bilateraler Epilepsie unterschieden. T2-Messwerte hatten eine hohe Treffsicherheit. Beispielsweise wurden in sechs Fällen mit erhöhten bilateralen T2-Werten eine bilaterale Epilepsie rein über visuelle Bildauswertung, d.h. anhand qualitativer Kriterien, nicht erkannt (40 %).

In der Arbeit von Okujava et al. (2002) waren exakte Werte nicht gefordert. Zur Unterscheidung zwischen krankem oder gesundem Hirngewebe im Hypokampus reichten also Tendenzaussagen über Bildung von Wertebereichen in Kombination mit bildmorphologischen Kriterien aus, um eine Epilepsie zu diagnostizieren.

In anderen Studien wurde auch eine Möglichkeit untersucht mittels der quantitativen T2-Relaxometrie Aussagen zur Graduierung von Hirntumoren zu machen. Hierbei ist es ihnen bisher nicht gelungen zwischen Malignitätsgraden zu unterscheiden. Gründe wurden häufig in methodischen Fehlern vermutet: Überlappungen zwischen Tumorarten wurden in mehreren Arbeiten genannt (Just et al., 1988; Just et Thelen, 1988; Komiyama et al., 1987; Rinck et al., 1985). Untersuchung zu geringer Datenmengen (Komiyama et al., 1987), die Wahl kurzer Repetitionszeiten (TR), dicker Schichten und Auswahl ungünstiger Schichten wurden in diesem Zusammenhang beschrieben (Just et Thelen, 1988; Komiyama et al., 1987).

Kjaer et al. (1991) wussten von diesen Fehlerquellen und haben in ihrer Arbeit, so wie in der vorliegenden Arbeit, ganz bewusst versucht methodische Fehler auszuschalten. Sie haben hierfür Multispinechosequenzen mit 32 Echos mit dünnen Schichten benutzt, achteten bei der Platzierung der ROIs auf Störgewebe und platzierten sie ausschließlich im Tumorgewebe. Den etwaigen Einfluss auf Messergebnisse unter medikamentöser Behandlung mit Steroiden, welche ein peritumorales Ödem reduzieren können, wiesen sie als nicht signifikant nach. Sie untersuchten T2-Ralaxationszeiten in einem breiten Patientengut mit 90 Patienten, davon 79 Primärtumoren und 11 Metastasen.

Zu ähnlichen Ergebnissen führte die vorliegende Arbeit. Solange zwischen gesundem und krankem Hirngewebe zu differenzieren war, konnte valide unterschieden werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Testmethode zwischen gesundem und krankem Hirngewebe valide unterscheidet, und dass der Test sehr spezifisch ist (für mean Probanden + Patienten/ Tumorzentrum/ mittl. Schicht/ histol. gesichert: Sensitivität: 97.67 %, Spezifität 100 %, ppW 100 %, npW 97.14 %). Bei einem Schwellenwert von 106.5 wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 100 % das Verhältnis der Gesunden mit einem negativen Test zur Anzahl der Gesunden angegeben. Alle Werte kleiner 106.5 werden richtig als „gesund“ erkannt. Der Test zeigt bezüglich der Hypothese „Unterscheidung zwischen gesund und krank“ eine hohe Validität.

Weniger valide waren jedoch die Untersuchungen zur Spezifizierung des Malignitätsgrades hirneigener Tumoren.

Hochmaligne und niedrigmaligne Tumoren konnten nicht sicher getrennt werden (für mean/ Tumorzentrum/ mittl. Schicht/ histol. gesichert: Sensitivität: 96 %, Spezifität 16.67 %, ppW 61.54 %, npW 75 %). Hochmaligne Tumoren werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 96 % als hochmaligne erkannt, niedrigmaligne Tumoren jedoch nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 16.67 % im Verhältnis zu allen niedrigmalignen Tumoren.

Sicherlich liegt die Spezifität auf einem viel zu geringem Niveau, so dass der Test zur Trennung nicht valide ist. Es bleibt jedoch zu diskutieren, ob eine zweistufige Diagnostik nicht eine sinnvolle Alternative zum heutigen Verfahren sein kann. Wenn

die Schwelle von 140 eine hohe Sensitivität von 96 % aufweist, bedeutet dies, dass mit hoher statistischer Signifikanz auszuschließen ist, dass hochmaligne Tumoren unter einem Schwellenwert von 140 vorkommen. Also könnte man erst über einem Schwellenwert von 140 auf invasive Diagnostik zurückgreifen und würde einen Teil der niedrigmalignen Patienten vom risikobehafteten Eingriff verschonen. Anzumerken ist jedoch, dass das in vorliegender Untersuchung nur auf ca. 10 % der Tumorpatienten zuträfe, d.h. die Gruppe mit invasiver Diagnostik verbliebe mit 90 % auf hohem Niveau. Gegebenenfalls könnte in Kombination mit anderen, schonenderen Verfahren dieser Wert noch erhöht werden.

Jedoch sind auch dieser Diagnostik, wie anderen, allgemein bekannten Methoden zur Einstufung von Tumorarten oder dem Malignitätsgrad Grenzen gesetzt. Es ist bekannt, dass in einem hirneigenen Tumor mehrere Tumorarten als auch mehrere unterschiedliche Malignitätsgrade nebeneinander existieren. Man bezeichnet dieses Phänomen als sogenannte intratumorale Heterogenität (Jänisch et al., 1988). Deshalb hängt es nicht selten von der Art der Probengewinnung ab, ob ein Tumor als hochmaligne oder niedrigmaligne eingestuft wird. Bei mehreren Malignitätsgraden innerhalb eines Tumors wird der Tumor immer nach dem höchsten Grad gegradet (Paulus et Peiffer, 1989). Grenzen und Unschärfen in der histopathologischen Untersuchung beeinflussen somit gegebenenfalls auch die Beurteilbarkeit anderer diagnostischer Verfahren.

Paulus et Peiffer (1989) untersuchten 1000 Proben aus 50 Tumoren nach Tumortyp und Malignitätsgrad. Sie fanden heraus, dass in sechs Fällen der höchste Malignitätsgrad in nur ein bis zwei von 20 entnommenen Proben nachgewiesen wurde. In 62 % der Gliome kamen hochmaligne neben niedrigmalignen Graden vor, und in 84 % der Fälle wurden unterschiedliche Typisierungen gefunden.

Bei der Methode der Stereotaktischen Biopsie zur Gewinnung von Proben ist das Ergebnis des Gradings stark von der Größe der gewonnenen Proben abhängig. Je größer der Biopsiedurchmesser, desto genauer fällt das Grading aus. Eine weitere Schwierigkeit der Tumorbeurteilung kann nach Resektion eines Tumors auftreten, wenn der Tumor nicht komplett reseziert wurde. In Tumorrändern können höhere Malignitätsgrade aufgrund des für Gliome bekannten infiltrativen Wachstums entlang von Gefäßscheiden auftreten (Kelly et al. 1987). An den Tumorrändern ist die Gefäßdichte am höchsten. Häufig sind der kompletten Tumorresektion natürliche Grenzen gesetzt, wenn beispielsweise überlebenswichtige Hirnstrukturen infiltriert wurden.

Um Fehler bezüglich der intratumoralen Heterogenität mit möglicherweise in Tumorrändern vorliegenden höheren Malignitätsgraden, aufgrund des für Gliome bekannten infiltrativen Wachstums entlang von Gefäßscheiden, deren Dichte ja bekanntlich in den Tumorrändern am höchsten ist (Paulus et Peiffer, 1989), aufzudecken, wurden ROIs nicht nur an einem Rand des Tumors, sondern an zwei

Seiten des Tumorrands platziert. Einerseits am Übergang des Tumors zum „gesunden Gewebe“ und andererseits am Übergang des „gesunden Gewebes“ zum Tumor. Die Untersuchungsergebnisse der Werte der ROIs auf der Seite des Tumors zum „gesunden Gewebe“ waren weniger valide (für mean/ Tumorrand/ mittl. Schicht/ histol. gesichert: Sensitivität: 28 %, Spezifität 33.33 %, ppW 50 %, npW 40 %), als die Untersuchungsergebnisse der Werte im Tumorzentrum (für mean/ Tumorzentrum/ mittl. Schicht/ histol. gesichert: Sensitivität: 96 %, Spezifität 16.67 %, ppW 61.54 %, npW 75 %), was beweist, dass auch im Tumorrand keine signifikante Erkennung hochmaligner Tumoren möglich ist, so dass auf eine Auswertung der von der „gesunden Seite“ angrenzenden Tumorränder verzichtet werden konnte.

Es ist zu vermuten, dass eine mögliche Fehlerquelle im Vorhandensein morphologisch nicht sichtbarer Mikroläsionen, wie Nekrosen oder Zysten liegen könnte, wodurch unwissentlich über diesen Strukturen platzierte ROIs nicht valide Werte dieser Strukturen wiedergäben. Möglicherweise liegt hierin ein Grund, dass keine signifikante Unterscheidung zwischen high grade und low grade Tumoren mit den in dieser Arbeit verwendeten Methoden möglich ist, so wie es andere Arbeitsgruppen zuvor mit ähnlich verwendeten Methoden auch erfahren mussten (Kjaer et al., 1991).

Von einer Existenz intratumoraler Mikrozysten oder Nekrosenherde, welche die Messung der T2-Relaxationszeiten stören könnten und in MRT-Aufnahmen nicht sichtbar wären, wäre auszugehen. Das träfe für Patienten mit low grade Tumoren mit hohen T2-Relaxationszeiten zu. Und es würde bedeuten, dass die Messmethode genau wäre, und nur die Voraussetzungen geändert werden müssten. Leider existiert gegenwärtig keine genauere Bildgebung, so dass einer Änderung der Voraussetzungen Grenzen gesetzt sind und über diesen Grund nur spekuliert werden kann.

Mit dieser Begründung wären jedoch die niedrigen T2-Relaxationszeiten der Patienten mit high grade Tumoren nicht zu erklären. Eine Erklärung hierfür könnte die intratumorale Heterogenität mit Überlappung von Tumoranteilen unterschiedlicher Malignität sein, so dass die gemessenen ROIs zufällig nicht nur über hochmalignen Tumoranteilen, sondern auch über niedrigmalignen Anteilen zu liegen kamen.

Die Gewebeeigenschaften, die durch die T2-Relaxometrie erfasst werden, lassen keine Differenzierung zwischen hoch und niedrigmalignen Gliomen zu, da diese Eigenschaften offensichtlich keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Tumorentitäten aufweisen.

Insgesamt stellt das Ergebnis dieser Arbeit keine durchgreifende diagnostische Verbesserung auf dem Gebiet der nicht invasiven Tumordiagnostik dar. Eine Malignitätsgrad- und Tumorartbestimmung allein anhand von T2-Relaxations-

zeitmessungen oder auch als Ergänzung zu anderen quantitativen Methoden erscheint nicht sinnvoll. Eine mögliche Anwendung ist in der genaueren Beschreibung von Tumorgrenzen aufgrund der exakteren Differenzierung von gesundem und krankem Gewebe zu sehen.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist durch Nutzung neuer MRT-Techniken (quantitative T2) eine Test-Methode zu entwickeln, mit der mittels quantitativer Parameter eine genauere Einschätzung von hirneigenen Tumoren möglich gemacht werden soll. Hiermit soll eine sinnvolle Ergänzung der bisherigen qualitativen bildmorphologischen Kriterien geschaffen werden, um eine genauere Einschätzung solcher Befunde zu ermöglichen. Der Sinn in der Findung quantitativer Aussagen liegt in dem Ziel einer einfachen und patientenfreundlichen Diagnostik, so dass in bestimmten Fällen zukünftig auf invasive Maßnahmen zur Diagnosenfindung verzichtet werden kann.

In dieser Arbeit wurden 52 Patienten, davon 43 mit histologisch gesicherten Diagnosen hirneigener Tumoren (hochmaligne und niedrigmaligne Astrozytome, Oligodendrogliome und Mischgliome) untersucht. Gemessen wurden T2 Relaxationszeiten anhand von rekonstruierten T2 Bildern. T2-Relaxationszeiten der Patienten wurden mit den Werten von 34 gesunden Probanden verglichen und auf Signifikanz bezüglich der Erkennung von gesundem und krankem Hirngewebe, Unterscheidung zwischen hoch- und niedrigmalignen Tumoren und Unterscheidung zwischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen hin untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass die Testmethode zwischen gesundem und krankem Hirngewebe valide unterscheidet (für mean Probanden + Patienten/ Tumorzentrum/ mittl. Schicht/ histol. gesichert: Sensitivität: 97.67 %, Spezifität 100 %, ppW 100 %, npW 97.14 %). Hochmaligne und niedrigmaligne Tumoren konnten nicht sicher getrennt werden (für mean/ Tumorzentrum/ mittl. Schicht/ histol. gesichert: Sensitivität: 96 %, Spezifität 16.67 %, ppW 61.54 %, npW 75 %). Hochmaligne Tumoren wurden mit einer Wahrscheinlichkeit von 96 % als hochmaligne erkannt, niedrigmaligne Tumoren jedoch nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 16.67 % im Verhältnis zu allen niedrigmalignen Tumoren. Bei Betrachtung der Tumorränder konnten Spezifität und Sensitivität nicht signifikant gesteigert werden. Bezüglich der Diagnostik von Astrozytomen und Oligodendrogliomen weist der Test eine geringe Validität auf. Die Sensitivität wird mit 10 %, die Spezifität mit 96.43 % bei einem ppW von 50 % und npW von 65.85 % angegeben (für mean/ Tumorzentrum/ mittlere Schicht/ histol. gesichert).

Das Ergebnis entspricht nicht dem Ziel dieser Arbeit, Gewebetypisierungen (Tumorart, Malignitätsgrad) anhand quantitativer Werte vornehmen zu können, um auf invasive Untersuchungen wie beispielsweise Hirnbiopsien vollständig verzichten zu können. Jedoch könnte eine vorgeschlagene zweistufige Diagnostik 10 % der Patienten eine invasive Untersuchung ersparen, was in weiteren Arbeiten validiert werden sollte. Darüber hinaus leistet diese Arbeit einen Beitrag im Umgang mit neuen MRT-Techniken und den Einzug quantitativer Möglichkeiten in der Diagnostik von Hirntumoren.

6 Literaturverzeichnis

Alger JR, Frank JA, Bizzi A, et al.: Metabolism of human gliomas: assessment with H-1 MR spectroscopy and F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Radiology* 177: 633-641 (1990)

Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, et al.: Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 191: 41-51 (1994)

Castillo M, Smith JK, Kwock L: Corralation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 21: 1645-1649 (2000)

Jänisch W, Schreiber D, Güthert H: *Neuropathologie – Tumoren des Nervensystems*. Stuttgart: Gustav Fischer (1988)

Just M, Higer HP, Schwarz M et al.: Tissue characterization of benign brain tumors. Use of NMR-tissue parameters. *Magn. Reson. Imaging* 6: 463 (1988)

Just M, Thelen M: Tissue characterization with T1, T2, and proton density values. Results in 160 patients with brain tumors. *Radiology* 169: 779-785 (1988)

Kelly PJ, Dumas-Duport C, Scheithauer BW, et al.: Stereotactic histologic correlations of computed tomography- and magnetic resonance imaging-defined abnormalities in patients with glial neoplasms. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:450-459

Kjaer L, Thomsen C, Gjerris F, Mosdal B, Henriksen O: Tissue characterization of intracranial tumors by MR Imaging. In vivo evaluation of T1- and T2-relaxation behavior at 1.5 T. *Acta Radiologica* 32: Fasc. 6 (1991)

Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*. World Health Organization International Classification of Tumours. 2nd ed. Springer, Berlin Heidelberg New York (1993)

Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 3: 255-268 (1993)

Kleihues P, Cavenee WK : *World health organization classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the nervous system*. IARC, Lyon (2000)

Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al.: Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology* 211: 791-798 (1999)

Köchli VD, Marincek B: Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 2. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg New York 1998

Komiyama M, Yagura H, Baba M et al.: MR imaging. Possibility of tissue characterization of brain tumors using T1 and T2 values. AJNR 8: 65 (1987)

Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ: Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. J Neurosurg 1993; 79:533-536

Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al.: Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. AJNR Am J Neuroradiol 24: 1989-1998 (2003)

Lev MH, Rosen BR: Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging. Neuroimaging Clin N Am 9: 309-331 (1999)

Li X, Lu Y, Pirzkall A, et al.: Analysis of the spatial characteristics of metabolic abnormalities in newly diagnosed glioma patients. J Magn Reson Imaging 16: 229-237 (2002)

Mackay CE, Webb JA, Eldridge PR, Chadwick DW, Whitehouse GH, Roberts N: Quantitative magnetic resonance imaging in consecutive patients evaluated for surgical treatment of temporal lobe epilepsy. Magn. Reson. Imaging 18: 1187-1199 (2000)

Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A, et al.: Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol 20: 117-123 (1999)

Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, et al.: Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. Neuroradiology 44: 371-381 (2002)

Okujava M, Schulz R, Ebner A, Woermann FG: Measurement of temporal lobe T2 relaxation times using a routine diagnostic MR imaging protocol in epilepsy. Epilepsy Research 48: 131-142 (2002)

Paulus W, Peiffer, J: Intratumoral Histologic Heterogeneity of Gliomas, A Quantitative Study. *Cancer* 64: 442-447 (1989)

Poptani H, Gupta RK, Roy R, et al.: Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 16: 1593-1603 (1995)

Rinck PA, Meindl S, Higer HP, Bieler EU, Pfannenstiel P: Brain tumors. Detection and typing by use of CPMG sequences and in vivo T2 measurements. *Radiology* 157: 103 (1985)

Shin JH, Lee HK, Kwun BD, et al.: Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *Am J Roentgenol* 179: 783-789 (2002)

Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al.: Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am J Roentgenol* 171: 1479-1486 (1998)

Wiestler OD, Wolf HK: Die revidierte WHO-Klassifikation und neue Entwicklungen in der Diagnostik zentralnervöser Tumoren. *Pathologie* 16 (4): 245-255 (1995)

Yang D, Korogi Y, Sugahara T, et al.: Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 44: 656-666 (2002)

Zülch KJ: Histologic typing of tumours of the central nervous system. WHO, Geneva (1979)

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Dr. med. Astrid Licharz, geb. Knigge
Geburt 14.09.1973 in Marburg

Beruflicher Werdegang

10/93 – 05/00 Vorklinische und Klinische Ausbildung der Medizin,
Universität Hamburg

01/99 Veröffentlichung „Mucopolysaccharidosis type IIIB:
Identification of 18 novel gene mutations“ im Journal of
Medical Genetics

04/01 Verleihung des Doktors der Medizin aufgrund der
Abhandlung „Charakterisierung von 13 neuen Mutationen
im α -N-Acetylglucosaminidase-Gen bei Patienten mit
Mucopolysaccharidose Typ III B (M. Sanfilippo)“

10/00 – 05/04 Vorklinische und Klinische Ausbildung der Zahnmedizin,
Universität Hamburg, Approbation als Zahnärztin

12/00 – 06/02 ÄiP, Abteilung für Zahn-, Mund-, Kiefer- und Gesichts-
chirurgie, Prof. Dr. med. Dr. med. dent. R. Schmelzle,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Approbation als
Ärztin

seit 08/04 Assistenzzeit, Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische
Gesichtschirurgie, Prof. Dr. D. Hellner, Städtisches
Klinikum Braunschweig

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Zeumer, der es mir ermöglicht hat meine Dissertation an seinem Institut anzufertigen. Ebenso bedanke ich mich für die großzügige Bereitstellung aller erforderlichen Geräte und Materialien.

Für die Überlassung des interessanten Themas meiner Doktorarbeit, für die Betreuung und das menschliche Engagement, sowie das mir entgegengebrachte Vertrauen danke ich Herrn Dr. med. Einar Goebell.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Neuroradiologie der Medizinischen Universität Hamburg-Eppendorf danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit und die freundliche, stets hilfsbereite Arbeitsatmosphäre.

10 Erklärung

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.