

Aus der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. med Zeumer

MR-Spektroskopie zur Differenzierung von Grad II und Grad III Gliomen

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Sarah Lena Nietz aus Hamburg

Hamburg 2007

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 17.10.2007

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:	Prof. Dr. H. Zeumer
Prüfungsausschuss, 2. Gutachter:	PD Dr. J. Fiehler
Prüfungsausschuss, 3. Gutachter:	Prof. Dr. M. Westphal

1	Einleitung	1
1.1	<i>Klinische Relevanz und histologische Klassifikation und Gradierung von Gliomen</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Nicht-invasive Methoden der Gradierung von Gliomen</i>	<i>2</i>
1.2.1	Gradierung von Gliomen anhand konventioneller MR-Bildgebungstechnik	2
1.2.2	Gradierung von Gliomen anhand funktioneller Bildgebungstechnik	4
1.2.3	Gradierung von Gliomen anhand moderner MR-Bildgebungstechniken	4
1.3	<i>MR-Spektroskopie</i>	<i>4</i>
1.3.1	Historische Entwicklung der MR-Spektroskopie	4
1.3.2	Untersuchungstechniken in der MR-Spektroskopie	5
1.3.3	Untersuchungsgebiete und Nutzen der MR-Spektroskopie	6
1.3.4	Veränderung von Metaboliten	7
1.4	<i>Ziel der Untersuchung</i>	<i>9</i>
2	Patientenkollektiv und Methoden.....	10
2.1	<i>Patientenkollektiv</i>	<i>10</i>
2.2	<i>Methoden</i>	<i>11</i>
2.2.1	Allgemeines	11
2.2.2	Untersuchung mit MR-Spektroskopie	11
2.2.3	Datenerhebung und statistische Analyse	13
3	Ergebnisse.....	15
3.1	<i>MR-Spektroskopie</i>	<i>15</i>
3.1.1	Probanden	15
3.1.2	Patienten	15
3.2	<i>Regionsspezifische Ergebnisse der einzelnen Grade</i>	<i>15</i>
3.2.1	Tumorzentrum	15
3.2.2	Tumorrand	16
3.2.3	Normal erscheinende weiße Substanz am Tumorrand	16
3.2.4	Normale weiße Substanz der Gegenseite	16
3.3	<i>Metabolitenverhältnisse im Mann-Whitney-Test</i>	<i>19</i>
3.3.1	Vergleich von Probanden und Patienten	19
3.3.2	Vergleich von Grad II und Grad III	19
4	Diskussion.....	20
5	Zusammenfassung.....	23
6	Anhang.....	24
6.1	<i>Abkürzungen.....</i>	<i>24</i>
6.2	<i>Literaturverzeichnis.....</i>	<i>25</i>
6.3	<i>Danksagung</i>	<i>30</i>
6.4	<i>Lebenslauf.....</i>	<i>31</i>
6.5	<i>Erklärung.....</i>	<i>32</i>

1 Einleitung

1.1 Klinische Relevanz und histologische Klassifikation und Gradierung von Gliomen

Gliome bilden mit einem Anteil von 50-60% die Gruppe der häufigsten primären Hirntumoren. In den USA erkranken ungefähr 16.500 Menschen pro Jahr an Gliomen, 13.000 Menschen sterben jährlich an deren Folgen, die Mortalität beträgt 6 pro 100.000 (Sagar u. Israel, 2005). In Deutschland beträgt die Inzidenz ca. 6-10/100.000 (Wiestler u. Reifenberger, 1998).

Trotz jüngster technologischer Fortschritte und aggressiven Behandlungsansätzen mit fortgeschrittenen Operationstechniken, Chemotherapeutika und dem Einsatz von Strahlentherapie verbleibt die Prognose für Patienten mit malignen Gliomen aufgrund ihrer infiltrativen Natur und ihrer Tendenz zu Rezidiven generell ungünstig (Kaba et al, 1997). Die histopathologische Klassifikation nach operativer Gewebeentnahme ist dabei der sogenannte „Gold Standard“ für die Prognoseeinschätzung und die Auswahl des entsprechenden Therapieansatzes. Das histologische Bild von Gliomen zeigt sich als äußerst heterogen und kann die unterschiedlichsten Ausmaße des zellulären oder nukleären Pleomorphismus, der mitotischen Aktivität, vaskulären Proliferation und der Nekrose aufweisen. Jede Art von Gliomen kann niedrig oder hoch maligne sein, auch eine Umwandlung von niedrig zu hoch malignen Tumoren geschieht dabei nicht selten. Nach Klassifikation der World Health Organisation (WHO) werden Gliome anhand histopathologischer Charakteristika und anhand einer vierstufigen Gradierungsskala hinsichtlich ihrer Malignität eingeteilt (WHO Grad I-IV). Niedrig maligne Gliome werden in dieser Gradierung den WHO-Graden I und II zugeordnet, anaplastische Astrozytome, stark entdifferenzierte Oligodendrogliome oder deren Mischformen werden dem WHO-Grad III und das Glioblastoma multiforme dem Grad IV zugeordnet (Kleihues u. Burger, 1993, Kleihues et al, 1995). Die Unterscheidung von Grad II und Grad III, als Übergang von niedrig zu hoch maligner Einteilung, hat dabei einen besonderen klinischen Stellenwert, da zwischen diesen Graden die entscheidendsten Unterschiede in Bezug auf Therapie und Prognose bestehen (Wiestler u. Reifenberger, 1998).

Obwohl die histopathologische Klassifikation und Gradierung von Gliomen durch Probeexzision als „Gold Standard“ anerkannt ist, kann sie mit Schwierigkeiten und intrinsischen Fehlern verbunden sein. Die wichtigsten limitierenden Faktoren sind dabei die inhärenten Fehler der Probeexzision, die mit stereotaktischen Biopsien assoziiert sind, und die Unmöglichkeit, residuelles Tumorgewebe nach cytoreduktiver Chirurgie zu evaluieren. Die Planung von Biopsien diffuser Gliome kann aufgrund unzureichender Genauigkeit der Einschätzung durch konventionelle MR-Bilder erschwert werden mit dem Ergebnis, dass Biopsien so den optimalen Ort bei diffusen Gliomen verfehlen können (Yanaka et al, 1992). In einigen Fällen ist aufgrund der delikaten örtlichen Strukturen des Gehirns der Nutzen einer Biopsie kleiner als die damit angerichteten Verletzungen und Folgeschäden, was den Nutzen von nicht-invasiven diagnostischen Methoden, wie der MR-Spektroskopie, unterstreicht.

1.2 Nicht-invasive Methoden der Gradierung von Gliomen

1.2.1 Gradierung von Gliomen anhand konventioneller MR-Bildgebungstechnik

Konventionelle MR-Bildgebung mit auf Gadolinium-DPTA basierenden Kontrastmitteln ist eine übliche und nützliche Methode um zerebrale Tumoren zu charakterisieren (Felix et al, 1985, Dean et al, 1990).

Die bildmorphologische Zuordnung und Gradierung von Hirntumoren erfolgt anhand von Kontrastmittelanreicherungen, perifokalen Ödemen, distalen Tumorherden, Blutungen, Nekrosen und dem Masseneffekt, den der Tumor ausübt. Nach Dean et al (1990) geben dabei Masseneffekt und die Tumornekrose die beiden wichtigsten Hinweise auf den Grad des Tumors.

Obwohl Sequenzen und Protokolle optimiert wurden, ist die Gradierung von Gliomen anhand konventionellem MRT jedoch manchmal unzuverlässig, mit Schwankungen der Sensitivität von 55,1% bis 83,3% (Dean et al, 1990, Watanabe et al, 1992, Kondziolka et al, 1993, Möller-Hartmann, 2002). Kondziolka et al erzielten eine falsch-positive Rate von 50% bei der Evaluation von supratentoriellen Gliomen.

Ein hoch malignes Gliom kann im konventionellem MRT fälschlicherweise für ein niedrig malignes Gliom gehalten werden, wenn es nur minimale Ödeme, keinerlei Kontrastmittelanreicherung oder Nekrosen und keinen Masseneffekt aufzeigt. Im

Gegensatz dazu können niedrig maligne Gliome manchmal perifokale Ödeme, Kontrastmittelanreicherungen, zentrale Nekrosen oder einen ausgeprägten Masseneffekt aufzeigen und so mit einem hoch malignen Gliom verwechselt werden.

Auch die genaue Ausbreitung des Glioms kann im konventionellen MR nicht immer optimal bestimmt werden. Maligne Gliome sind dafür bekannt, dass sie das Parenchym über vaskuläre Strukturen der weißen Substanz infiltrieren (Kelly et al, 1987). Diese Erkenntnis kann nicht voll ausgenutzt werden, wenn im konventionellen MRT keine Abweichungen oder Steigerungen in der Signalintensität auftreten. So berichteten Watanabe et al (1991), dass in der histologischen Untersuchung bei 5 von 8 niedrig malignen Hirntumoren und 4 von 18 hoch malignen Hirntumoren einzelne Tumorzellen außerhalb der im T2-gewichteten Bild hyperintensiven Areale gefunden wurden.

Kontrastmittelanreicherungen, die mit einer Durchbrechung der Blut-Hirn-Schranke und tumorös bedingten Neovaskularisationen einhergehen, werden von der konventionellen MR-Bildgebung zuverlässig nachgewiesen und sind häufig mit einem höheren Tumorgrad assoziiert. Allerdings ist Kontrastmittelanreicherung allein nicht immer ausreichend akkurat, um einen Tumorgrad zu bestimmen. Ginsberg et al zeigten 1998, dass eine fehlende Anreicherung bei supratentoriellen Gliomen nicht einem niedrig malignen Gliom entsprechen muss. In einer weiteren Studie zeigten zwar alle niedrig malignen Gliome Kontrastmittelanreicherungen, bei fast einem Fünftel der Glioblastoma multiforme blieb diese aber aus (Knopp et al, 1999). Auch die peritumorale Hyperintensität auf konventionellen T2-gewichteten Bildern ist nicht hochspezifisch; sie kann sowohl eine Tumordinfiltration, vaskuläre Ödeme oder auch beides in Kombination repräsentieren (Knopp et al, 1999).

Die bildmorphologische Untersuchung bietet zudem keinerlei verlässliche Informationen zur Tumorphysiologie wie zu Mikrovaskularisationen, Angiogenese, Stoffwechsel, Mikronekrosen oder zellulärer Beschaffenheit, die auch alle Hinweise zur Einschätzung des Tumorgrades liefern können (Burger et al, 1985, Daumas-Duport et al, 1988 und Burger, 1986).

1.2.2 Gradierung von Gliomen anhand funktioneller Bildgebungstechnik

Die Positron-Emissions-Tomographie (PET) und das Single-Photon-Emission-CT (SPECT) sind bis heute einer der wenigen bildgebenden Verfahren, die funktionelle Informationen bieten können. Allerdings nutzen diese Verfahren ionisierende Strahlen und sind relativ kostspielig und ihre Anwendung wird durch eine eingeschränkte räumliche Auflösung limitiert. Go et al untersuchten 1995 Gliome mit PET und MR-Spektroskopie, bei denen beide wertvolle, funktionelle Informationen zur Einschätzung der Malignität bieten konnten.

1.2.3 Gradierung von Gliomen anhand moderner MR-Bildgebungstechniken

Neben der MR-Spektroskopie sind vor allem das Perfusions-MR aber auch die Diffusionsbildgebung als nützliche Instrumente zur Einschätzung der Malignität von Gliomen hervorzuheben. Es konnte nachgewiesen werden, dass Messungen des regionalen zerebralen Blutvolumens (rCBV) stark mit Tumorgrad und dem histologischen Befund von gesteigerter Tumovaskularisation korrelieren (Knopp et al, 1999, Sugahara et al, 1998, Wong et al, 2000, Cha et al, 2002 und Shin et al, 2002). Peritumorale Prozesse und tumoröse Zellinfiltrationen können Veränderungen der Diffusionseigenschaften im interstitiellen Raum verursachen. Diese können durch diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) erfasst werden. Des Weiteren lässt sich durch die Diffusion Tensor Bildgebung (DTI) eine Beeinträchtigung der Geordnetheit von Faserbahnen im Hirngewebe erfassen. Die Ergebnisse bisheriger Studien liefern keine einheitlichen Resultate, die eine genaue Gradierung von Hirntumoren ermöglicht (Chang et al, 2002, Kono et al, 2001, Tropine et al, 2004).

1.3 MR-Spektroskopie

1.3.1 Historische Entwicklung der MR-Spektroskopie

Die MR-Spektroskopie wurde schon in den Vierziger Jahren, zeitgleich mit Einführung der MR-Technik, als analytisches Instrument genutzt. Allerdings beschränkte sich der Nutzen in der Anfangszeit auf die Gebiete der Physik und Chemie, in denen die MR-Spektroskopie breite Anwendung fand. Die Entdeckung der MR-Bildgebung fand erst in den Siebziger Jahren statt und wurde schrittweise Anfang der Achtziger Jahre in die klinische Anwendung etabliert, als es möglich war, Ganzkörpermagneten mit adäquater Feldstärke und Homogenität zu

konstruieren. Parallel zur Einführung der MR-Bildgebung wurden Spektroskopietechniken für in vivo-Untersuchungen entwickelt. Das Interesse der Kliniker hat sich dabei im Zuge der repräsentativen biochemischen und diagnostischen Einblicke immer mehr verstärkt. 1995 genehmigte die FDA voll automatisierte MRS-Sequenzen für die klinische Nutzung im Bereich der Neuroradiologie und legte damit einen wichtigen Meilenstein in der Entwicklung der MR-Spektroskopie (Burtscher u. Holtas, 2001).

1.3.2 Untersuchungstechniken in der MR-Spektroskopie

Um durch die MRS biochemische Informationen von einem bestimmten Ort des Körpers erhalten zu können ist eine möglichst genaue räumliche Lokalisation des Untersuchungsgebietes erforderlich. Die meisten der heutzutage gängigen Lokalisationsmethoden basieren auf Volumenselektion durch frequenzspezifische Radiofrequenzpulse. Häufig genutzte Methoden sind die Image-Selected In-vivo-Spektroskopie (ISIS), der Stimulated Echo Acquisition Modus (STEAM) und die Point-Resolved Spektroskopie (PRESS) (Burtscher u. Holtas, 2001).

Es werden zwei verschiedene Messtechniken zur räumlich definierten MR-Spektroskopie eingesetzt: die Single-Voxel-Spektroskopie (SVS) und das Chemical Shift Imaging (CSI), auch Multivoxel-Proton-MR-Spektroskopie genannt. Die SVS bietet dabei eine genauere räumliche Lokalisation, bessere Wasserunterdrückung und eine kürzere Untersuchungszeit (Hsu et al, 1999). Es kann jedoch bei jeder einzelnen Untersuchung auch nur ein einziges Spektrum dargestellt werden. Im Gegensatz dazu hat das CSI den Vorteil, durch die Anwendung von Serien phasenkodierter Schritte, in einer Untersuchung mehrere Spektren in ein, zwei oder drei Dimensionen gleichzeitig erzielen zu können. Daher ist diese Methode vorzuziehen, wenn mehrere Regionen von Interesse sind. Auch grössere Tumoren oder angrenzendes Hirnparenchym können so mit höherer räumlicher Auflösung auf physiologische und metabolische Veränderungen untersucht werden und bei der Differenzierung von Gliomen hilfreich sein (Bendszus et al, 2000).

Die Wahl der richtigen Echozeiten ist grundsätzlich für die Quantifizierung der untersuchten Stoffwechselmetaboliten erforderlich. Für die Tumorspektroskopie können sowohl kurze Echozeiten (~35 ms) oder auch lange Echozeiten (~135 ms) gewählt werden. Längere Echozeiten bieten den Vorteil, dass Störungen des

Signals durch andere, für Tumoren nicht relevante Metaboliten, unterdrückt werden. In der klinischen Routinediagnostik ist eine absolute Quantifizierung unter Anwendung von längeren Echozeiten und mehreren Sequenzen aufgrund der zu langen Messzeiten leider noch nicht anwendbar.

1.3.3 Untersuchungsgebiete und Nutzen der MR-Spektroskopie

Im Gegensatz zum konventionellen MRT, CT oder auch der Angiographie, die alle nur morphologische Informationen bieten, konnte die MR-Spektroskopie schon verschiedenste Informationen in Bezug auf neuronale Integrität und Energiehaushalt (Miller, 1991), nekrotische Transformationen (Kuesel et al, 1994) und Zellproliferationen oder –degradationen (Michaelis et al, 1991) ausweisen.

Das bisher größte Einsatzgebiet der MR-Spektroskopie ist die Untersuchung von Hirntumoren, zu denen es zahlreiche In-vitro- (Kinoshita et al 1994, Usenius et al 1994, Carpinelli, 1996, Gill et al, 1990) und In-vivo-Studien (Tzika et al, 1997, Adamson et al, 1998, Negendank, 1992, Fountas et al, 2000, Majos et al, 2003 u.a.) gibt. Gill et al konnten 1990 zeigen, dass die Ergebnisse von In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen miteinander vergleichbar sind und somit das Potential der klinischen nicht-invasiven MRS unterstreichen.

Neben der Relevanz für die Einschätzung der Malignität von Gliomen spielt die MR-Spektroskopie auch bei der Unterscheidung der einzelnen Hirntumoren und bei deren Differenzierung zu nicht neoplastischen Läsionen eine zunehmend größere Rolle (Möller-Hartmann et al , 2002, Fountas et al, 2000, Del Sole, 2001, Majos et al, 20003, Poptani, 1999, Chang et al, 1998, Ishimaru et al, 2001 u.a.). Die MR-Spektroskopie eignet sich außerdem für die Untersuchung einiger häufiger neurologischer Erkrankungen bzw. Störungen wie Schlaganfälle, Multiple Sklerose, HIV, Epilepsie, Kopftraumata, Demenz und Beinahe-Ertrinken (Ross,1994).

Auch das Planen von Biopsien kann durch die MR-Spektroskopie unterstützt werden, wie Go et al (1994) bei niedrig malignen Astrocytomen und Bendszus et al (2000) bei Gliomatosis cerebri zeigen konnten. Dies wurde auch von Son et al (2001) bestätigt, die das CSI zum Orten von möglichst optimalen Biopsiepunkten nutzen konnten. Pirzkall et al (2002) beschrieben eine unterstützende Wirkung der MR-Spektroskopie bei der Planung von Radiotherapie bei niedrig und hoch malignen Hirntumoren. Adamson et al untersuchten 1998 die Auswirkungen der

Ergebnisse der MR-Spektroskopie von Patienten mit Hirntumoren in Bezug auf spätere therapeutische Entscheidungen und wiesen auf deren deutlich positiven Einfluss hin.

Obwohl der Wert der MR-Spektroskopie bei der Differenzierung von niedrig und hoch malignen Gliomen von mehreren Studien evaluiert wurde, gibt es bisher keine Studie, die sich ausschliesslich der Differenzierung von Grad II und III widmet.

1.3.4 Veränderung von Metaboliten

Die verschiedenen Hirntumoren weisen ein jeweils charakteristisches MR-Spektrum auf (Kinoshita et al, 1994). Allerdings können nur einige wenige der zahlreichen neurochemischen Komponenten des Gehirns mit der MR-Spektroskopie gemessen werden. Unter diesen haben sich die Komponenten Cholin (Cho), N-Acetyl-Aspartat (NAA), Creatin (Cr), Lactat (Lac) und Lipide als Indikatoren der metabolischen Veränderungen in hirneigenen Tumoren etabliert, wobei insbesondere der Nutzen von Cho, NAA und Cr und deren Verhältnisse untereinander als semiquantitative Untersuchungsmethode für die Einschätzung der Tumormalignität hervorzuheben ist (Ott et al, 1993, Poptani et al, 1995, Gotsis et al, 1996, Castillo et al, 1999, Law et al, 2003).

1.3.4.1 Cholin

Resonanzen des Cholins beruhen vor allem auf Metaboliten des Phospholipidstoffwechsels, wie Phosphocholin und Glycerophosphocholin, die beide neben Serin eine entscheidende Rolle in der Struktur und Funktion von Zellmembranen spielen (Tien et al, 1996 und Kugel et al, 1992). Als Konsequenz dessen ergibt sich, dass erhöhtes Cholin einen Prozess mit erhöhter Produktion und Verbrauch von Zellmembranen widerspiegelt, wie er bei einem proliferierendem Tumor oder sich entwickelndem Hirnparenchym vorkommt (Go et al, 1995). Erniedrigtes Cholin wurden von Möller-Hartmann et al (2002) in nicht neoplastischen Herden wie einem Hirninfarkt oder Hirnabszess nachgewiesen. Tedeschi et al (1997) untersuchten über dreieinhalb Jahre die Progressivität von Gliomen. Dabei hatten alle progressiven Fälle eine Erhöhung des Cholins um mindestens 45%, was auf eine mögliche Rolle des Cholins bei der Detektion von progredienten Gliomen hinweist. Auch die Ergebnisse einer direkten Korrelation

zwischen Cho- und dem Ki-67 Level, einem histologischen Marker der zellulären Proliferationsrate, liefern einen weiteren Hinweis auf das Potential der MR-Spektroskopie bei der Gradierung von Gliomen (Shimizu et al, 2000 und Tamiya et al, 2000).

Da sowohl mit der Messung von Cholin in der MRS als auch in der histopathologischen Gradierung die Zellularität beurteilt wird, besteht hier zwischen den beiden Untersuchungen ein gemeinsamer Ansatz, welches die potentielle Relevanz von Cho und der Anwendung der MR-Spektroskopie zur nicht-invasiven Diagnostik weiter untersteicht.

1.3.4.2 N-Acetyl-Aspartat

Obwohl die Funktion von NAA noch nicht vollständig bestimmt werden konnte, wird es im Allgemeinen als ein Marker funktioneller Neurone und derer Dendriten angesehen (Barker et al, 1993, Ott et al, 1993 und Negendank et al, 1996). NAA ist bei destruktiven, infiltrierenden oder degenerativen Prozessen, bei denen Hirngewebe geschädigt oder ersetzt wird, deutlich reduziert. Laut Ott et al (1993), Poptani et al (1995) und Negendank et al (1996) weisen extra-axiale Tumoren, die das Gehirn nicht infiltrieren oder kein Nervengewebe enthalten, allerdings keine Resonanzen von NAA vor.

1.3.4.3 Creatin

Creatin wird als ein Indikator des Energiehaushalts gesehen, weil Cr-gebundene Phosphate im ATP/ADP-Zyklus zur Energiegewinnung dienen. Bei tumorösen Prozessen erniedrigt sich im Allgemeinen die Resonanz von Cr (Gill et al, 1990 und Negendank et al, 1996). Andere Studien (Möller-Hartmann et al, 2002) fanden hingegen einen Anstieg des Cr mit steigendem Gliomgrad. Da Cr sich in normalem Hirngewebe unter verschiedenen metabolische Zuständen relativ konstant verhält, wurde es schon mehrfach als interner Standard für die semiquantitative Evaluation der Veränderungen anderer Metabolite genutzt (Law et al, 2003, Fountas et al, 2000, Yang et al, 2002, u.a.).

1.3.4.4 Laktat

Laktat ist physiologischerweise nicht in gesundem Hirngewebe zu finden. Es entsteht im Gehirn durch anaerobe Glykolyse während eines Missverhältnisses zwischen der Glykolyse und der Sauerstoffversorgung und indiziert hypoxische Zustände und hypermetabolischen Glukoseverbrauch (Alger et al, 1990). Negendank beschrieb 1992 das Auftreten von Laktat als einen negativen prognostischen Faktor, der sich unabhängig vom histologischen Grad auswirkt. In 1996 zeigten Negendank et al und Tien et al jedoch, dass Laktat, obwohl es eher in höher malignen Tumoren zu einer Erhöhung kommt, wegen dessen Unbeständigkeit weder für Prognose noch für Malignität als verlässlicher Indikator genutzt werden kann.

1.3.4.5 Lipide

In gesundem Hirngewebe sind die in der Spektroskopie darstellbaren Lipide an Makromoleküle in Membranen und Myelin gebunden und somit nicht auffindbar. Erst im Zuge pathologischer Störungen selbiger Strukturen kommt es zu einer Erhöhung der mobilen Lipide, die in der Spektroskopie konsekutiv zu Signalen führen. Kuesel et al konnten 1994 mit Hilfe der MR-Spektroskopie in einer In-vitro-Studie eine Akkumulation von Lipiden in nekrotischen Tumoranteilen nachweisen, die mit dem Grad der histologisch zu sehenden Nekrose stark korrelierte. Ott et al fanden 1993 in ihrer In-vivo-Studie in 23% der Spektren Lipide und wiesen darauf hin, dass diese eher in hoch malignen Tumoren vorkämen. Dies wurde durch die Ergebnisse von Gotsis et al (1996) bestätigt, bei denen vor allem Glioblastome und anaplastische Gliome, nicht aber niedrig maligne Gliome, Lipide aufwiesen.

1.4 Ziel der Untersuchung

In dieser Studie sollte der Wert der Metabolitenverhältnisse des Cholin, NAA und Creatin als semiquantitative Methode in der nicht-invasiven Gradierung von Gliomen weiterführend untersucht werden. Insbesondere sollte die Methode zur Differenzierung von Tumoren WHO Grad II und III, die bildmorphologisch häufig große Ähnlichkeit aufweisen, geprüft werden. Zusätzlich wurden regionale Unterschiede innerhalb der Tumoren bzw. der angrenzenden, im T2-gewichteten Bild normal erscheinenden weißen Substanz untersucht.

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Zwischen Juli 2002 und Juni 2004 wurden insgesamt 76 Patienten mit einem multimodalen Untersuchungsprogramm zur quantitativen Bildgebung in der Klinik und Poliklinik für neuroradiologische Diagnostik und Intervention des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf untersucht. Einschlusskriterien waren der bildmorphologische Verdacht auf ein Gliom oder der bildmorphologische Nachweis eines Resttumors oder Tumorrezidives nach histologischer Sicherung eines Gliomes. 18 Patienten wurden nach histologischer Sicherung einer anderen Genese ihrer Erkrankung aus der Studie ausgeschlossen.

Bei 45 der 58 Patienten (77,6%) lagen histologische Befunde vor. Davon waren 17 als Gliome vom WHO Grad II (37,8%), 20 als WHO Grad III (44,4%), 8 als WHO Grad IV (17,8%) bzw. 30 als Astrocytome (66,7%), 9 als Oligodendrogliome (20,0%) und 6 als Mischgliome (13,3%) von Neuropathologen klassifiziert worden. Im Einzelnen lagen der Studie also 7 Astrocytome Grad II, 14 Astrocytome Grad III, 8 Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV), 7 Oligodendrogliome vom Grad II und 3 vom Grad III und jeweils 3 Mischgliome vom Grad II und III vor. Zwölf der Patienten, von denen keine histologische Untersuchung vorlag, wurden mit dem Verdacht auf ein niedrig malignes Gliom (WHO-Grad II) untersucht, ein Patient mit dem Verdacht auf ein hoch malignes Astrozytom (WHO-Grad III). Bei Berücksichtigung der histologisch nicht gesicherten Fälle ergibt sich als Folge für Grad II Gliome ein Anteil von 50,0%, für Grad III 36,2% und für Grad IV ein Anteil von 13,8% der untersuchten Fälle.

Da sich der Schwerpunkt dieser Studie der Differenzierung von WHO-Grad II und III widmete, wurden in die spätere Auswertung nur Patienten mit dem entsprechendem WHO-Grad II oder III einbezogen.

37 der 58 Patienten waren männlich (63,8%) und 21 weiblich (36,2%). Das Alter der Patienten bei der ersten Untersuchung lag zwischen 20 und 80 Jahren, das Durchschnittsalter bei 46,9 Jahren.

Das Normkollektiv wurde von 34 gesunden Probanden gebildet, die sich freiwillig zur Verfügung stellten und im Zeitraum von Juni bis Juli 2002 spektroskopisch untersucht wurden. Bei den Probanden waren 20 weiblich (58,8%) und 14 männlich (41,2%). Das Alter der Probanden zum Zeitpunkt der jeweiligen

Untersuchung reichte von 20 bis 43 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter von 27,5 Jahren.

2.2 Methoden

2.2.1 Allgemeines

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg auf Antrag genehmigt. Patienten und Probanden wurden nach Aufklärungsgespräch und Einwilligungserklärung mit der MRS untersucht.

Die Untersuchung wurde im Rahmen einer multimodalen Studie mit Einbeziehung unterschiedlicher quantitativen Meßmethoden an einem 1.5 T-Gerät (Sonata, Siemens, AG, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Neben der Spektroskopie wurden Daten mit einer Trippel-Echo T2-gewichteten Sequenz, Magnetisation Transfer sowie diffusionsgewichteter Sequenzen (DWI, DTI) erhoben. Abschließend wurde eine konventionelle T1-gewichtete Sequenz vor und nach Kontrastmittelgabe durchgeführt.

Die histopathologischen Befunde orientierten sich an der WHO-Klassifikation und wurden von Neuropathologen durchgeführt.

2.2.2 Untersuchung mit MR-Spektroskopie

Das Untersuchungsfeld und die „Volume of Interest“ (VOI) wurden unter Einbeziehung von sowohl Tumor als auch Gegenseite positioniert; eine Kontamination des Signals durch den Schädel wurde dabei gemieden (siehe Abbildung 1). Die Spektroskopie wurde anhand eines transversen 2D-Multi-Voxel Chemical Shift Imaging (PRESS) mit automatisiertem Shimming zur Vermeidung von Feld-Inhomogenitäten durchgeführt (siehe Abbildung 2). Die Repetitionszeit betrug 1450 ms, Echozeit 135 ms, die VOI: 100 x 80 mm Matrix in einer 180 x 140 mm field of view, Flip-Winkel 90°, Schichtdicke 15 mm, Spektralweite 1000 Hz, Akquisitionszeit 5 min, 38 s.

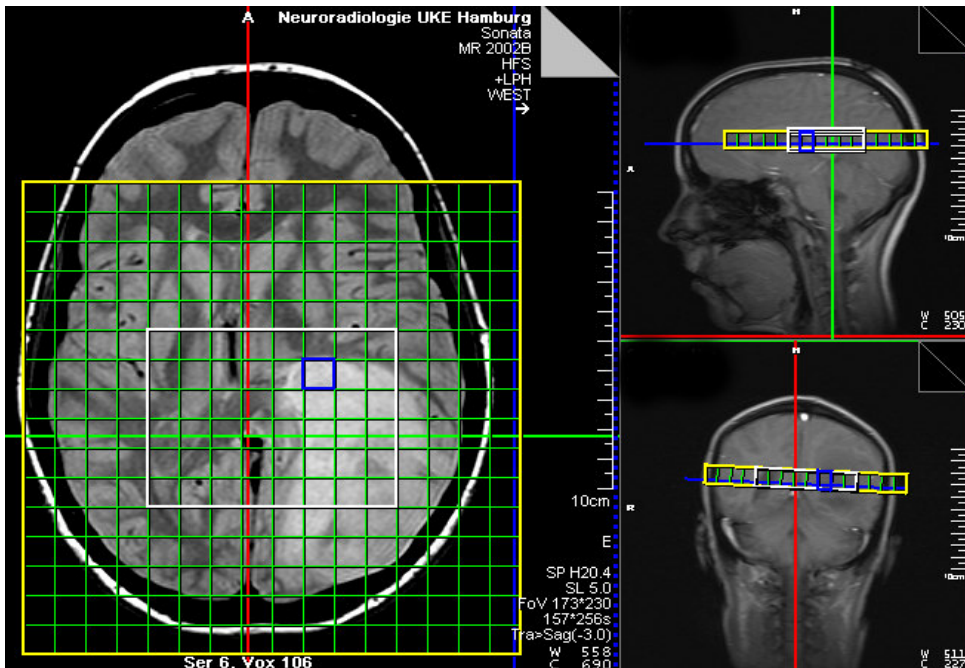


Abbildung 1: Positionierung des Untersuchungsfeldes

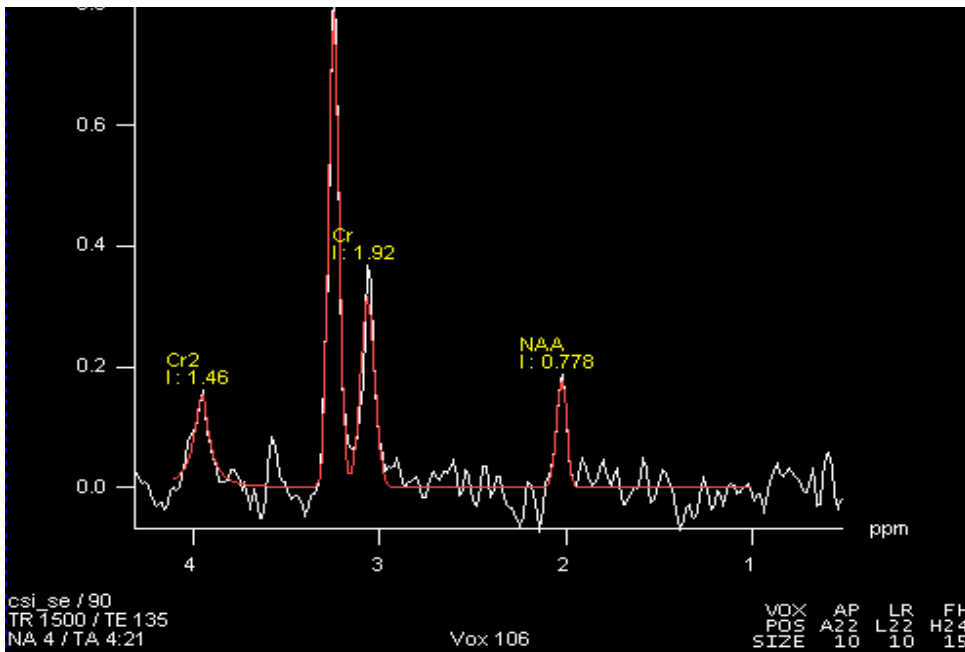


Abbildung 2: Spezifische Spektren einzelner Metaboliten in der MRS

2.2.3 Datenerhebung und statistische Analyse

Die Messungen wurden anhand der Spektroskopie-Software von Siemens prozessiert. Untersuchungsparameter waren Cholin, N-Acetyl-Aspartat, Creatin und Laktat. Bei jedem Patienten wurden vier verschiedene Regions of Interest (ROI) anhand bildmorphologischer Kriterien festgelegt, die sich jeweils auf das Tumorzentrum, den Tumorrand, die normal erscheinende weiße Substanz am Tumorrand und die weiße Substanz der kontralateralen Hemisphäre bezogen (siehe Abbildung 3). Jede ROI bestand im Einzelnen aus vier VOI und wurde anhand bildmorphologischen Kriterien der konventionellen MR-Bildgebung räumlich festgelegt. Alle Messwerte der einzelnen ROI wurden tabellarisch dokumentiert.

Auch bei den Probanden wurden vier ROI nach bildmorphologischen Gegebenheiten festgelegt, welche jeweils die weiße oder graue Substanz beider Hirnhemisphären beinhalteten. Die ROI wurde bei den Probanden auf jeweils 10 VOI festgelegt. Auch die Messwerte der Probanden wurden in eine Tabelle aufgenommen.

Die Daten wurden mit Excel (Microsoft; Windows 2000) und mit SPSS (SPSS inc. Chicago, USA) bearbeitet. Da sich der Schwerpunkt dieser Studie der Differenzierung von WHO-Grad II und III widmete, wurden in die spätere Auswertung nur Patienten mit dementsprechendem WHO-Grad II oder III einbezogen. Für jeden der Parameter eines einzelnen ROI wurde der Durchschnittswert aus den vier zugehörigen VOI berechnet. Da bei dieser Untersuchung aufgrund der zu langen Messzeiten keine Methoden zur absoluten Quantifizierung angewandt wurden, konnten nur die Metabolitenverhältnisse Cho/Cr, Cho/NAA und NAA/Cr unter Einsatz von Cr als interner Referenzmetabolit als semiquantitative Untersuchung in die spätere Auswertung einbezogen werden. Die durchschnittlichen Ergebnisse der einzelnen ROI der Patientengruppen wurden untereinander und mit den Ergebnissen der Probanden verglichen und auf statistisch signifikante Unterschiede der Metabolitenverhältnisse mittels Mann-Whitney-Test geprüft.

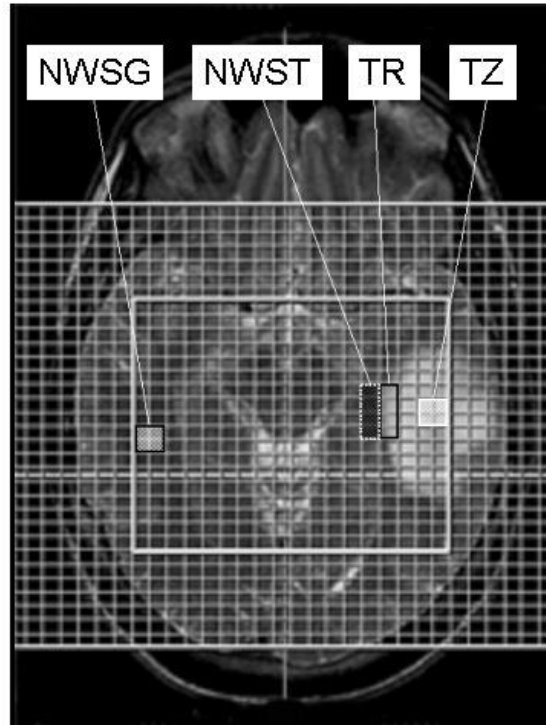


Abbildung 3: Verteilung der ROI mit jeweils 4 VOI im Tumorzentrum (TZ), Tumorrund(TR), in der normal erscheinenden weißen Substanz am Tumorrund (NWST) und der normalen weißen Substanz der Gegenseite (NWSG)

3 Ergebnisse

3.1 MR-Spektroskopie

3.1.1 Probanden

Als Mittelwerte und Standardabweichungen der Messungen innerhalb der weißen Substanz der Probanden wurden Cho/Cr $1,15 \pm 0,16$, NAA/Cr $2,15 \pm 0,30$, Cho/NAA $0,54, \pm 1,07$ und in der grauen Substanz Cho/Cr $0,92 \pm 0,10$, NAA/Cr $1,57 \pm 0,35$, Cho/NAA $0,78, \pm 1,12$ ermittelt.

3.1.2 Patienten

Die ermittelten Werte für das gesamte histologisch gesicherte Patientengut ergaben: Cho/Cr $1,81 \pm 1,19$, NAA/Cr $0,86 \pm 0,66$, Cho/NAA $2,65 \pm 1,78$ im Tumorzentrum, Cho/Cr $1,37 \pm 0,44$, NAA/Cr $1,11 \pm 0,55$, Cho/NAA $1,49 \pm 1,00$ im infiltrierten Tumorrand, Cho/Cr $1,14 \pm 0,40$, NAA/Cr $1,33 \pm 0,58$, Cho/NAA $1,11 \pm 0,96$ im gesunden Tumorrand und Cho/Cr $1,10 \pm 0,26$, NAA/Cr $1,53 \pm 0,50$, Cho/NAA $0,89 \pm 1,11$ auf der Gegenseite.

3.2 Regionsspezifische Ergebnisse der einzelnen Grade

3.2.1 Tumorzentrum

Die Messungen im Tumorzentrum ergaben für Grad II Gliome die folgenden Mittelwerte und Standardabweichungen: Cho/Cr $1,66 \pm 0,89$, NAA/Cr $1,00 \pm 0,54$, Cho/NAA $2,09 \pm 1,28$. Grad III Gliome zeigten hingegen folgende Werte: Cho/Cr $1,79 \pm 1,37$, NAA/Cr $0,55 \pm 0,41$, Cho/NAA $3,31 \pm 2,02$.

Die Werte unter Berücksichtigung histologisch nicht gesicherter Fälle ergaben für Grad II und III wie folgt: Cho/Cr $1,42 \pm 0,77$, NAA/Cr $1,03 \pm 0,60$, Cho/NAA $1,91 \pm 1,14$ bzw. Cho/Cr $1,78 \pm 1,34$, NAA/Cr $1,57 \pm 0,41$, Cho/NAA $3,27 \pm 1,97$.

3.2.2 Tumorrind

Im Tumorrind fanden sich folgende Ergebnisse: Cho/Cr $1,24 \pm 0,29$, NAA/Cr $1,22 \pm 0,55$ und Cho/NAA $1,23 \pm 1,05$ für Grad II Gliome und Cho/Cr $1,43 \pm 0,45$, NAA/Cr $0,95 \pm 0,49$, Cho/NAA $1,84 \pm 1,02$ für Grad III Gliome.

Die Ergebnisse nach Berücksichtigung histologisch nicht gesicherter Fälle für Grad II und III waren: Cho/Cr $1,16 \pm 0,29$, NAA/Cr $1,19 \pm 0,52$, Cho/NAA $1,10 \pm 0,84$ bzw. Cho/Cr $1,40 \pm 0,46$, NAA/Cr $0,95 \pm 0,48$, Cho/NAA $1,80 \pm 1,01$.

3.2.3 Normal erscheinende weiße Substanz am Tumorrind

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Messungen in der normal erscheinenden weißen Substanz am Tumorrind waren Cho/Cr $1,02 \pm 0,36$, NAA/Cr $1,34 \pm 0,55$, Cho/NAA $0,95 \pm 0,53$ für Gliome vom WHO Grad II, Cho/Cr $1,32 \pm 0,42$, NAA/Cr $1,36 \pm 0,56$, Cho/NAA $1,40 \pm 1,29$ für Gliome vom WHO Grad III.

Die Werte bei Berücksichtigung von histologisch nicht gesicherten Fällen ergaben für Grad II und III wie folgt: Cho/Cr $1,05 \pm 0,29$, NAA/Cr $1,33 \pm 0,53$, Cho/NAA $0,89 \pm 0,45$, bzw. Cho/Cr $1,30 \pm 0,41$, NAA/Cr $1,33 \pm 0,56$, Cho/NAA $1,40 \pm 1,26$.

3.2.4 Normale weiße Substanz der Gegenseite

Die Messungen der Gegenseite ergaben Cho/Cr $1,19 \pm 0,07$, NAA/Cr $1,64 \pm 0,53$, Cho/NAA $0,81 \pm 0,52$ für Gliome Grad II und Cho/Cr $1,06 \pm 0,24$, NAA/Cr $1,43 \pm 0,53$, Cho/NAA $1,04 \pm 1,60$ für Gliome Grad III.

Die Ergebnisse nach Berücksichtigung histologisch nicht gesicherter Fälle für Grad II und III auf der Gegenseite waren: Cho/Cr $1,10 \pm 0,33$, NAA/Cr $1,55 \pm 0,60$, Cho/NAA $0,79 \pm 0,45$ bzw. Cho/Cr $1,05 \pm 0,24$, NAA/Cr $1,61 \pm 0,97$, Cho/NAA $1,00 \pm 1,57$.

Region	Parameter	Proband (weiss; grau)	Grad II	Grad III
TZ	Cho/Cr	1,15 ± 0,16; 0,92 ± 0,10	1,66 ± 0,89	1,79 ± 1,37
	NAA/Cr	2,15 ± 0,30; 1,57 ± 0,35	1,00 ± 0,54	0,55 ± 0,41
	Cho/NAA	0,54 ± 1,07; 0,78 ± 1,12	2,09 ± 1,28	3,31 ± 2,02
TR	Cho/Cr	1,15 ± 0,16; 0,92 ± 0,10	1,24 ± 0,29	1,43 ± 0,45
	NAA/Cr	2,15 ± 0,30; 1,57 ± 0,35	1,22 ± 0,55	0,95 ± 0,49
	Cho/NAA	0,54 ± 1,07; 0,78 ± 1,12	1,23 ± 1,05	1,84 ± 1,02
NWST	Cho/Cr	1,15 ± 0,16; 0,92 ± 0,10	1,02 ± 0,36	1,32 ± 0,42
	NAA/Cr	2,15 ± 0,30; 1,57 ± 0,35	1,34 ± 0,55	1,36 ± 0,56
	Cho/NAA	0,54 ± 1,07; 0,78 ± 1,12	0,95 ± 0,53	1,40 ± 1,29
NWSG	Cho/Cr	1,15 ± 0,16; 0,92 ± 0,10	1,19 ± 0,07	1,06 ± 0,24
	NAA/Cr	2,15 ± 0,30; 1,57 ± 0,35	1,64 ± 0,53	1,43 ± 0,53
	Cho/NAA	0,54 ± 1,07; 0,78 ± 1,12	0,81 ± 0,52	1,04 ± 1,60

Tabelle 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Metabolitenverhältnisse von histologisch gesicherten Grad II und Grad III Gliomen im Tumorzentrum (TZ), dem Tumorrand (TR), der normal erscheinenden weißen Substanz am Tumorrand (NWST) und der normalen weißen Substanz der Gegenseite (NWSG), sowie von weißer und grauer Substanz der Probanden

Region	Parameter	Proband	Grad II	Grad III
TZ	Cho/Cr	1,15 ± 0,16; 0,92 ± 0,10	1,42 ± 0,77	1,78 ± 1,34
	NAA/Cr	2,15 ± 0,30; 1,57 ± 0,35	1,03 ± 0,60	1,57 ± 0,41
	Cho/NAA	0,54 ± 1,07; 0,78 ± 1,12	1,91 ± 1,14	3,27 ± 1,97
TR	Cho/Cr	1,15 ± 0,16; 0,92 ± 0,10	1,16 ± 0,29	1,43 ± 0,45
	NAA/Cr	2,15 ± 0,30; 1,57 ± 0,35	1,19 ± 0,52	0,95 ± 0,49
	Cho/NAA	0,54 ± 1,07; 0,78 ± 1,12	1,10 ± 0,84	1,84 ± 1,02
NWST	Cho/Cr	1,15 ± 0,16; 0,92 ± 0,10	1,05 ± 0,29	1,30 ± 0,41
	NAA/Cr	2,15 ± 0,30; 1,57 ± 0,35	1,33 ± 0,53	1,33 ± 0,56
	Cho/NAA	0,54 ± 1,07; 0,78 ± 1,12	0,89 ± 0,45	1,40 ± 1,26
NWSG	Cho/Cr	1,15 ± 0,16; 0,92 ± 0,10	1,10 ± 0,33	1,05 ± 0,24
	NAA/Cr	2,15 ± 0,30; 1,57 ± 0,35	1,55 ± 0,60	1,61 ± 0,97
	Cho/NAA	0,54 ± 1,07; 0,78 ± 1,12	0,79 ± 0,45	1,00 ± 1,57

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Metabolitenverhältnisse unter Berücksichtigung histologisch nicht gesicherter Fälle im Tumorzentrum (TZ), dem Tumorrand (TR), der normal erscheinenden weißen Substanz am Tumorrand (NWST) und der normalen weißen Substanz der Gegenseite (NWSG), sowie von weißer und grauer Substanz der Probanden

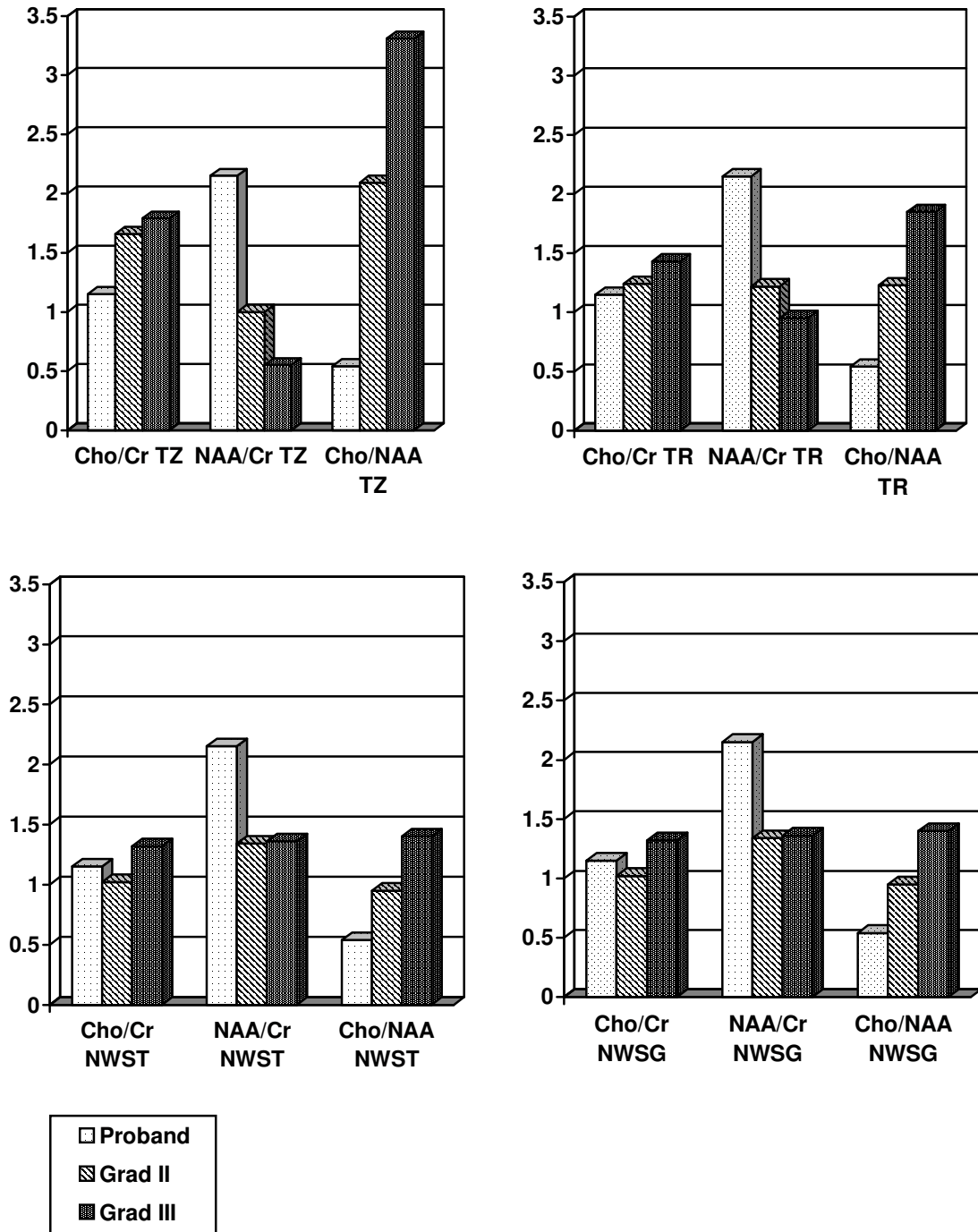


Abbildung 4: : Metabolitenverhältnisse der Probanden und der einzelnen Gliomgrade der histologisch gesicherten Patienten im Tumorzentrum (TZ), Tumorrand (TR), der normal erscheinenden weißen Substanz am Tumorrand (NWST) und der normalen weißen Substanz der Gegenseite (NWSG)

3.3 Metabolitenverhältnisse im Mann-Whitney-Test

3.3.1 Vergleich von Probanden und Patienten

Im Vergleich von gesunder grauer Substanz der Probanden mit dem gliomatös veränderten Gewebe der 45 histologisch gesicherten Patienten ergaben sich die P-Werte 0,000 für Cho/Cr, NAA/Cr und Cho/NAA im Tumorzentrum und Tumorrand, 0,000 für Cho/Cr und Cho/NAA und 0,043 für NAA/Cr der normal erscheinenden weißen Substanz des Tumorrandes und 0,001 für Cho/Cr, 0,735 für NAA/Cr und 0,006 für Cho/NAA auf der Gegenseite.

Der Vergleich mit den Messwerten der weißen Substanz ergab folgende P-Werte: 0,000 für Cho/Cr und Cho/NAA sowohl in den Gebieten des Tumorzentrums, des infiltriert und normal erscheinenden Tumorrandes als auch auf der Gegenseite. Cho/Cr erreichte einen Wert von 0,010 im Tumorzentrum, 0,027 im infiltrierten Tumorrand, 0,645 im normal erscheinenden Tumorrand und 0,10 auf der Gegenseite.

3.3.2 Vergleich von Grad II und Grad III

Im Vergleich von Grad II und III ergaben sich folgende P-Werte: im Tumorzentrum Cho/Cr 0,879, NAA/Cr 0,014 und Cho/NAA 0,071, im infiltrierten Tumorrand Cho/Cr 0,229, NAA/Cr 0,082 und Cho/NAA 0,041, im normal erscheinenden Tumorrand Cho/Cr 0,051, NAA/Cr 0,784 und Cho/NAA 0,411 und auf der Gegenseite Cho/Cr 0,144, NAA/Cr 0,377, Cho/NAA 0,761.

Unter Berücksichtigung von histologisch nicht gesicherten Fällen ergaben sich die P-Werte Cho/Cr 0,353, NAA/Cr 0,006 und Cho/NAA 0,012 im Tumorzentrum, im Tumorrand Cho/Cr 0,094, NAA/Cr 0,060 und Cho/NAA 0,011, im normal erscheinenden Tumorrand Cho/Cr 0,023, NAA/Cr 0,992 und Cho/NAA 0,203 und auf der Gegenseite Cho/Cr 0,523, NAA/Cr 0,761 und Cho/NAA 0,992.

4 Diskussion

Aktuelle Studien heben den Nutzen der MR-Spektroskopie bei der Untersuchung von Hirntumoren hervor und weisen auf eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der MRS und dem histologischen Grad hin (Smith et al, 2003, LeClerc et al, 2002, Saindane et al, 2002, Kutsnezov, 2003, Dowling et al, 2001, Shimizu et al, 1996 u.a.). Im Vergleich von niedrig und hoch malignen Gliomen konnten dabei signifikante Veränderungen der Metabolitenverhältnisse Cho/Cr, Cho/NAA und NAA/Cr festgestellt werden (Poptani et al, 1995, Bendszus et al, 2000, Law et al, 2003)

Die Tendenzen der Literatur setzen sich in den Ergebnissen dieser Arbeit fort. So sind im Vergleich zwischen Patienten und Probanden beziehungsweise zwischen Grad III und Grad II die Metabolitenverhältnisse Cho/Cr und Cho/NAA im Tumorzentrum erhöht und fallen kontinuierlich in deutlichen Schritten im Verlauf zur Gegenseite hin ab. NAA/Cr verläuft spiegelbildlich dazu mit einer ausgeprägten Reduzierung von NAA im Tumorzentrum.

Im Vergleich zwischen Grad II und III Gliomen fallen vor allem Cho/NAA und NAA/Cr auf, da bei diesen die deutlichsten Unterschiede sichtbar werden. Der Mittelwert des NAA/Cr ist bei den einzelnen Schritten von Proband zu Grad II und Grad III jeweils um ungefähr die Hälfte reduziert. Der Cho/Cr-Wert steigert sich hingegen zwischen den Graden II und III nicht so deutlich. Die Höhe der einzelnen gemessenen Metabolitenverhältnisse sind dabei mit den Werten früherer Studien vergleichbar (Law et al, 2003, Möller-Hartmann et al, 2002)

Die beschriebenen Tendenzen der Metabolitenverhältnisse setzen sich im infiltriert erscheinenden Rand fort. Trotz der kontinuierlichen Reduzierung ihrer Abstände zueinander verbleiben NAA/Cr und Cho/NAA auch im normal erscheinenden Tumorrand gegenüber dem Normalniveau in ihren charakteristischen Staffellungen von Proband zu Grad II und zu III bestehen, was unterstreicht, wie aussagekräftig der Tumorrand bei der Unterscheidung von niedrig und hoch malignen Gliomen sein kann (Cha et al, 2002).

Im Vergleich von Grad II und III konnten NAA/Cr im Tumorzentrum und Cho/NAA im Tumorrand signifikante Unterschiede vorweisen; dabei hatte NAA/Cr im Tumorzentrum den signifikantesten Wert (NAA/Cr 0,014; Cho/NAA 0,041). Cho/NAA des Tumorzentrums, NAA/Cr des infiltriert und Cho/Cr des normal

erscheinenden Tumorrandes erbrachten Werte, die sich der Signifikanzgrenze nähern, diese jedoch nicht ganz erreichen ($P=0,071;0,082$ bzw. $0,051$). Im Gegensatz zu einigen Studien (Möller-Hartmann et al, 2002, Poptani et al, 1995) war Cho/Cr damit allerdings nicht der stärkste Prädiktor des Tumorgrades sondern NAA/Cr und Cho/NAA, wie zum Beispiel auch in der Studie von Yang et al (2002). Unter Einbeziehung von histologisch nicht gesicherten Fällen, bei denen immerhin 12 Fälle mit dem Verdacht auf ein niedrig malignes Gliom den Daten zugefügt werden konnten, wiesen der NAA/Cr-Wert (0,006) im Tumorzentrum und der Cho/NAA-Wert im Tumorzentrum (0,012) und infiltriert erscheinenden Rand (0,011), sowie Cho/Cr im normal erscheinenden Tumorrand (0,023) signifikante Unterschiede auf. Cho/Cr und NAA/Cr des infiltrierten Tumorrandes nähern sich mit P-Werten von 0,094 und 0,060 zumindest der Signifikanzgrenze.

Die errechneten P-Werte der Metabolitenverhältnisse von sowohl grauer als auch weißer Substanz der Probanden und den der einzelnen Regionen der Patienten waren alle signifikant mit Ausnahme von NAA/Cr der normalen weißen Substanz des Tumorrandes und auf der Gegenseite.

Ein limitierender Faktor dieser Arbeit ist die Nutzung semiquantitativer Werte bei den Metabolitenverhältnissen, bei denen Cr als interne Referenzmethode innerhalb eines gleichen Voxels eingesetzt wird. Die Effekte von Heterogenität, regionaler Unterschiede und pathologischer Zustände auf Metabolituntersuchungen in der MRS haben sich als schwierig einzuschätzen erwiesen. Der Einsatz von Cr als Referenzmetabolit könnte daher Variabilität und Ungenauigkeit erhöhen. Methoden, bei denen die Metaboliten in Bezug zu kontralateralem, gesunden Cr und Cho in Bezug gebracht wurden und Methoden zur absoluten Quantifizierung wurden z.B. in der Studie von Yang et al (2002) und Isobe et al (2002) angewandt. Absolute Quantifizierungen sollten dabei eine Verbesserung der Sensitivität und möglicherweise auch der Spezifität unterstützen (Isobe et al, 2002). Weiterhin könnten eine höhere räumliche Auflösung in der Spektroskopie die Differenzierung delikater Strukturen wie z.B. Tumorgrenzen in Zukunft verbessern und so die Güte der MRS erhöhen.

Es liegen bisher keinerlei Studien vor, die ausschliesslich zwischen WHO-Grad II und III differenzieren und es gibt nur wenig Literatur, die Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte für die Gradierung von Gliomen anhand der MR-Spektroskopie beschreiben und diese mit denen der Gradierung mittels anderer moderner MR-

Bildgebungstechniken oder der konventionellen MR-Bildgebung vergleicht. Law et al verglichen 2003 die Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werte der Gliom Gradierung mit Hilfe der MR-Spektroskopie und der Messung des regionalen zerebralen Volumens mit der Gradierung anhand der konventionellen Bildgebung. Dabei konnten sowohl die MR-Spektroskopie, die Messung des regionalen zerebralen Blutvolumens, als auch eine Kombination beider die Sensitivität und den positiv prädiktiven Wert der Gradierung im Vergleich zur alleinigen konventionellen MR-Bildgebung erhöhen. Auch Möller-Hartmann et al (2002) konnten in ihrer umfangreichen Studie im Vergleich zu alleiniger Gradierung durch konventionelle MR-Bilder ihre Rate der korrekt diagnostizierten Patienten um 15,4% mit Hilfe der MR-Spektroskopie erhöhen. Im Vergleich zu den histologischen Ergebnissen konnte die konventionelle Bildgebung nur 78%, die MR-Spektroskopie aber 85.6% der Diagnosen richtig stellen, die Genauigkeit der Einschätzung der Tumormalignität erhöhte sich sogar von 59,8% auf 86,3% bei Fountas et al (2000).

Nur einige wenige Studien kombinierten alle neuen MR-Bildgebungstechniken zur Untersuchung von Hirntumoren. In den Studien von Yang et al (2002) und Tzika et al (2003) wurden Gliome bzw. pädiatrische Hirntumoren mit Hilfe von MRT, MR-Spektroskopie, Perfusions-MR und DWI untersucht. Auch diese Studien konnten unter anderem den Wert der MR-Spektroskopie als Teil eines multimodalen Ansatzes hervorheben.

Es ist anzunehmen das die MR-Spektroskopie vor allem in Kombination mit anderen quantitativen Methoden die diagnostische Sicherheit in der Einschätzung des Malignitätsgrades hirneigener Tumoren in Zukunft einen hohen Stellenwert erreichen wird.

5 Zusammenfassung

Der Schwerpunkt der Studie, die Unterscheidung zwischen Grad II und III, war in der MR-Spektroskopie gut möglich. Sowohl mit histologisch gesicherten Fällen als auch unter Einbezug von nicht histologisch gesicherten Fällen konnten signifikante Unterschiede der Metabolitenverhältnisse zwischen Grad II und III bewiesen werden. Dabei hatten die Verhältnisse NAA/Cr und Cho/NAA einen größeren Stellenwert als Cho/Cr. Besondere Aufmerksamkeit sollte in Zukunft dem infiltrierten, aber auch dem gesund erscheinenden Tumorrand gelten, bei denen signifikante Unterschiede, die auf die infiltrative Natur höhergradiger Gliome hinweisen, nachgewiesen werden konnten.

Es ist anzunehmen, dass die MR-Spektroskopie, zusätzlich zum konventionellen MRT eingesetzt, die Sensitivität und die Prädiktion der nicht-invasiven Gradierung von Gliomen verbessern könnte. Dabei hat die MRS neben anderen modernen MR-Bildgebungstechniken das Potential, bei der Lösung der Probleme der histopathologischen Untersuchung, wie Probenexzision oder Residualtumoren, von Nutzen zu sein, indem die gesamte Läsion nicht-invasiv und differenziert evaluiert werden kann. Da die Zellularität sowohl mit der Messung von Cholin in der MRS als auch in histopathologischer Gradierung beurteilt wird, besteht hier eine Gemeinsamkeit, der besondere Bedeutung zukommen sollte. Zukünftige Studien sollten möglichst Methoden zur absoluten Quantifizierung und zur höheren räumlichen Auflösung nutzen, um die Güte der MRS zu verbessern. Ob die MRS in Kombination mit dem MRT und anderen modernen MR-Bildgebungstechniken dabei langfristig eine gleichwertige Güte in Bezug auf die Einschätzung der Malignität und Prognose wie die histopathologische Gradierung erreichen kann, wird in weiterführenden longitudinalen Studien mit größeren Fallzahlen und multimodalem Ansatz evaluiert werden müssen.

6 Anhang

6.1 Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
Cho	Cholin
Cr	Creatin
CSI	Chemical Shift Imaging
CT	Computertomogramm
DPTA	Dimeglumin-Gadopentetat
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion-weighted Imaging
FAD	Food & Drug Administration
Hz	Hertz
ISIS	Image-Selected In-vivo-Spektroskopie
NAA	N-Acetylaspartat
min	Minute
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
ms	Millisekunden
NWSG	Normale weiße Substanz der Gegenseite
NWST	Normal erscheinende weiße Substanz des Tumorrandes
PET	Positron-Emissions-Tomographie
PRESS	Point-Resolved Spektroskopie
rCBV	Regionales zerebrales Blutvolumen
ROI	Region of Interest
s	Sekunde
SPECT	Single-Photon-Emission-CT
STEAM	Stimulated Echo Acquisition Modus
SVS	Single-Voxel-Spektroskopie
TR	Tumorrand
TZ	Tumorzentrum
VOI	Volume of Interest
WHO	World Health Organisation

6.2 Literaturverzeichnis

Adamson, A. J., S. D. Rand, et al. (1998). "Focal brain lesions: effect of single-voxel proton MR spectroscopic findings on treatment decisions." *Radiology* 209(1): 73-8.

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

Barker, P. B., J. D. Glickson, et al. (1993). "In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain tumours." *Top Magn Reson Imaging* 5: 32-45.

Bendszus, M., M. Warmuth-Metz, et al. (2000). "MR spectroscopy in gliomatosis cerebri." *AJNR Am J Neuroradiol* 21(2): 375-80.

Burger, P. C., F. S. Vogel, et al. (1985). "Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications." *Cancer* 56(5): 1106-11.

Burger, P. C. (1986). "Malignant astrocytic neoplasms: classification, pathology, anatomy and response to treatment." *Seminars in Oncology* 13(1): 16-26.

Burtscher, I. M., F. Stahlberg, et al. (1997). "Proton (1H) MR spectroscopy for routine diagnostic evaluation of brain lesions." *Acta Radiol* 38(6): 953-60.

Burtscher, I. M. and S. Holtas (2001). "Proton magnetic resonance spectroscopy in brain tumours: clinical applications." *Neuroradiology* 43(5): 345-52.

Carpinelli, G., C. M. Carapella, et al. (1996). "Differentiation of glioblastoma multiforme from astrocytomas by in vitro 1H MRS analysis of human brain tumors." *Anticancer Res* 16(3B): 1559-63.

Castillo, M., L. Kwock, et al. (1996). "Clinical applications of proton MR spectroscopy." *AJNR Am J Neuroradiol* 17(1): 1-15.

Castillo, M., L. Kwock, et al. (1998). "Proton MR spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic brain disorders." *Magn Reson Imaging Clin N Am* 6(1): 1-20.

Castillo, M. and L. Kwock (1999). "Clinical applications of proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of common intracranial tumors." *Top Magn Reson Imaging* 10(2): 104-13.

Cha, S., E. A. Knopp, et al. (2002). "Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging." *Radiology* 223(1): 11-29.

Chang, K. H., I. C. Song, et al. (1998). "In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in intracranial cystic masses." *AJNR Am J Neuroradiol* 19(3): 401-5.

Chang, S. C., P. H. Lai, et al. (2002). "Diffusion-weighted MRI features of brain abscess and cystic or necrotic brain tumors: comparison with conventional MRI." *Clin Imaging* 26(4): 227-36.

Croteau, D., L. Scaroace, et al. (2001). "Correlation between magnetic resonance spectroscopy and image-guided biopsies: semiquantitative and qualitative, histopathological analyses of patients with untreated glioma." *Neurosurgery* 49(4): 823-829.

- Daumas-Duport, C., B. Scheithauer, et al. (1988). "Grading of astrocytomas: a simple and reproducible method." *Cancer* 62: 2152-2165.
- Dean, B. L., B. P. Drayer, et al. (1990). "Gliomas: Classification with MR imaging." *Radiology*(174): 411-415.
- Del Sole, A., A. Falini, et al. (2001). "Anatomical and biochemical investigation of primary brain tumours." *European Journal of Nuclear Medicine* 28(12): 1851-1872.
- Dowling, C., A. W. Bollen, et al. (2001). "Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens." *AJNR Am J Neuroradiol* 22(4): 604-12.
- Felix, R., W. Schörner, et al. (1985). "Brain tumors: MR imaging with gadolinium-DPTA." *Radiology*(156): 681-688.
- Fountas, K. N., E. Z. Kapsalaki, et al. (2000). "In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors." *Stereotact Funct Neurosurg* 74(2): 83-94.
- Gill, S. S., D. G. Thomas, et al. (1990). "Proton MR spectroscopy of intracranial tumours: in vivo and in vitro studies." *J Comput Assist Tomogr* 14(4): 497-504.
- Ginsberg, L. E., G. N. Fuller, et al. (1998). "The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series." *Surg Neurol* 49(4): 436-40.
- Go, K. G., R. L. Keuter, et al. (1994). "Contribution of magnetic resonance spectroscopic imaging and L-(1-11C) tyrosine positron emission tomography to localization of cerebral gliomas for biopsies." *Neurosurgery* 34: 994-1002.
- Go, K. G., R. L. Kamman, et al. (1995). "Localised proton spectroscopy and spectroscopic imaging in cerebral gliomas, with comparison to positron emission tomography." *Neuroradiology* 37: 198-206.
- Gotsis, E. D., K. Fountas, et al. (1996). "In vivo proton MR spectroscopy: The diagnostic possibilities of lipid resonances in brain tumors." *Anticancer Journal* 16(1565-1568).
- Hsu, Y. Y., C. Chang, et al. (1999). "Proton MR spectroscopy in patients with complex partial seizures: single voxel versus chemical shift engineering." *AJNR* 20: 643-651.
- Ishimaru, H., M. Morikawa, et al. (2001). "Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy." *Eur Radiol* 11(9): 1784-91.
- Isobe, T., A. Matsumara, et al. (2002). "Quantification of cerebral metabolites in glioma patients with proton MR spectroscopy using T2 relaxation time correction." *Magnetic Resonance Imaging*(20): 343-349.
- Kaba, S. E. and A. P. Kyritsis (1997). "Recognition and management of gliomas." *Drugs* 53: 235-244.
- Kelly, P. J., C. Daumas-Duport, et al. (1987). "Stereotactic histologic correlations of computed tomography- and magnetic resonance imaging-defined abnormalities in patients with glial neoplasms." *Mayo Clin Proc* 62: 450-459.
- Kinoshita, Y., H. Kajiwara, et al. (1994). "Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors: an in vitro study." *Neurosurgery* 35(4): 606-613.

- Kleihues, P. and P. C. Burger (1993). "The new WHO classification of brain tumors." *Brain Pathol* 3: 255-268.
- Kleihues, P., F. Soylemezoglu, et al. (1995). "Histopathology, classification and grading of gliomas." *Glia* 15: 211-221.
- Knopp, E. A., S. Cha, et al. (1999). "Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2-weighted MR imaging." *Radiology* 211(3): 791-8.
- Kondziolka, D., L. D. Lunsford, et al. (1993). "Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma." *J Neurosurg* 79(4): 533-6.
- Kono, K., Y. Inoue, et al. (2001). "The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors." *AJNR Am J Neuroradiol* 22(6): 1081-8.
- Kuesel, A. C., G. R. Sutherland, et al. (1994). "1H-MRS of high grade astrocytomas: mobile lipid accumulation in necrotic tissue." *NMR Biomed* 7: 149-155.
- Kugel, H., W. Heindel, et al. (1992). "Human brain tumours: spectral patterns detected with localized 1H-MR spectroscopy." *Radiology* 183: 701-709.
- Kuznetsov, Y. E., Z. Caramanos, et al. (2003). "Proton magnetic resonance spectroscopic imaging can predict length of survival in patients with supratentorial gliomas." *Neurosurgery* 53(3): 565-74; discussion 574-6.
- Law, M., S. Cha, et al. (2002). "High-grade gliomas and solitary metastases: Differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging." *Radiology*(222): 715-721.
- Law, M., S. Yang, et al. (2003). "Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging." *AJNR* 24: 1989-1998.
- Leclerc, X., T. A. Huisman, et al. (2002). "The potential of proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H-MRS) in the diagnosis and management of patients with brain tumors." *Curr Opin Oncol* 14(3): 292-8.
- Majos, C., J. Alonso, et al. (2003). "Proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization." *European Radiology* 13: 582-591.
- McBride, D. Q., B. L. Miller, et al. (1995). "Analysis of brain tumors using 1H magnetic resonance spectroscopy." *Surg Neurol* 44(2): 137-44.
- Michaelis, T., K. D. Merboldt, et al. (1991). "On the identification of cerebral metabolites in localized 1H-NMR spectra of human brain in vivo." *NMR Biomed* 4: 90-98.
- Miller, B. L. (1991). "A review of chemical issues in 1H-NMR spectroscopy." *NMR Biomed* 4: 47-52.
- Moller-Hartmann, W., S. Herminghaus, et al. (2002). "Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions." *Neuroradiology* 44(5): 371-81.
- Negendank, W. (1992). "Studies of human brain tumors by MRS: a review." *NMR Biomed* 5: 303-324.

- Negendank, W. G., R. Sauter, et al. (1996). "Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumours: a multicenter study." *J Neurosurg*.
- Nelson, J. S., Y. Tsukuda, et al. (1983). "Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic gliomas." *Cancer*(52): 550-554.
- Nelson, S. J. (2001). "Analysis of volume MRI and MR spectroscopic imaging data for the evaluation of patients with brain tumors." *Magn Reson Med* 46(2): 228-239.
- Opstad, K. S., M. M. Murphy, et al. (2004). "Differentiation of metastases from high-grade gliomas using short echo time 1H spectroscopy." *J Magn Reson Imaging* 20(2): 187-92.
- Ott, D., J. Hennig, et al. (1993). "Human brain tumours: assessment with in vivo proton MR spectroscopy." *Radiology* 186: 745-752.
- Pirzkall, A., S. J. Nelson, et al. (2002). "Metabolic imaging of low-grade gliomas with three-dimensional magnetic resonance spectroscopy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53(5): 1254-64.
- Poptani, H., R. K. Gupta, et al. (1995). "Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy." *AJNR Am J Neuroradiol* 16(8): 1593-603.
- Poptani, H., J. Kaartinen, et al. (1999). "Diagnostic assessment of brain tumours and non-neoplastic brain disorders in vivo using proton nuclear magnetic resonance spectroscopy and artificial neural networks." *J Cancer Res Clin Oncol* 125(6): 343-9.
- Ross, B. and T. Michaelis (1994). "Clinical application of magnetic resonance spectroscopy." *Magn Reson Q* 10: 191-247.
- Sagar, S. and M. Israel (2005). Primary and metastatic tumors of the nervous system. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill. 2: 2452-2461.
- Saindane, A. M., S. Cha, et al. (2002). "Proton MR spectroscopy of tumefactive demyelinating lesions." *AJNR Am J Neuroradiol* 23(8): 1378-86.
- Shimizu, H., T. Kumabe, et al. (1996). "Noninvasive evaluation of malignancy of brain tumors with proton MR spectroscopy." *AJNR Am J Neuroradiol* 17(4): 737-47.
- Shimizu, H., T. Kumabe, et al. (2000). "Correlation of choline level measured by MR spectroscopy and Ki-67 labelling index in gliomas." *AJNR* 21: 659-665.
- Shin, J. H., H. K. Lee, et al. (2002). "Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results." *AJR Am J Roentgenol* 179(3): 783-9.
- Smith, J. K., M. Castillo, et al. (2003). "MR spectroscopy of brain tumors." *Magn Reson Imaging Clin N Am* 11(3): 415-29, v-vi.
- Son, B., M. Kim, et al. (2001). "Proton Magnetic Resonance Chemical Shift Imaging (1H CSI)-Directed Stereotactic Biopsy." *Acta Neurochirurgica* 143: 45-50.
- Sugahara, T., Y. Korogi, et al. (1998). "Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas." *AJR Am J Roentgenol* 171(6): 1479-86.

- Tamiya, T., K. Kinoshita, et al. (2000). "Proton magnetic resonance spectroscopy reflects cellular proliferative activity in astrocytomas." *Neuroradiology*(42): 333-338.
- Tedeschi, G., N. Lundbom, et al. (1997). "Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study." *J Neurosurg* 87(4): 516-24.
- Tien, R. D., P. H. Lai, et al. (1996). "Single-voxel proton brain spectroscopy exam (Probe/SV) in patients with primary brain tumours." *Am J Roentgenol*(167): 201-209.
- Tropine, A., G. Vucurevic, et al. (2004). "Contribution of diffusion tensor imaging to delineation of gliomas and glioblastomas." *J Magn Reson Imaging* 20(6): 905-12.
- Tzika, A., S. Vajapeyam, et al. (1997). "Multivoxel proton MR imaging of childhood brain tumors: preliminary observations." *AJNR* 18: 203-218.
- Tzika, A., A. Astrakas, et al. (2003). "Multiparametric MR assessment of pediatric brain tumors." *Neuroradiology* 45: 1-10.
- Underwood, J., A. R. Tate, et al. (2001). "A prototype decision support system for MR spectroscopy-assisted diagnosis of brain tumours." *Medinfo* 10(1): 561-565.
- Usenius, J. P., R. A. Kauppinen, et al. (1994). "Quantitative metabolite patterns of human brain tumors: detection by ¹H NMR spectroscopy in vivo and in vitro." *J Comput Assist Tomogr* 18(5): 705-13.
- Watanabe, M., R. Tanaka, et al. (1992). "Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas." *Neuroradiology* 34(6): 463-9.
- Wiestler, O. and G. Reifenberger (2003). *Pathologische Anatomie und WHO Klassifikation der Tumoren des Nervensystem. Neuroonkologie.* U. Schlegel and M. Westphal, Thieme: 5-54.
- Wong, J. C., J. M. Provenzale, et al. (2000). "Perfusion MR imaging of brain neoplasms." *AJR Am J Roentgenol* 174(4): 1147-57.
- Yanaka, K., T. Kamzaki, et al. (1992). "MR imaging of diffuse glioma." *AJNR* 13: 349-351.
- Yang, D., Y. Korogi, et al. (2002). "Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI." *Neuroradiology* 44(8): 656-66.

6.3 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Klinik und Poliklinik für neuroradiologische Diagnostik und Intervention des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erstellt. Für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die Promotionsarbeit dort durchzuführen, danke ich Herrn Prof. Dr. Zeumer und den Mitarbeitern der Neuroradiologie.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Goebell für seine stets zuverlässige Unterstützung und Beratung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Fiehler danke ich für seine Unterstützung bei der statistischen Analyse.

Ferner danke ich Herrn PD. Dr. Hagel für die Überlassung der histologischen Befunde.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden, die mich auf meinem bisherigen Weg unterstützt haben.

6.4 Lebenslauf

Persönliche Angaben: Sarah Lena Nietz
Geboren 24.06.1980 in Hamburg

Schulbildung: 1986-90 Grundschule Turmweg, Hamburg
1990-99 Gelehrtenschule des Johanneums,
Hamburg, Abitur

Studium: 1999-2006 Universität Hamburg, Studiengang
Medizin
3. Staatsexamen am 18.05.2006

6.5 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 übernommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seiten des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.