

Michael Reinert  
Dr. sc. hum.

## **Implementierung und Qualitätssicherung der quantitativen MR-Spektroskopie für die neuroradiologische Diagnostik von Hirntumoren**

Promotionsfach: Medizinische Physik  
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. W. Semmler

In dieser Arbeit wurde die nichtinvasive In-vivo-Bestimmung absoluter Metabolitenkonzentrationen im Hirngewebe auf der Basis MR-spektroskopischer Messungen mithilfe unterschiedlicher Quantifizierungsmethoden sowohl für Einzelvolumen-Messungen als auch für die spektroskopische Bildgebung auf einem klinischen Gerät implementiert, validiert und für klinische Untersuchungen verfügbar gemacht. Als externe, phantombasierte Methoden kamen dabei die Phantom-Austausch-Methode sowie die Methode der externen Referenz zum Einsatz. Darüber hinaus wurde die Absolutquantifizierung zusätzlich auch mittels internem Gewebewassersignal als Referenzsignal durchgeführt. Für die Konzentrationsberechnung wurde eigene Software entwickelt.

Anhand von Phantommessungen sind die Methoden implementiert, optimiert und getestet worden. Dabei lag ein Schwerpunkt auf der Bestimmung der notwendigen Korrekturen für wassergefüllte Referenzphantome. Weiterhin wurden Messungen zur Qualitätssicherung der Methoden entwickelt. Dazu sind Konstanzprüfmessungen zur Überprüfung der chemischen Stabilität der eingesetzten externen Referenzphantome sowie zur Überprüfung der zeitlichen Stabilität des MR-Tomografen etabliert worden. Die In-vitro-Validierung der Absolutquantifizierung erfolgte anhand der Bestimmung der Cholin-, Kreatin- und N-Acetyl-Aspartat-Konzentrationen in einem Blindexperiment an einem Referenzphantom der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt. Mithilfe der Phantom-Austausch-Methode wurden dabei die Konzentrationen in vitro im Rahmen der auftretenden Messfehler korrekt ermittelt.

Zur Übertragung der Methoden auf In-vivo-Untersuchungen ist eine Studie an 20 gesunden Freiwilligen durchgeführt worden. Dabei zeigte sich, dass alle drei Strategien zur In-Vivo-Absolutquantifizierung bei gesunden Probanden prinzipiell anwendbar sind. Der Vergleich der unterschiedlichen Methoden zur Quantifizierung der Metabolitenkonzentrationen im gesunden Hirnparenchym anhand der Probandenstudie führte zu konsistenten Ergebnissen bei allen untersuchten Metaboliten. Die Literaturwerte der Metabolitenkonzentrationen sind mit allen drei Methoden im Rahmen der auftretenden Fehler reproduzierbar, wobei allerdings für NAA ohne Grundlinienkorrektur in Spektren mit kurzer Echozeit tendenziell eine erhöhte Konzentration ermittelt wurde. Außerdem deuten die Ergebnisse der bezüglich des Liquoranteils im Messvolumen korrigierten Konzentrationen darauf hin, dass die Kompartimentation von Gewebewasser und Liquor speziell bei langen Echozeiten ein Einflussfaktor ist, der berücksichtigt werden muss.

Die Quantifizierung der In-vivo-Konzentrationen wurde abschließend klinisch an 13 Patienten zur Untersuchung von Hirntumoren und im Therapiemonitoring zur Rezidivdiagnostik nach Operation und Strahlentherapie herangezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass die quantifizierte MR-Spektroskopie eine wertvolle zusätzliche Untersuchungsoption zur nichtinvasiven differentialdiagnostischen Graduierung bei Hirntumoren sein kann. Die absoluten Cholin- und N-Acetyl-Aspartat-Konzentrationen in Tumoren können für die Differentialdiagnostik unbehandelter Tumoren wertvolle Parameter darstellen. Desgleichen gilt auch für das Therapiemonitoring nach Operation und Strahlentherapie, bei der die Angabe der absoluten Cholin-Konzentration der relativen Konzentrationsangabe überlegen ist. Mit der hier vorliegenden

Arbeit wurden die Voraussetzungen zur weiterführenden Untersuchung der sich in der Pilotstudie andeutenden Ergebnisse geschaffen.

Eine wesentliche Voraussetzung zur Ermittlung absoluter Konzentrationen ist die Kenntnis der Relaxationszeitparameter aller beteiligter Metaboliten. Während diese *in vitro* leicht und zuverlässig bestimmt werden können, stellt die klinische Messung der Relaxationszeiten *in vivo* eine Herausforderung dar. Die *In-vivo*-Relaxationszeiten sind zum einen für jeden untersuchten Metaboliten individuell verschieden und variieren zudem auch noch regional. Darüber hinaus wird bei einzelnen Metaboliten die Relaxationszeitbestimmung durch *J*-Kopplungseffekte zusätzlich erschwert. Eine individuelle Bestimmung aller auftretenden Relaxationsparameter ist zur Zeit aufgrund der dazu notwendigen langen Messzeiten klinisch nicht realisierbar. Während man zur Quantifizierung in gesundem Hirnparenchym auf Literaturangaben der Relaxationszeiten zurückgreifen kann, existieren keine belastbaren Untersuchungen zu Relaxationszeitparametern in Läsionen, da es aufgrund der im allgemeinen schlechten Patientencompliance sowie der Heterogenität der Tumoren schwierig ist, diese in Tumoren zu bestimmen. Daher sind auch in dieser Arbeit zur Ermittlung der Metabolitenkonzentrationen in den Hirntumoren die Relaxationszeiten des gesunden Hirnparenchyms zugrundegelegt worden. Hier besteht zur Optimierung der Konzentrationsbestimmung Bedarf an weiterführenden Studien zur Bestimmung von Relaxationszeitparametern. Weiterhin müssen bei Verwendung kurzer Echozeiten zusätzlich noch die in den Spektren auftretende Grundlinieneffekte bei der Analyse berücksichtigt werden. Auch hier sind hinsichtlich der Parameterisierung der Grundlinienkomponenten in Tumorspektren zur Verbesserung der Quantifizierung noch weiterführende Untersuchungen notwendig.

Bei den in dieser Arbeit hauptsächlich verwendeten Einzelvoxel-Messungen ist die Charakterisierung der Heterogenität der Tumoren aufgrund der doch erheblichen Messvoxelgrößen problematisch. Hier besitzt die spektroskopische Bildgebung Vorteile in Bezug auf die räumliche Auflösung und das Kartieren der Metabolitenverteilungen. Sie erlaubt eine Darstellung der räumlichen Ausdehnung sowie der Heterogenität der metabolischen Information nicht nur in der Läsion, sondern auch im angrenzenden gesunden Gewebe und verbessert somit die metabolische Charakterisierung der Tumore. Die in dieser Arbeit gemessenen Metabolitenkonzentrationen der Einzelvoxel-Messung und der spektroskopischen Bildgebung stimmen im Rahmen ihrer Fehler miteinander überein, wobei die Einzelvoxel-Messung eine exaktere Konzentrationsbestimmung erlaubt. Es ist jedoch noch zu klären, wie anhand der räumlich aufgelösten metabolischen Parameter die Tumorausdehnung sinnvoll definiert werden kann, und welche Implikationen für die Operations- und Strahlentherapieplanung daraus resultieren.

Bezüglich der zur Absolutquantifizierung eingesetzten Methoden bleibt festzuhalten, dass die Quantifizierung über das interne Wassersignal bequem und ohne weiteren zusätzlichen Messaufwand in einer Messsitzung durchgeführt werden kann. Allerdings ist diese interne Quantifizierung hinsichtlich ihrer klinischen Anwendbarkeit in Pathologien limitiert, da sie die Kenntnis der Gewebewasserkonzentration voraussetzt, die in Pathologien im allgemeinen nicht gegeben ist. Die externen Methoden sind im Vergleich dazu in ihrer Anwendung komplexer. Sie benötigen zusätzliche Messungen zur Qualitätssicherung und zur Ermittlung der notwendigen Korrekturen, besitzen aber nicht die Limitationen der internen Methode und sind dieser vorzuziehen. Hinsichtlich der Genauigkeit der Konzentrationsbestimmung zeigte dabei die Phantom-Austausch-Methode die geringste Streuung der Metabolitenkonzentrationen aller untersuchten Quantifizierungsstrategien. Da darüberhinaus die Phantom-Austausch-Methode im Vergleich zur der Quantifizierung mittels externer Referenz technisch weniger anspruchsvoll in der Durchführung und weniger belastend für den Patienten ist, sollte bei klinischen Messungen die Phantom-Austausch-Methode angewendet werden.

Abschließend ist festzuhalten, dass die in dieser Arbeit implementierte Methode zur Absolutquantifizierung der MR-Spektroskopie ein Werkzeug für die Objektivierung von Diagnostik

und Verlaufskontrollen beim Therapiemonitoring zur Verfügung stellt. Dies verbessert die diagnostische Wertigkeit der MR-Spektroskopie und erhöht deren Objektivität und Zuverlässigkeit. Mit der in dieser Arbeit implementierten absolut quantifizierten MR-Spektroskopie steht in unserer Klinik eine nichtinvasive Methode zur Erfassung endogener Stoffwechselprozesse zur Verfügung, die das Potential besitzt, pathologische Veränderungen in Hirnläsionen frühzeitig zu erfassen und damit Diagnosen zu präzisieren.