

Nurdagül Aras

Dr. med.

**Intraoperative Magnetresonanztomographie bei neurochirurgischen Operationen: Chirurgisch induziertes Enhancement sowie Einfluß auf Operationsradikalität bei Glioblastompatienten**

Geboren am 21.01.1974 in Karlsruhe

Reifeprüfung am 17.05.1993 in Karlsruhe

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993 bis SS 1999

Physikum am 25.08.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Staatsexamen am 20.10.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie, Abteilung für Neuroradiologie

Doktorvater: PD Dr. med. Michael Knauth

Die Entwicklung offener Magnetresonanztomographen mit Feldstärkegrößen von 0.2-0.5 T hat den intraoperativen Einsatz der Magnetresonanztomographie, der bildgebenden Methode mit der höchsten Weichteilauflösung, bei neurochirurgischen Operationen möglich gemacht. Die T1-Relaxationszeiten biologischer Gewebe unterliegen jedoch einer ausgeprägten Feldstärkeabhängigkeit. Folglich stellt sich ein intrakranieller Tumor bei der intraoperativen Niederfelduntersuchung nicht in gleicher Kontrastierung und Ausdehnung dar wie bei den diagnostisch üblicherweise verwendeten Hochfeldtomographen. Somit besteht intraoperativ die Gefahr, daß Tumoranteile übersehen werden, die sich erst wieder bei postoperativen MRT-Kontrollen an Hochfeldtomographen zeigen. Aus diesem Grund führten wir eine Dosiseskaltionsstudie zur Untersuchung der optimalen Kontrastmitteldosierung für den T1-Bildkontrast am Niederfeldgerät durch, der dem Bildkontrast und der Bildqualität des Hochfeldsystems entsprechen soll. Dazu wurden bei 38 Patienten mit einem intraparenchymalen kontrastmittelanreichernden Tumor jeweils eine T1-gewichtete Echosequenz mit einer Standarddosis von 0.1 mmol/kg Körpermasse paramagnetischen Kontrastmittels am Hochfeldtomographen (1.5 T, Picker Edge) sowie T1-gewichtete Echosequenzen am Niederfeldgerät (0.2 T, Open Magnetom) mit Dosierungen von 0.1, 0.2 und 0.3 mmol/kg Körpermasse Gd-DTPA

vorgenommen. Der Kontrast zwischen der Läsion und der weißen Substanz (LWMC) wurde bei allen Patienten an identischen Stellen der Datensätze gemessen.

Die statistische Auswertung jeder der vier Echosequenzen erfolgte mit gepaarten student-t-Tests. Ein p-Wert  $< 0.05$  wurde als signifikant erachtet.

Bei den Niederfelduntersuchungen erfuhr der LWMC bei jeder Erhöhung der Kontrastmitteldosis eine statistisch hochsignifikante Steigerung ( $p < 0.001$ ). Der LWMC am Hochfeldtomographen war nach der Einfachdosis eines paramagnetischen Kontrastmittels signifikant höher als des nach der Einfachdosis am Niederfeldtomographen ( $p = 0.001$ ), wies jedoch keine signifikant großen Unterschiede im Vergleich zu der Doppeldosis ( $p = 0.28$ ) oder Dreifachdosis ( $p = 0.17$ ) Gd-DTPA am Niederfeldgerät auf. Bei den Niederfelduntersuchungen mußte also mindestens die doppelte Dosis Kontrastmittel appliziert werden, um den gleichen Kontrast zwischen der Läsion und der weißen Substanz und die gleiche Tumorausdehnung zu erzielen wie bei der Hochfelduntersuchung nach einer Einfachdosis von  $0.1 \text{ mmol/kg}$  Körpermasse GD-DTPA. Die intraoperativen MRT-Kontrollen führten wir daraufhin mit der Doppeldosis, also mit  $0.2 \text{ mmol/kg}$  Körpermasse paramagnetischen Kontrastmittels, durch.

Im zweiten Teil unserer Arbeit untersuchten wir die verschiedenen Arten chirurgisch induzierten Enhancements bei intraoperativen MRT-Kontrollen sowie die Gefahren ihrer Verwechslung mit Resttumorenenhancement. Dazu wurden 57 Patienten mit niedriggradigen Gliomen I. und II. Grades sowie mit höhergradigen Gliomen III. und IV. Grades in die Studie aufgenommen. Hier wurde vor jeder Operation eine präoperative Nativ- wie auch eine Kontrastmitteluntersuchung am Hochfeldtomographen durchgeführt. Daraufhin wurden die Patienten mit einem Neuronavigationssystem (MKM, Zeiss Leibinger) soweit operiert, bis der Neurochirurg glaubte, Radikalität erreicht zu haben. Dann erst wurde die intraoperative MRT-Kontrolle durchgeführt, die aus T1-gewichteten (T1w) Spin-Echo-Sequenzen vor und seriell nach (0, 5, 10 und 20 Minuten) intravenöser Gabe von  $0.2 \text{ mmol/kg}$  Körpermasse Gd-DTPA (Magnevist®, Schering AG) bestand. Zusätzlich wurde eine T1-gewichtete, hochauflösende 3D-Gradientenechosequenz axial zur Nacheichung der Neuronavigation im Falle einer Notwendigkeit einer Nachresektion akquiriert. In Fällen von Tumoren, die präoperativ kein Kontrastmittelenhancement gezeigt hatten, also bei niedriggradigen Gliomen, wurde die Entscheidung über die Fortsetzung der Operation anhand einer T2w-Sequenz oder FLAIR-Sequenz gefällt.

Der Zeitpunkt der intraoperativen MRT-Kontrolle erlaubt, eine Aussage über den positiven Einfluß der intraoperativen MRT auf die Operationsradikalität zu machen. Bis zum Zeitpunkt der intraoperativen MRT-Kontrolle wurde nur mit Hilfe der Neuronavigation operiert. Die

Unterschiede in der Anzahl durchgeführter kompletter Tumorresektionen zum Zeitpunkt der intraoperativen und zum Zeitpunkt der frühen postoperativen MRT-Kontrolle spiegeln den radikalitätssteigernden Effekt der Kombination von Neuronavigation und intraoperativer MRT gegenüber dem alleinigen Einsatz der Neuronavigation wider. Somit stellt jeder postoperativ festgestellte Anstieg komplett entfernter Tumoren den Verdienst der intraoperativen MRT dar.

Bereits vor der praktischen Anwendung des Protokolls nahm man an, daß durch die chirurgische Manipulation, wie Resektion, Elektrokoagulation und Spateldruck u.ä., iatrogen bedingte Kontrastmittelanreicherungen auftreten würden, die zu interpretativen Schwierigkeiten bei der Beurteilung der kompletten Resektion führen und mit Resttumor verwechselt werden können. Deshalb wurden die T1w-Sequenzen nach einer einmaligen Gabe von 0.2mmol/kg KG Gd-DTPA (Doppeldosis) nach 5, 10 und ca. 20 min wiederholt, um dieses chirurgisch induzierte Kontrastmittelenhancement durch sein charakteristisches Verhalten hinsichtlich Lokalisation und Zeitverlauf einzugrenzen und somit die Gefahr zu minimieren, mit Resttumoren enhancement zu verwechseln. Die intraoperative MRT verlängerte die Operationsdauer um etwa eine Stunde.

Bei allen Patienten wurde eine frühe postoperative MRT-Kontrolle am Hochfeldgerät durchgeführt. Die Kontrolle erfolgte am 1. bis 3. postoperativen Tag, da eine Verwechslung zwischen Resttumoren enhancement und chirurgisch induziertem Enhancement in diesem Zeitraum am geringsten ist (Albert et al., 1994).

Bei der Auswertung des chirurgisch induzierten Enhancements wurden alle Fälle betrachtet, bei denen bei der intraoperativen Kontrolle Kontrastmittel gegeben worden war, also bei 55 intraoperativen MRT-Kontrollen bei 52 Patienten.

Bei der Auswertung der Operationsradikalität wurden nur die höhergradigen Gliome/Glioblastome betrachtet (41 von 60 Patienten), da die Auswertung der niedriggradigen Gliome wegen der noch zu kleinen Fallzahl nicht sinnvoll erschien (19 von 60 Fällen). Die beiden Patienten mit Solitärmetastasen wurden bei dieser Auswertung wegen zu geringer Fallzahl nicht berücksichtigt. Die Statistik erfolgte mit dem Fisher exact test bei einem Signifikanzwert von  $p < 0.05$ .

Bei allen intraoperativ kontrollierten Patienten (100 %) konnten wir in unterschiedlicher Ausprägung meningeales Enhancement feststellen. Aufgrund der charakteristischen Lage und Konfiguration des Enhancements besteht keine Verwechslung mit Resttumor, so daß es zu keinen interpretativen Schwierigkeiten führt. 7 der Patienten (12.7 %) zeigten ein chirurgisch verstärktes Enhancement des Plexus choroideus. Dieses Phänomen ist auf eine Seitenventri-

keleröffnung sowie auf einen zusätzlichen Faktor, wie Manipulation oder Luftkontakt am Plexus choroideus zurückzuführen. Auch hier war aufgrund der Lage des Kontrastmittelenhancements eine Verwechslung mit einem intraparenchymalen Tumorrest kaum denkbar. 44 der intraoperativ kontrollierten Patienten (80 %) entwickelten ein verzögertes Enhancement an den Resektionsrändern, das sich linear und von homogener Dicke am Resektionsrand darstellte. Dieses Phänomen läßt sich am ehesten durch das "Heraussickern" des Kontrastmittels aus chirurgisch eröffneten kleinen Gefäßen am Resektionsrand erklären. Das Verwechslungsrisiko mit Resttumoren Enhancement ist insgesamt höher als bei den bereits erwähnten, doch seine Lage, sein Zeitverlauf, seine lineare Konfiguration mit homogener Dicke und der Vergleich mit präoperativen Voraufnahmen lassen meist eine sichere Abgrenzung von Resttumor zu, wenn auch in Einzelfällen diese Unterscheidung nicht möglich war. Bei 5 intraoperativen MRT-Kontrollen (9.1 %) wurde ein sofortiges intraparenchymales Enhancement von nodulärer oder tumorartig "solider" Struktur beobachtet. Dieses Zeitverhalten entspricht somit dem des Resttumoren Enhancements, was die Unterscheidung von Resttumor sehr schwierig macht. Aus diesem Grund ist hier der Vergleich mit der präoperativen MRT-Untersuchung unumgänglich, da keine andere Unterscheidungsmöglichkeit vorhanden ist.

Bezüglich der Frage nach der Operationsradikalität konnten wir folgende Ergebnisse erzielen: Bei der intraoperativen MRT-Kontrolle wurde in 22 Fällen (53.7 %) kontrastmittelanreichernder Resttumor gesehen, während 15 Patienten (36.6 %) frei von kontrastmittelenhancendem Resttumor waren. Die übrigen 4 Patienten gehörten zu den "unsicheren" Fällen, bei denen keine sichere Aussage über Entfernung oder Verbleib des Resttumors gemacht werden konnte. Bei 17 der 22 nicht total resezierten Patienten wurde die Operation fortgeführt, während der Operateur bei den übrigen 5 Patienten wegen Aussichtslosigkeit einer totalen Resektion die weitere Operation unterließ. Die frühe postoperative MRT zeigte bei 8 Patienten (19.5%) kontrastmittelanreichernden Resttumor, während man bei 31 Patienten (75.6 %) von einem erfolgreichen Operationsergebnis ohne enhancenden Resttumor berichten konnte. In zwei Fällen war die Beurteilung lediglich "unsicher".

Der Vergleich der Anteile der Patienten, bei denen kein kontrastmittelanreichernder Resttumor bei der intra- (36.6 % der Fälle) bzw. frühen postoperativen MRT (75.6 % der Fälle) nachweisbar war, ergab einen statistisch hochsignifikanten höheren Anteil von "tumorfreen" Patienten bei der frühen postoperativen MRT ( $p=0.0004$ ). Auch bei der umgekehrten Betrachtung der Fälle, bei denen definitiv ein Resttumor nachweisbar war, also beim Vergleich der 22 (von 41) Patienten bei der intraoperativen MRT mit 8 (von 41) Patienten bei der frühen postoperativen MRT, ergab die statistische Analyse erneut einen signifikant niedrigeren An-

teil von Patienten mit Resttumor bei der frühen postoperativen MRT ( $p=0.0026$ ). Die “unsicheren” Fälle wurden bei der Auswertung implizit als “nicht erreichtes Operationsziel” gewertet.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß wir die Operationsradikalität in unserer Studie von 36.6 % auf 75.6 % steigern konnten, während die Resttumorhäufigkeit von 53.7 % auf 19.5 % fiel. Die relativ niedrige Rate von Patienten, bei denen das Operationsziel “Entfernung aller kontrastmittelaufnehmender Tumoranteile” durch den alleinigen Einsatz der Neuronavigation erreicht werden konnte, unterstreicht die Notwendigkeit einer intraoperativen Bildgebung. Wir hoffen, diese Ergebnisse auf andere intraaxiale kontrastmittelanreichernde Tumore mit initial besserer Prognose übertragen zu können. Ob sich dies tatsächlich für die Patienten in einer längeren Überlebenszeit, längerer Rezidivfreiheit und besserem klinischem Outcome niederschlägt, wird sich erst noch erarbeiten müssen, wie auch die Indikation und der Stellenwert der intraoperativen MRT.