

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der
Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

1H Magnetresonanzspektroskopie der gesunden Leber und von malignen
Leberläsionen bei 3.0 Tesla

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von
Markus Thormann
aus Berlin

Magdeburg 2015

1. Bibliographische Beschreibung

Thormann, Markus:

¹H Magnetresonanzspektroskopie der gesunden Leber und von malignen Leberläsionen bei 3.0 Tesla. - 2015. - 77 Bl., 4 Abb., 7 Tab., 1 Anl.

Kurzreferat

Die Protonen-MR-Spektroskopie konnte in anderen Organen für die Detektion von Tumoren verwendet werden. In dieser Arbeit soll eine Unterscheidung von gesundem Leberparenchym gegenüber malignen Leberläsionen mittels Einzelvolumen-Spektroskopie anhand der Metabolitenkonzentrationen von Lipiden und Cholin enthaltenden Verbindungen (CCC) überprüft werden.

Insgesamt wurden 172 Einzelvolumenspektren der Leber von Tumorpatienten und gesunden Probanden bei einer Feldstärke von 3.0 Tesla aufgenommen und ausgewertet.

Es fanden sich eine Korrelation zwischen dem CCC-Wert und dem Body-Mass-Index (BMI) sowohl im gesunden Leber- als auch im Tumorgewebe und eine Korrelation zwischen Lipid-Werten und dem BMI im gesunden Lebergewebe, nicht aber im Tumorgewebe. Im gesunden Lebergewebe zeigten sich signifikant höhere CCC-Werte als im Tumorgewebe, wahrscheinlich aufgrund eines höheren Stoffwechselumsatzes der jüngeren Probandengruppe, Partialvolumeneffekten (nekrotische Tumoranteile) und überproportionalem Phosphodieesterabfall im Tumorgewebe. Das nicht befallene Lebergewebe der Patienten zeigte die höchsten Lipid-Werte, was wir auf die unterschiedliche BMI-Verteilung der Gruppen zurückführten. Die einzelnen Tumorentitäten zeigten untereinander keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse dieser Arbeit erlauben keine Detektion maligner Leberläsionen anhand von CCC- und Lipid-Werten. Allerdings zeigt sich eine Korrelation zwischen den Lipid-Werten und dem BMI, so dass die MR-Spektroskopie zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung der Steatosis hepatis dienen könnte.

Schlüsselwörter

Magnetresonanzspektroskopie, Hochfeld-MRT, Lebermalignome

Inhaltsverzeichnis

1.	Bibliographische Beschreibung	2
2.	Abkürzungsverzeichnis.....	6
3.	Einleitung.....	9
3.1.	Grundlagen.....	9
3.1.1.	Leberraumforderungen.....	9
3.1.1.1.	Benigne Leberraumforderungen.....	10
3.1.1.2.	Maligne Leberraumforderungen	10
3.1.2.	Diagnostik von Leberraumforderungen	11
3.1.2.1.	Klinische Evaluation	11
3.1.2.2.	Labordiagnostik	11
3.1.2.3.	Bildgebende Verfahren.....	12
3.1.2.3.1.	Sonographie	13
3.1.2.3.2.	Computertomographie.....	14
3.1.2.3.3.	Magnetresonanztomographie.....	14
3.1.2.4.	Magnetresonanzspektroskopie.....	16
3.1.2.5.	Messbare Metaboliten in der Leberspektroskopie	18
3.1.2.6.	Unterscheidung normales Leberparenchym und maligne Leberläsionen	22
3.1.2.7.	Effekte des stärkeren statischen Magnetfeldes B_0	22
3.2.	Ziel der Arbeit.....	23
4.	Material und Methoden.....	24
4.1.	Studiendesign.....	24
4.2.	Technik.....	25
4.3.	Untersuchungsprotokoll.....	27
4.3.1.	Lokalizier	27
4.3.2.	Axiale T2 gewichtete „Single-shot fast spin echo“	27
4.3.1.	Zielvolumenbestimmung.....	27
4.4.	Akquisitionsvorbereitung („Prescan“).....	28
4.4.1.	Manuelle Justierung der Sendefrequenz	28
4.4.2.	Automatische Optimierung der Sende- und Empfangsverstärkung bei freier Atmung.....	28
4.4.3.	Automatische Optimierung der lokalen Feldhomogenität (Shim) bei angehaltenem Atem	29

4.4.4.	Abschließende manuelle Feinjustierung der Sendefrequenz	29
4.5.	Single Voxel Spektroskopie mit CHES Wasserunterdrückung	29
4.6.	Auswertung.....	30
4.7.	Statistik.....	31
5.	Ergebnisse.....	32
5.1.	Studienpopulation	32
5.2.	Das 1H-MRS-Metabolitenspektrum	34
5.3.	Reproduzierbarkeit	35
5.4.	Leberparenchym Proband vs. normal erscheinendes Parenchym Patient ..	35
5.4.1.	CCC.....	37
5.4.1.1.	CCC-Werte des gesamten Untersuchungskollektives in Abhängigkeit von Alter und BMI.....	37
5.4.1.2.	CCC-Werte bei Probanden und NEPP in Abhängigkeit von Alter und BMI .	38
5.4.1.3.	CCC-Werte in den malignen Läsionen der Patienten in Abhängig von Alter und BMI.....	41
5.4.1.4.	Vergleich der CCC-Werte aller malignen Läsionen mit NEPP und Probanden	42
5.4.1.5.	CCC-Werte der unterschiedlichen Tumorentitäten	44
5.4.2.	Lipide	44
5.4.2.1.	Lipid-Werte des gesamten Untersuchungskollektives in Abhängigkeit von Alter und BMI.....	44
5.4.2.2.	Lipid-Werte bei Probanden und NEPP in Abhängigkeit von Alter und BMI .	46
5.4.2.3.	Lipid-Werte in den malignen Läsionen der Patienten in Abhängig von Alter und BMI.....	49
5.4.2.4.	Vergleich der Lipid-Werte aller malignen Läsionen mit NEPP und Probanden	50
5.4.2.5.	Lipid-Werte der unterschiedlichen Tumorentitäten	52
6.	Diskussion	53
6.1.	Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Studienlage	53
6.1.1.	Unterscheidung von Resonanzen im 1 H-MRS-Metabolitenspektrum.....	53
6.1.2.	Intraindividuelle Reproduzierbarkeit	54
6.1.3.	Gibt es einen Unterschied zwischen Leberparenchym des Probanden und normal erscheinendem Leberparenchym der Patienten?	54

6.1.4.	Gibt es einen Unterschied bei den CCC-Werten zwischen Tumorgewebe und normalem Leberparenchym?	55
6.1.5.	Gibt es einen Unterschied bei den Lipid-Werten zwischen Tumorgewebe und normalem Leberparenchym?	57
6.1.6.	Gibt es unterschiedliche CCC-Werte und Lipid-Werte bei den unterschiedlichen Tumorentitäten?.....	57
6.1.7.	Gibt es eine Korrelation der CCC-Werte und Lipid-Werte zum Alter und BMI?	58
6.2.	Diskussion der Methodik.....	59
6.2.1.	Studienpopulation	59
6.2.2.	Lokalisation des Voxel in der Tumorläsion	60
6.2.3.	Reduktion der Artefakte	60
6.2.4.	Wasserunterdrückung	61
6.2.5.	Qualität der Spektren.....	61
6.2.6.	Verwendung der Ganzkörperspule	62
6.2.7.	Quantifizierung der Metabolitenkonzentrationen	62
6.3.	Konsequenzen der Arbeit für aktuelle Forschungsschwerpunkte und den klinischen Einsatz	63
7.	Zusammenfassung	66
8.	Literaturverzeichnis	67
9.	Abbildungsverzeichnis	76
10.	Danksagungen	76
11.	Ehrenerklärung	77
12.	Darstellung des Bildungsweges.....	78
13.	Anlage	79

2. Abkürzungsverzeichnis

Abb	<i>Abbildung</i>
AFP	<i>α-Fetoprotein</i>
a.u.	<i>Arbitrary units, künstliche Einheiten</i>
Bl	<i>Blatt</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index, Körpermasseindex</i>
Bzw.	<i>beziehungsweise</i>
Ca	<i>Karzinom</i>
C-Ca	<i>Kolonkarzinom</i>
CCC	<i>Choline containing compounds, Cholin enthaltende Verbindungen</i>
CHESS	<i>Chemical shift selective saturation</i>
cm	<i>Zentimeter</i>
CSI	<i>Chemical shift imaging</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
d.h.	<i>Das heißt</i>
DWI	<i>Diffusion weighted imaging, diffusionsgewichtete Bildgebung</i>
Et al.	<i>et alii bzw. et aliae, und andere</i>
FID	<i>Free induction decay, freier Induktionszerfall</i>
FNH	<i>Fokale noduläre Hyperplasie</i>
FWHM	<i>Full width at half maximum, Halbwertsbreite</i>

GPC	Glycerophosphocholin
¹ H	Wasserstoff
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
Hz	Herz
Ion	Ionisierende
i.v.	Intravenös
Kompl	Komplette
m	männlich
M-Ca	Mammakarzinom
MR	Magnetresonanz
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomograph
ms	Millisekunden
NEPP	Normal erscheinendes Parenchym der Patienten
³¹ P	Phosphor
P-Ca	Prostatakarzinom
PPM	Parts per million, Teile von einer Million
PRESS	Point-Resolved Spectroscopy Sequence
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
SAR	Spezifische Absorptionsrate
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SNR	Signal to noise ratio, Signal-Rausch-Verhältnis

SSFSE	<i>Single-shot fast spin echo</i>
STEAM	<i>Stimulated-Echo Acquisition Method</i>
SVS	<i>Single voxel spectroscopy, Einzelvolumenspektroskopie</i>
Tab	<i>Tabelle</i>
TE	<i>Time to echo, Echozeit</i>
THI	Tissue harmonic imaging,
TR	<i>Time to repeat, Repititionszeit</i>
v.a.	<i>Vor allem</i>
VOI	<i>Volume of interest, Zielvolumen</i>
w	weiblich
WHO	<i>World Health Organization,</i> Weltgesundheitsorganisation
y	<i>GyromagnetischesVerhältnis</i>
z.B.	<i>Zum Beispiel</i>
z.T.	<i>ZumTeil</i>

3. Einleitung

3.1. Grundlagen

3.1.1. Leberraumforderungen

In den bildgebenden Verfahren fallen häufig fokale Leberläsionen auf. Dabei kann es sich um einen benignen Tumor oder aber auch um die Diagnose eines primären oder sekundären malignen Lebertumors handeln. Entsprechend der WHO-Klassifikation werden die Tumore nach ihrer histologischen Herkunft eingeteilt (Tabelle 1).

Herkunft	Benigne Tumoren	Maligne Tumoren
Epithelial	Leberzelladenom Fokale noduläre Hyperplasie (FNH) Intrahepatisches Gallengansadenom Biliäres Zystadenom	Hepatozelluläres Karzinom (HCC) Intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom Kombiniertes hepatocholangiozelluläres Karzinom Gallengangszystadenokarzinom Hepatoblastom
Mesenchymal	Angiomyolipom Lymphangiom Hämangiom Leberzysten	Angiosarkom Malignes epitheloides Hämangioendotheliom Embryonales Sarkom Rhabdomyosarkom
Sonstige bzw. tumorähnliche Läsionen	Inflammatorischer Pseudotumor Fokale Fettverteilungsstörung Peliosis hepatis	
Sekundäre Läsionen	Abszess Parasitäre Infektionen	Metastasen Lymphom

Tab. 1: Histologische Klassifikation der Leber- und intrahepatischen Gallengangstumoren (Modifiziert nach WHO-Klassifikation, 2000 ¹⁾)

3.1.1.1. Benigne Leberräumforderungen

Die häufigsten benignen Tumorentitäten der Leber sind Leberzysten, Hämangiome, fokale noduläre Hyperplasien und Leberzelladenome.

Leberzysten sind glatt abgrenzbare, flüssigkeitsgefüllte Läsionen ohne Kommunikation mit Gallenwegen. Sie haben eine Prävalenz von ca. 2-7%, wobei diese mit dem Alter ansteigt und in der Altersgruppe über 80 Jahren bei ca. 7% liegt ^{2, 3}. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigt sich nicht ^{3, 4}.

Hämangiome sind Endothelmalformationen und werden pathologisch in Low-Flow-Hämangiome (kapillär, kavernös, venös) und High-Flow-Hämangiome (arteriovenös) eingeteilt, wobei kavernöse Kavernome die häufigsten sind ^{5, 6}. Sie gehören mit einer Prävalenz von 0,4 – 20% ebenfalls zu den häufigsten Lebertumoren, mit einer deutlichen Prädilektion für das weibliche Geschlecht (2-6:1) ⁷.

Fokale noduläre Hyperplasien (FNH) sind tumorartige Hyperplasien mit einer zentralen Narbe und radiären Bindegewebssepten. Die FNH sind mit einer Prävalenz von 3% die zweithäufigsten benignen Tumore der Leber, welche überwiegend bei Frauen zw. 30 und 50 Jahren auftreten (6-8:1) ⁷.

Leberzelladenome sind aus hepatozytenähnlichen Zellen aufgebaute Tumore. Sie sind eher seltene Lebertumoren, welche mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva, Anabolikagebrauch und Glykogenspeicherkrankheiten in Verbindung gebracht werden. Das Geschlechtsverhältnis liegt bei 11:1 (w/m) ².

In der Regel sind die benignen Leberräumforderungen symptomlos und Zufallsbefunde in der Leber oder führen durch ihre Größe mit raumfordernder Wirkung zu Beschwerden.

3.1.1.2. Maligne Leberräumforderungen

Metastasen sind in Deutschland mit ca. 45% aller Leberneubildungen die häufigsten malignen Tumore. Zu deutlich über 60% finden sich Adenokarzinome, wobei die Primärtumore sich vor allem im Kolon bzw. Rektum (ca. 48%), im Pankreas (ca. 14%) und in der Mamma (ca. 13%) befinden. Geschlechtsunterschiede sind hierbei nicht bekannt. Die häufige hämatogene Metastasierung in die Leber erklärt sich aus der zweifachen Blutversorgung durch den arteriellen und portalen Zustrom. ⁸.

Lebereigene Tumore treten im Vergleich zu den Metastasen mit einer geringeren Häufigkeit auf und machen ca. 32% aller Leberneoplasien in Deutschland aus,

welche sich aus den hepatozellulären Karzinomen (ca. 28%) und den cholangiozellulären Karzinomen (ca. 4%) zusammensetzen.

Weltweit hingegen ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC) mit ca. 6% aller Karzinome eine der häufigsten malignen Tumorerkrankungen überhaupt.^{9, 10} Das Auftreten des HCC ist assoziiert mit chronischen Hepatitis B und C Infektionen, Aflatoxinintoxikationen und der Leberzirrhose¹¹.

3.1.2. Diagnostik von Leberraumforderungen

3.1.2.1. Klinische Evaluation

Raumforderungen der Leber sind unabhängig von ihrer Dignität häufig lange asymptomatisch und können daher als Zufallsbefund in der bildgebenden Diagnostik auffallen.

Die Symptomatik bei primären Lebertumoren und bei Lebermetastasen ist unspezifisch. Lediglich große Raumforderungen können durch ein Oberbauchdruckgefühl oder Schmerzen auffällig werden.

Wie bei jeder malignen Erkrankung kann B-Symptomatik auftreten. Hinweisend auf eine maligne Lebererkrankung sind auch prädisponierende Faktoren wie z.B. eine Leberzirrhose, chronische Hepatitis B und C, eine Hämochromatose sowie bekannte Primarien. Bei der klinischen Untersuchung sind auf Leberzirrhosezeichen, Skleren- oder Hautikterus sowie auf palpable Tumore zu achten.

3.1.2.2. Labordiagnostik

Laborparameter können im Rahmen der Diagnostik von Lebertumoren hauptsächlich eine Reduktion der Leberfunktion darstellen. Diese bilden den Grad der Leberzellzerstörung durch die Freisetzung von intrazellulären Proteinen und Enzymen, die Induktion von Enzymen, die Störung des Gallenabflusses, die Ansammlung von Stoffwechselabfallprodukten und die verminderte Syntheseleistung ab¹².

Spezifische Labordiagnostik zu einzelnen Lebertumoren liegt kaum vor. Nur beim HCC ist eine spezielle Labordiagnostik mittels Tumormarker möglich. Das Globulin α -Fetoprotein (AFP) kann bei Männern und nicht-schwangeren Frauen bei einer Erhöhung hinweisend auf ein HCC sein. Allerdings liegen bei Verwendung eines Schwellwerts von ≥ 20 ng/ml die Sensitivität bei 66% und die Spezifität bei 87%. Höhere Schwellwerte erhöhen die Spezifität, bei deutlicher Reduktion der Sensitivität. Der positive prädiktive Wert liegt bei ca. 9 – 32%. Aufgrund dieser relativ

schlechten Werte sollte das AFP im Rahmen der Diagnostik nur in Kombination mit bildgebenden Verfahren bewertet werden. Ein negativer AFP-Wert schließt ein HCC nicht aus ¹³.

Des Weiteren existiert eine Vielzahl von Tumormarkern vor allem auch für die Primären von Lebermetastasen. Diese können aber vorrangig nur zur Verlaufsbeobachtung einer Tumorerkrankung und nicht zur primären Diagnostik herangezogen werden ¹⁴.

3.1.2.3. Bildgebende Verfahren

Da die klinische und die Labordiagnostik unspezifisch sind, stehen bildgebende Verfahren im Vordergrund der Diagnostik. Lebererkrankungen sind sonographisch, computer- oder magnetresonanz-tomographisch nachzuweisen. Zur Übersicht und Wertigkeit der einzelnen Verfahren siehe Tabelle 2.

Insbesondere die MR-Schnittbildgebung mit leberspezifischem Kontrastmittel hat in den letzten Jahren die Aussagekraft hinsichtlich der Differentialdiagnostik wesentlich verbessert ¹⁵. Allerdings ist zur endgültigen Differenzierung von Leberläsionen trotz fortlaufender Verbesserungen der morphologischen Bildgebung die Histologie in der Regel der Goldstandard ^{8, 16, 17}. Demzufolge wäre eine zuverlässige und objektive nichtinvasive Technik zur eindeutigen Identifikation der Pathologien wünschenswert.

Verfahren	Sonographie	CT	MRT
Verfügbarkeit	sehr hoch	hoch	mittel
Kosten	gering	mittel	hoch
Ion. Strahlenexposition	keine	hoch	keine
Weichteilkontrast	hoch	hoch	sehr hoch
Kompl. Organerfassung	mittel	sehr gut	sehr gut
Untersuchungsdauer	lang	kurz	lang
Untersucherabhängigkeit	hoch	gering	gering

Tab. 2: Vor- und Nachteile der Verfahren für die Leberdiagnostik ¹⁸

3.1.2.3.1.Sonographie

Das erste Verfahren der Wahl zur Abklärung fokaler Leberläsionen ist die Sonographie ¹⁹.

Vorteile dieser Methode sind gute Verfügbarkeit, geringer Kostenaufwand, hohe Patientencompliance, sehr gute Darstellung flüssigkeitsgefüllter Strukturen und Fehlen von Kontraindikationen ²⁰. Grundsätzliche Limitationen der Sonographie sind Untersucherabhängigkeit, eingeschränkte Beurteilbarkeit bei Adipositas und Meteorismus ^{5, 21}.

Mittels Sonographie gelingt es, die häufigste benigne Leberraumforderung, die blande Leberzyste sicher zu identifizieren und von Weichgewebsraumforderungen abzugrenzen. Auch eine typische fokale noduläre Hyperplasie der Leber kann durch eine zusätzliche Kontrastmittelapplikation häufig bereits zugeordnet werden ²². Bei einem Großteil der Leberläsionen ist jedoch zum Ausschluss maligner Erkrankungen eine weiterführende Abklärung z.B. mittels CT bzw. MRT notwendig. Dies ist besonders wichtig bei den Läsionen kleiner 1 cm, da dort die falsch negative Rate bis zu 80% beträgt ¹⁹. Nach artdiagnostischer Zuordnung erfolgt die weitere Verlaufsbeobachtung von benignen Läsionen dann häufig wieder durch die Sonographie ².

Um den diagnostischen Einsatz der Sonographie im Bereich der Leberläsionen zu verbessern, wurden verschiedene neue Techniken eingeführt. So kann z.B. eine verbesserte Kontrastierung und eine erhöhte Ortsauflösung durch das „Tissue harmonic imaging“ (THI) erreicht werden. THI nutzt in der Signalverarbeitung die nicht-linearen harmonischen Anteile der Schallwelle zur Verbesserung der Bildqualität ²³. Nachteil dieser Technik ist die Nutzung höherer Frequenzen, wodurch sich die Eindringtiefe und damit der Untersuchungsbereich verringert.

Außerdem eignet sich zur Verbesserung des Kontrasts zwischen normalem Lebergewebe und tumorösem Gewebe der Einsatz sonographischer Kontrastmittel. Dies beruht auf unterschiedlicher Vaskularisation von gesundem und tumorösem Gewebe. Chami et al. zeigte bei der Detektion maligner Leberläsionen eine Zunahme der Sensitivität von 59% auf 69% und der Spezifität von 51% auf 67% ²⁴.

Eine weitere Verbesserung bringt der Einsatz eines Kontrastmittels mit leberspezifischer Phase, Levovist[®], welches sich in der Spätphase im normalen Leber- und Milzgewebe anreichert. Im Vergleich zur nativen Sonographie konnten

hiermit bei bis zu 45% der Patienten weitere maligne Leberläsionen nachgewiesen werden und die Sensitivität und Spezifität lagen bei 88% ²⁵.

3.1.2.3.2.Computertomographie

Die Computertomographie (CT) ist das am häufigsten eingesetzte Schnittbildverfahren zur Abklärung fokaler Leberläsionen ²⁶⁻²⁸. Zusätzlich zu einer nativen Computertomographie sind die Gabe eines jodhaltigen i.v. Kontrastmittels und die Akquisition von dynamischen Phasen nötig. Dadurch steigt jedoch die individuelle Strahlenexposition ²⁹.

Bei den benignen Läsionen sind blande Zysten solange zuverlässig zu detektieren, wie eine zuverlässige Dichtemessung möglich ist. Hämangiome sind beim kapillären Typ insbesondere bei kleinen Läsionen oft schwer von hypervaskularisierten Metastasen, z.B. bei neuroendokrinen Tumoren, Nierenzell- und Schilddrüsenkarzinomen oder dem cholangiozellulären Karzinom, zu unterscheiden. Auch sehr große Hämangiome ≥ 5 cm können durch eine ähnliche Morphologie und KM-Verhalten manchmal schwer von cholangiozellulären Karzinomen, Metastasen oder Angiosarkomen zu unterscheiden sein. Bei der FNH stehen bei fehlender Abgrenzbarkeit der Narbe oder bei angedeutetem Auswaschen in der portalvenösen Phase ein Adenom, eine hypervaskularisierte Metastase oder ein HCC zur Diskussion. Für Adenome sind in der CT spezifische Dichteunterschiede und Kontrastmitteldynamiken beschrieben worden, allerdings ist eine sichere Differenzierung von Metastasen oder einem HCC nicht möglich, so dass eine weitere Abklärung erforderlich ist ².

Metastasen können in der CT mit einer Sensitivität zw. 71 und 87% und einer Spezifität zw. 91 und 97% nachgewiesen werden, sofern die Untersuchung mehrphasig durchgeführt wurde. Dies ist ebenfalls für die Diagnostik eines HCC wichtig, wo die Sensitivität zw. 44 und 94% und die Spezifität zw. 56 und 100% liegen. Insbesondere die Abgrenzung des HCC zu Regeneratknoten in der Zirrhoseleber bereitet große Schwierigkeiten. Beim cholangiozellulären Karzinom beträgt die Sensitivität 94% und die Spezifität 79% ³⁰.

3.1.2.3.3.Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist bei der Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen den anderen bildgebenden Verfahren überlegen ³¹.

In der MRT können fokale Leberläsionen bereits nativ aufgrund der unterschiedlichen Signalintensitäten der Gewebe in der T1- und T2-Wichtung in Kombination mit Fettunterdrückungstechniken beurteilt werden. Bei den benignen Läsionen sind die Zysten gut mit einer nativen T2 gewichteten Sequenz zu diagnostizieren. Hämangiome erfordern zur Diagnosestellung die Zusammenschau einer T2 gewichteten Sequenz, der DWI und der Kontrastmitteldynamik ³².

Die schwierige Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen in der nativen Untersuchung macht die Anwendung von Kontrastmittel in der MRT-Untersuchung bei unklaren Leberläsionen notwendig ¹⁵. Erweitert wurde das Spektrum der MRT-Kontrastmittelanwendung mit der Einführung des leberspezifischen Kontrastmittels Gadoxetsäure (Primovist, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland). Gegenüber den extrazellulären Kontrastmitteln hat Gadoxetsäure zur Differentialdiagnose von fokalen Leberläsionen den Vorteil einer zusätzlichen hepatozytenspezifischen Phase ³³.

Zur Diagnostik von Metastasen sind in der MRT T1- und T2- sowie diffusionsgewichtete Sequenzen, In-Phase- und Opposed-Phase-Sequenzen sowie eine Kontrastmitteldynamik und, bei hepatozytenspezifischem Kontrastmittel, eine hepatozytenspezifische Phase notwendig. Die Sensitivität liegt bei 86,3% (81,7 – 91,3%) und die Spezifität bei 87,2% (81,3 – 90,5%) ³⁴.

Das hepatozelluläre Karzinom stellt sich in der nativen Bildgebung sehr variabel dar, zeigt aber als Charakteristikum aufgrund der deutlichen Hypervaskularisierung in den meisten Fällen eine früharterielle Kontrastmittelanreicherung sowie in ca. 30% der Fälle einen Knoten im Knoten ³⁵. Die Sensitivität liegt bei 81% (70 – 91%), die Spezifität bei 85% (77 – 93%) ^{36, 37}.

Eine neuartige Sequenztechnik, die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI), ergänzt die herkömmlichen nativen MRT-Sequenzen. Hierbei wird die Brown-Molekularbewegung von Wassermolekülen im Gewebe dargestellt, so dass Rückschlüsse auf die Zelldichte und die Membranintegrität geschlossen werden können ³⁸. Aufgrund des hohen Kontrasts wurde somit auch die Detektion kleinster Leberläsionen verbessert, welche dank des „Black-blood-Effektes“ bei niedrigen b-Werten von Gefäßanschnitten differenziert werden können ³¹. Neben der guten quantitativen Detektionsrate fokaler Leberläsionen ist zwar eine Differenzierung zwischen zystischen und soliden Läsionen möglich, aber die Unterscheidung von benignen und malignen fokalen Läsionen ist deutlich eingeschränkt, da beide ein

vergleichbares Signalverhalten in der DWI zeigen. Auch sind falsch negative Ergebnisse bei zystischen Tumoren oder nekrotischen Läsionen möglich ³⁹.

3.1.2.4. Magnetresonanzspektroskopie

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ist eine Methode, um nicht-invasiv Aussagen über Stoffwechselfvorgänge in Gewebe in vivo treffen zu können.

Sie verwendet ebenso wie die Magnetresonanztomographie den nuklearen Spinparamagnetismus. Dieser entsteht durch den Drehimpuls (Spin) eines Atomkerns mit ungerader Anzahl von Kernteilchen (Protonen, Neutronen), welcher ein magnetisches Moment besitzt.

Die MRS beruht auf dem Phänomen, dass die Resonanzfrequenz eines Atomkerns, welche nach dem Aussenden eines Radiofrequenzimpulses empfangen wird, von der jeweiligen chemischen Bindung abhängt, in welche es eingebaut ist. Durch diese unterschiedliche chemische und damit auch magnetische Umgebung variieren die Resonanzfrequenzen der Kerne der gebundenen Atome. Um diese Frequenzverschiebungen (chemische Verschiebung) darzustellen, wird eine Fourier Transformation durchgeführt. Dabei werden die Schwingungen in ihre einzelnen Frequenzanteile aufgegliedert und in einem Spektrum dargestellt.

Die individuellen Frequenzen der Moleküle werden im MR-Spektrum durch Peaks repräsentiert. Da die Frequenzverschiebungen mit der Feldstärke wachsen, werden diese beiden Parameter in Relation gesetzt, so dass die Abhängigkeit der chemischen Verschiebung von der Feldstärke eliminiert wird. Somit können auch Spektren, welche auf Geräten mit unterschiedlicher Magnetfeldstärke aufgenommen wurden, verglichen werden. Die Maßeinheit der chemischen Verschiebung ist „parts per million“ (ppm).

Technisch werden neben der entsprechenden Geräteausstattung Programme für die Homogenisierung des Magnetfeldes (Shim), für die Lokalisation der Zielvolumina und für die selektive Signalunterdrückung von Wasser benötigt.

Der Shim ist ein Verfahren, bei dem Magnetfeldinhomogenitäten im Untersuchungsvolumen, u.a. verursacht durch natürliche Unregelmäßigkeiten des statischen Magnetfeldes und durch Einbringen von Objekten in das Magnetfeld, wie z.B. den Körper des Patienten, so gut wie möglich ausgeglichen werden. Ein möglichst homogenes Magnetfeld führt zu einem beständigeren Signal im Zeitbereich (T2*-Zerfall), was nach der Fourier-Transformation im Frequenzbereich bei den Peaks zu

einer höheren Intensität und schmalere Linienbreite führt. Damit wird auch das für die jeweilige Feldstärke erreichbare Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) optimal genutzt.

Für die Untersuchung und Lokalisation des Zielvolumens können zwei verschiedene Verfahren benutzt werden: Zum einen die Single-Voxel-Spektroskopie (SVS), mit der ein kleines Untersuchungsvolumen (VOI) aufgenommen wird, und zum anderen das Chemical-Shift-Imaging (CSI), mit dem in einem Untersuchungsvolumen viele, in einer Matrix angeordnete Spektren akquiriert werden.

Das CSI hat den Vorteil, dass mit einer Messung viele aneinandergrenzende Spektren gemessen werden können. Allerdings ist zur Bestimmung der räumlichen Verteilung von Metaboliten die räumliche Auflösung geringer, die Akquisitionszeit länger und die Wasserunterdrückung schlechter ⁴⁰.

Die SVS ist gut für die Messung einer ausgewählten anatomischen Struktur, welche mit einem kleinen Volumen, einem im Vergleich zum CSI besseren Shim und besserer Wasserunterdrückung in relativ kurzer Messzeit untersucht werden kann. Stärker ins Gewicht fallen bei der SVS Teilvolumeneffekte, da das quaderförmige Volumenelement (Voxel) der zu untersuchenden Zielstruktur nicht isomorph angepasst werden kann.

Als Puls-Sequenzen für die Lokalisation des Zielvolumens in einem Patienten in der SVS stehen die STEAM- (Stimulated-Echo Acquisition Method) und die PRESS-Methode (Point Resolved Spectroscopy Sequence) zur Verfügung.

Bei beiden Verfahren werden drei orthogonale schichtselektive Hochfrequenzpulse, kombiniert mit drei Schichtgradienten, benutzt, um in einem gemeinsamen Schnittvolumen, dem Voxel, ein Echo zu erzeugen, aus dem das Spektrum errechnet wird.

Die STEAM-Sequenz verwendet hierfür drei orthogonale 90 Grad Pulse und erzeugt ein stimuliertes Echo, wohingegen die PRESS-Sequenz einen 90 Grad Puls, gefolgt von zwei 180 Grad Pulsen, nutzt, und ein Spinecho erzeugt. Im Vergleich ist das Voxel bei der STEAM Methode genauer begrenzt, aber die PRESS Methode führt zu einer doppelt so guten Signalausbeute und ist weniger empfindlich für Bewegung ⁴¹.

Zusätzlich wird eine selektive Wasserunterdrückung benötigt, da Wasser aufgrund der größten Häufigkeit im Gewebe ein so großes Signal liefert, dass Signale von anderen protonenenthaltenden Molekülen in Spektren zu intensitätsschwach zur Darstellung kommen, um noch ausgewertet werden zu können ⁴².

Die Qualität des Spektrums wird wesentlich durch die spektrale Auflösung, das Signal-Rausch-Verhältnis und die Wasserunterdrückung bestimmt ^{43, 44}.

Die spektrale Auflösung stellt sich im Spektrum durch die Linienbreite der spektralen Signale dar ⁴⁵. Zu einer Linienverbreiterung mit verbreiterten Peaks und damit schlechteren Auflösung führen ein inhomogenes Magnetfeld im untersuchten Volumen, ein schneller Signalabfall, d.h. ein schneller freier Induktionszerfall (FID), verursacht durch eine kurze Relaxationszeit und eine geringere Molekülbeweglichkeit (Makromoleküle, in Membranen gebundene Moleküle) ^{44, 46, 47}.

Das SNR wird im Wesentlichen durch zwei Faktoren beeinflusst: Für ein höheres SNR sorgen eine längere Messzeit, hervorgerufen durch wiederholte Messungen, ein größeres Zielvolumen, die Verwendung von Oberflächenspulen oder eine höhere Magnetfeldstärke durch eine stärkere Magnetisierung des Zielvolumens ^{43, 44}.

3.1.2.5. Messbare Metaboliten in der Leberspektroskopie

Mittels Magnetresonanzspektroskopie lassen sich nun die Resonanzen verschiedener Metaboliten, repräsentiert durch Peaks, in einem Spektrum darstellen. Unterschieden werden die Metaboliten anhand ihrer spezifischen Position auf der Abszisse. Einen Überblick über in der Leberspektroskopie beschriebene Metaboliten gibt Tabelle 3.

	Metabolit	Chemische Verschiebung	Peak	Chem. Gruppe
I.	Lipide	0,8-1,1 ppm	CH ₃ -	Methylgruppen
		1,1-1,5 ppm	(CH ₂ -) _n	Methylengruppen
		1,9-2,3 ppm	CH ₂ -CH=CH-	Methylengruppen, angrenzend an Doppelbindungen
II.	Glutamat und Glutamin	2,2-2,6 ppm	-CH ₂ -	γ-Methylengruppen
III.	Kreatin / Phosphokreatin	2,9 - 3,1 ppm	CH ₃ -	Methylgruppen
IV.	Cholin enthaltende Verbindungen	3,2 ppm	(CH ₃) ₃ -N	Methylgruppen, gebunden an Stickstoff
V.	Glykogen- und Glukose	3,6 – 3,9 ppm	CH ₂ -OH	Hydroxymethylen- gruppen

Tab. 3: Metabolitenübersicht⁴⁸⁻⁵⁰

Nicht in Tabelle 3. aufgeführt sind die Signale von Threonin, Laktat, Zitrat und Alanin, da diese bisher nur in in-vitro Spektren von mit Perchlorsäure behandelten Leberbiopsieproben bei 11,7 Tesla dargestellt wurden ⁵¹.

I. Lipide:

Lipide sind ihrer Struktur nach unterschiedlich aufgebaute Moleküle, die als Gemeinsamkeit ihre schlechte Löslichkeit in Wasser haben. Die einfachen Fettsäuren bestehen aus einer langen Kohlenstoffkette, die an einem Ende eine Carboxylgruppe besitzt, und an einer oder mehreren Stellen Doppelbindungen aufweisen kann.

Die zusammengesetzten, eine Esterbindung enthaltenden, Lipide werden nach ihrem zugrundeliegenden Alkohol unterteilt, wobei v.a. Acylglycerine, Phosphoglyceride, Sphingolipide und Cholesterinester im menschlichen Körper vorkommen⁵². Funktionell dienen v.a. die Triacylglycerine als Energiespeicher, die Phosphoglyceride, Sphingolipide und Cholesterinester v.a. als Bestandteile der Zellmembranen⁵².

MR-spektroskopisch lassen sich die frei beweglichen Lipide messen, dessen Hauptbestandteil die Triacylglycerine sind. Die in Zellmembranen gebunden Lipide sind nicht mobil genug, um in vivo als Signal sichtbar zu sein^{48, 52}. Damit sind die spektroskopisch nachweisbaren Lipide ein Korrelat für den Fettgehalt der Leber, welcher bei intra-individuellen Messungen reproduzierbar waren und mit histologischen Analysen korrelierten⁵³⁻⁵⁵.

Im MR-Spektrum werden die Lipide durch drei verschiedene Peaks repräsentiert, welche den Methylgruppen und den Methylengruppen, angrenzend an Einfach- bzw. an Doppelbindungen, der Triacylglycerine entsprechen⁴⁸.

II. Glutamat und Glutamin:

Glutamat und Glutamin sind nicht essentielle Aminosäuren. Durch Fixierung von Ammoniak wird aus Glutamat Glutamin gebildet. Glutamat nimmt eine zentrale Stellung im Aminosäurestoffwechsel ein, v.a. indem es als Aminogruppendonator fungiert. Der Glutamat- und Glutamin-Stoffwechsel spielt in zahlreichen Geweben eine Rolle, z.B. in Gehirn- oder Muskelzellen, und ebenso in der Leber. In der Leber findet vorrangig die Harnstoffbiosynthese und Gluconeogenese statt^{52, 56}.

Glutamat und Glutamin sind ihrer Struktur nach sehr ähnliche Moleküle, die in der Spektroskopie annähernd gleiche chemische Verschiebungen und vergleichbare Kopplungsmuster zeigen. Dadurch überlappen sich die Signale stark und können in der In-vivo-Spektroskopie nicht sicher voneinander getrennt werden⁵⁷. Sie werden in der Metabolitenübersicht (Tabelle 3) zusammen aufgeführt.

III. Kreatin / Phosphokreatin:

Phosphokreatin ist eine organische Säure mit einer wichtigen Rolle bei der Lagerung und Zufuhr von Phosphat in Organen, die schnell Energie benötigen. Im Ruhezustand ist es im Gleichgewicht mit Kreatin und die Interkonversion wird durch die Kreatinkinase katalysiert. Es wird zum großen Teil mit der Nahrung auf-

genommen, aber auch in der Leber, im Pankreas und in der Niere synthetisiert. In der MR-Spektroskopie sind die Signale von Kreatin und Phosphokreatin aufgrund des eingeschränkten Signal-Rausch-Verhältnisses und der eingeschränkten Auflösung erst ab einer Feldstärke von 9.4 Tesla voneinander zu trennen^{58, 59}. Bei der 1H-MR-Spektroskopie der Leber zeigte sich in vitro ein niedriges Signal des Gesamtkreatinins⁵¹.

IV. Cholin enthaltende Verbindungen:

Die Cholin enthaltenden Verbindungen (CCC) setzen sich zusammen aus Cholin, den Phospholipidvorstufen (Phosphomonoester) und den Phospholipid-abbauprodukten (Phosphodiester), wobei der Anteil von Cholin selbst vernachlässigbar ist⁶⁰. Die Phosphomono- und diester sind Zwischenprodukte des Zellmembranstoffwechsels und gelten als Maß für den Zellumsatz^{51, 61}.

Die in die Zellmembranen eingebauten Phospholipide selbst sind aufgrund ihrer geringen Mobilität und damit verbundenen sehr kurzen Relaxationszeit in der In-vivo-Spektroskopie nicht sichtbar⁶².

Cholin, Phosphomono- und diester werden repräsentiert von drei Resonanzen, die nur 0,02 ppm auseinander liegen, was bei 3.0 Tesla 2,5 Hz entspricht. Um diese Resonanzen aufzulösen, müsste die Linienbreite signifikant schmäler als der Resonanzabstand sein; aber es ist nicht möglich, in vivo bei 3 Tesla ein lokal homogenes Feld mit einer maximalen Varianz von 2 Hz oder besser zu erreichen. Deswegen werden bei 3.0 Tesla im 1H-Protonenspektrum diese drei Resonanzen in gesundem Gewebe als eine gemeinsame CCC-Resonanz, dominiert von Phosphodiestern, vornehmlich Glycerophosphocholin (GPC), dargestellt⁵¹.

Ein erhöhter CCC-Peak konnte dann bereits in verschiedenen Studien in malignen Läsionen von Gehirn, Prostata und Mamma nachgewiesen werden⁶³⁻⁶⁷.

Auch bei der Spektroskopie von kolorektalen Karzinomen sowie von lebereigenen Tumoren wurde ein erhöhter CCC-Peak beschrieben^{68, 69}.

Das rektale Adenokarzinom, welches oft in die Leber metastasiert, zeigt, laut Dzik-Jurasz et al., in vivo Protonenspektren mit deutlichen CCC-Peaks⁶⁹.

V. Glykogen- und Glukose:

Glucose wird als Monosaccharid zum großen Teil in Form von Glykogen gespeichert. Mittels Glucose-6-Phosphatase ist die Leber im Stande Glykogen durch

Glykogenolyse zu Glucose wieder abzubauen und hat somit eine zentrale Rolle in der Glucosehomöostase⁵². Das Vorkommen der Resonanzen von Glykogen und Glukose wurde in verschiedenen Studien beschrieben^{59, 70}.

3.1.2.6. Unterscheidung normales Leberparenchym und maligne Leberläsionen

Um normales Leberparenchym von malignen Leberläsionen zu unterscheiden, wurde in ex vivo Studien die Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie (31P-MRS) benutzt^{51, 71}.

Bell et al. zeigten, dass die Phosphor-Spektren der Leberläsionen im Vergleich zu normalem Leberparenchym einen statistisch signifikanten Anstieg ($p < 0,01$) der Phosphomonoester-Resonanz hatten, was sie dem erhöhten Zellumsatz zurechneten⁵¹.

Eine ex vivo 1H-MRS Studie mit 8.5 T bei Lebergewebe zeigte eine erhöhte Resonanz bei 3,2 ppm in HCC im Vergleich zu zirrhotischer (Sensitivität/Spezifität = 95,8%/88,9%) und normaler Leber (Sensitivität/Spezifität = 100%/100%), die sich aus Trimethylammonium Resonanzen inklusive Betain und CCC sowie erniedrigten Lipidkonzentrationen zusammensetzte, was darauf hinweist, dass die quantitative Protonenspektroskopie in vivo einen klinischen Nutzen bringen könnte⁶⁸.

Kuo et al. veröffentlichte in einer prospektiven Studie an 43 Patienten mit Lebertumoren und 8 gesunden Probanden, dass die In-vivo-Protonenspektroskopie bei 3.0 T für die Evaluation von fokalen Leberläsionen technisch machbar ist, und es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Cholin-Lipid-Ratio zwischen benignen und malignen Tumoren ($p = 0,01$). Eine Differenzierung zwischen normalem Lebergewebe und benignen bzw. malignen Tumoren aber ergab keinen signifikanten Unterschied⁷².

3.1.2.7. Effekte des stärkeren statischen Magnetfeldes B_0

Höhere statische Magnetfelder haben mehrere Vor- und auch Nachteile.

Der wesentliche Vorteil ist, aufgrund einer direkten Proportionalität zur Feldstärke, die Verdopplung des Signal-Rausch-Verhältnisses⁷³. Dadurch kann entweder die Auflösung erhöht oder die Untersuchungszeit verkürzt werden⁷⁴.

Nachteilig sind u.a. eine Veränderung der Relaxationszeiten und der Wellenlängen der eingestrahlten Hochfrequenzpulse, die Erhöhung der spezifischen Absorptionsrate (SAR) und stärkere Suszeptibilitätsartefakte⁷⁵.

Die SAR, d.h. die aufgenommene Leistung pro Kilogramm Gewebe (Watt/kg), steigt proportional zum Quadrat des Flipwinkels und zum Quadrat der statischen Magnetfeldstärke. Im Vergleich zu 1,5 T wird bei 3 T bei gleichen Radiofrequenzimpulsen die vierfache Energie eingebracht. Zudem werden die Wellenlängen der eingestrahlten Radiofrequenzimpulse ab 3 T mit den geometrischen Dimensionen einzelner Körperteile vergleichbar, was zu fokussierten Energie-„hot-spots“ mit der Gefahr einer thermischen Gewebeschädigung führen könnte^{76, 77}.

Die Suszeptibilitätsartefakte steigen proportional zum statischen Magnetfeld und führen zu Signalauslöschungen, Verschmierungen und Verzerrungen⁷⁵.

Für die Spektroskopie von Vorteil ist der größere Effekt der chemischen Verschiebung, der ebenfalls proportional zum statischen Magnetfeld steigt und zu einer verdoppelten Auflösung der Metaboliten im Spektrum führt⁷⁸.

3.2. Ziel der Arbeit

Die MR-Protonenspektroskopie wurde bereits in vivo eingesetzt zur Detektion von Tumoren in anderen Organen als der Leber, v.a. bei Hirntumoren^{79, 80}.

Bisher wurde die klinische Anwendung der MRS in der Leberdiagnostik im Gegensatz zur Hirndiagnostik durch einige Probleme beeinträchtigt, wie der Mangel an gut unterscheidbaren Metaboliten im Spektrum, B₀-Feld-Inhomogenitäten und physikalischer Bewegung, verursacht durch Herzschlag und Atmung⁷⁸.

Diese Arbeit soll nun in vivo überprüfen, ob Resonanzen in der Leberspektroskopie unterschieden werden können und ob diese Ergebnisse intraindividuell reproduzierbar sind. Außerdem soll untersucht werden, ob Lebertumore im Vergleich zu normalem Leberparenchym in vivo höhere Werte Cholin enthaltender Verbindungen (CCC) aufweisen und ob dies für die Differentialdiagnose von Lebertumoren verwendbar ist. Des Weiteren soll diese Studie klären, ob auch Unterschiede in der Lipidkonzentration zwischen normalem Leberparenchym und Lebertumoren bestehen. Zusätzlich soll abgeklärt werden, ob es einen Zusammenhang der CCC- und Lipid-Werte mit dem Alter und dem BMI der

Patienten gibt. Außerdem versucht diese Arbeit zu zeigen, ob ein Unterschied der CCC und Lipid-Werte bei unterschiedlichen Tumorentitäten festgestellt werden kann.

4. Material und Methoden

4.1. Studiendesign

Die Studie wurde als eine prospektive, nicht-randomisierte, nicht verblindete, Diagnosestudie geplant. Die Datenerhebung erstreckte sich über einen Zeitraum von 17 Monaten.

Die Studie wurde an Patienten mit histologisch gesicherten malignen Lebertumoren durchgeführt. Als Kontrolldaten wurden Messungen an gesunden Probanden und an morphologisch nicht sichtbar befallenem Lebergewebe eines Teils der Patienten verwendet. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in der Tabelle 4 aufgeführt.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Mindestalter 18 Jahre	Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen (z.B. Herzschrittmacher)
Schriftliche Einverständniserklärung für die Durchführung der MRT-Untersuchung	Patient ist klinisch instabil
Histologisch gesicherter maligner Tumor der Leber (Biopsie aus der Zielläsion bzw. aus benachbarten Läsionen mit derselben morphologischen Erscheinung)	Bei weiblichen Patienten Schwangerschaft oder Stillzeit
Patienten mit Leberläsionen größer 3 cm	

Tab. 4: Ein- und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv

Da in der Literatur keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Spektroskopie der Leber bzw. bei malignen Lebertumoren beschrieben sind, erfolgte keine geschlechtsspezifische Randomisierung.

Zur Bestimmung des Einflusses von Übergewicht wurde der BMI als Surrogat-Parameter bestimmt ^{81, 82}.

Der BMI berechnet sich aus dem Gewicht, geteilt durch die Größe im Quadrat. Die Einteilung wurde getrennt nach Geschlecht vorgenommen (Tabelle 5).

	BMI männlich	BMI weiblich
Untergewicht	unter 20	unter 19
Normalgewicht	20-25	19-24
Übergewicht	26-30	25-30
Adipositas	größer 31	größer 31

Tab. 5: Body-Mass-Index⁸³

Der BMI ist ein anhand weniger Daten relativ einfach zu bestimmender Index zur Beurteilung von Unter-, Normal- und Übergewicht. Kritikpunkt dieses Index ist, dass er eben nur Körpergröße und Körpergewicht mit einbezieht. Das Körpergewicht kann aber natürlich auch erhöht sein, durch z.B. große Muskelmasse. Trotzdem wird der BMI als leicht eruiertbarer und reproduzierbarer medizinischer Standardparameter häufig genutzt, z.B. auch für die Einteilung von Übergewicht und Adipositas oder die Bestimmung eines metabolischen Syndroms oder die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos eines Patienten ⁸³. Da bei unserem Patienten- und Probandenkollektiv keine Ausnahmeerscheinungen (z.B. Sportler mit hoher Muskelmasse) zu erwarten waren, entschieden wir uns für diesen Index zur Bestimmung des Einflusses von Übergewicht.

Die Einverständniserklärungen wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und den Richtlinien des „Institutional Review Board“ eingeholt.

4.2. Technik

Alle Experimente wurden an einem klinischen Ganzkörper 3.0 Tesla MR-System (Signa 3.0T, General Electric Healthcare Technologies, Milwaukee, Wisconsin, USA) durchgeführt. Die integrierte Körperspule wurde zum Senden und Empfang der

Hochfrequenzpulse verwendet. Eine Oberflächenspule für die abdominelle Bildgebung war nicht vorhanden.

Die Patienten lagen im Magneten mit den Füßen voran auf dem Rücken.

Wir führten initial Testläufe durch, bei denen wir den Untersuchungsablauf wie oben geschildert mit oben benanntem Material an 2 Probanden durchführten. Dabei zeigte sich, dass trotz angehaltenem Atem unterschiedlich ausgeprägte Bewegungsartefakte die Qualität der Spektren deutlich beeinträchtigten. Diese Effekte konnten mittels mechanischer Maßnahmen und der Aufnahme der Spektren lediglich während Atemanhaltephasen erfolgreich eingeschränkt werden.

Dies realisierten wir, indem die Atemexkursion der Patienten und Probanden mit Hilfe eines halb-elastischen, 15 cm breiten Kompressionsgurtes reduziert wurde (Abb. 1). Dieser wurde fest um den Oberbauch gewickelt und fixiert. Ateminstruktionen wurden dem Patienten vor dem Einfahren in den Magneten gegeben.



Abb. 1: Kompressionsgurt zur Reduktion der durch die Atmung bedingten Bewegung der Leber

Vor der Messung der Spektren wurde in einem Test bei jedem Patienten individuell die optimale Länge der Atemanhaltephase bestimmt. Die gesamte Akquisitionszeit von 4:28 min. wurde in 20 bis 40 Sekunden lange Blöcke aufgeteilt, je nachdem, wie lange der Patient bzw. der Proband die Atmung anhalten konnte. Gemessen wurde in der endexpiratorischen Phase. Die Patienten sollten vor dem Atemanhalten in Endexpiration für eine kurze Zeit hyperventilieren.

Die Atmung wurde auf einem Monitor kontrolliert. Sollte der Patient bzw. der Proband eine Atempause nicht durchhalten können, erfolgte eine frühere Unterbrechung der Messphase.

Insgesamt erreichten wir so eine Reduzierung der Bewegungsartefakte auf ein Minimum. Für die Datenakquisition war dies entscheidend, da selbst geringe Bewegungseffekte eine signifikante Phasen- und Frequenzverzerrung verursachen, und eine konventionelle Mittelung von Rohdaten, ohne Vorverarbeitung, einen totalen Signalverlust oder eine starke Verzerrung des rekonstruierten Spektrums ergeben kann.

4.3. Untersuchungsprotokoll

Zur Messung von Einzelvolumen-Spektren der Leber wurde folgendes Protokoll etabliert:

4.3.1. Lokalizer

Zunächst wurden Übersichtsbilder für die Schichtpositionierung der T2-gewichteten Bilder akquiriert.

4.3.2. Axiale T2 gewichtete „Single-shot fast spin echo“

Nachfolgend führten wir eine axiale T2 gewichtete „Single-shot fast spin echo“ (SSFSE) durch.

Diese Sequenz mit einer Echozeit (TE) von 90 ms, einer Repititionszeit (TR) von 2000 ms, einer Matrix von 256 x 256, einem FOV von 40 cm, einer Schichtdicke von 8 mm, einem Gap von 2 mm und einer Echozuglänge von 16 diente der anatomischen Orientierung und Positionierung der Spektroskopie-Volumina.

4.3.1. Zielvolumenbestimmung

Das Zielvolumen wurde graphisch in nicht befallenes Leberparenchym oder den Tumor, identifiziert auf den axialen T2 gewichteten Bildern, gelegt, wie in Abbildung 2 dargestellt. Bei Tumoren mit einer heterogenen Signalintensität wurde das Voxel so gelegt, dass das erfasste Gebiet des soliden Teils des Tumors, charakterisiert durch ein Minimum an Signalintensität, maximiert wurde. Der flüssigkeitsreiche Nekroseanteil kann durch eine hohe Hyperintensität in T2 gewichteten Bildern gut unterschieden werden ⁸⁴.

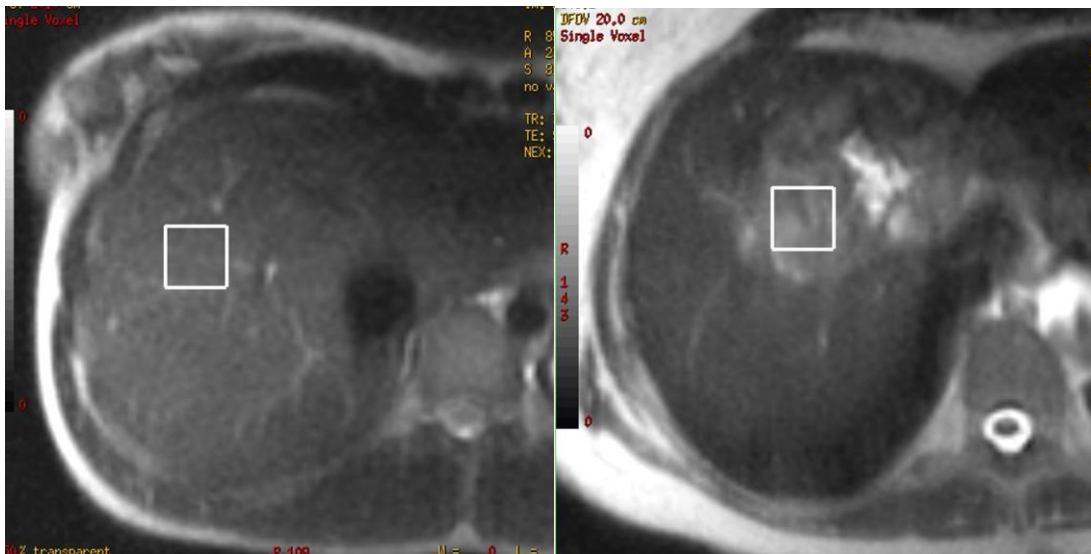


Abb. 2: Lokalisation des Untersuchungsvolumens anhand einer axialen T2-gewichteten SSFSE-Sequenz in nicht befallenen Leberparenchym (links) und im Tumor (rechts)

4.4. Akquisitionsvorbereitung („Prescan“)

Die automatische Justierung der Sender-, Empfänger- und Mittenfrequenz sowie der Shim wurden in zwei automatische und zwei manuelle Phasen geteilt:

4.4.1. Manuelle Justierung der Sendefrequenz

Die Signale aus einem Leberspektrum sind in so hohem Maße vom Wasser und den Lipiden bestimmt, dass eine automatische Unterscheidung zwischen Wasser- und Lipidsignal nicht immer sicher möglich ist. Daher war eine manuelle Abstimmung erforderlich. Bei der Justierung der Sendefrequenz erfolgte die Adjustierung der Mittenfrequenz möglichst exakt auf die Resonanz des Wassersignals.

4.4.2. Automatische Optimierung der Sende- und Empfängerverstärkung bei freier Atmung

Die Sender- und Empfängerverstärkung wurden automatisch bei freier Atmung bestimmt.

4.4.3. Automatische Optimierung der lokalen Feldhomogenität (Shim) bei angehaltenem Atem

Die lokale Feldhomogenität ist entscheidend für die resultierende Qualität der Spektren. Aus diesem Grund wurde die automatische Optimierung bei angehaltenem Atem durchgeführt. Ziel war eine Halbwertsbreite (FWHM) unter 12Hz.

4.4.4. Abschließende manuelle Feinjustierung der Sendefrequenz

Anschließend wurde die Mittenfrequenz noch einmal manuell adjustiert, um eventuelle lokale Veränderungen, verursacht durch den Shim, zu kompensieren.

4.5. Single Voxel Spektroskopie mit CHESS Wasserunterdrückung

Einzelvolumen-Protonenspektren wurden mit der Point-Resolved Spectroscopy Sequence akquiriert, mit einem Zielvolumen von 8 ml ($2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$), einem TE von 35 ms, einem TR von 2000 ms, 2 Phasenzyklen, 128 Mittelungen und 16 zusätzlichen nicht-supprimierten Wasserreferenzlinien.

Die reine Messzeit für ein Spektrum in der Atemanhaltetechnik betrug 4:28 min., was zusammen mit den Pausen in einer Gesamtuntersuchungszeit von 10 bis 15 Minuten mündete.

Trotz bekannter Probleme mit Spektren kurzer Echozeit, die oft durch Signale der Makromoleküle veränderte, nur schwer definierbare Basislinien zeigen ⁸⁵, wurden alle Daten mit der genannten kurzen Echozeit TE = 35 ms akquiriert. Nur so konnte gewährleistet werden, dass auch jene Metaboliten mit kurzer T2-Relaxationszeit quantitativ beurteilt werden können. Insbesondere sollten auch die Lipide in die quantitative Beurteilung mit einbezogen werden, die bei längeren Echozeiten nur noch wenig zum Gesamtsignal beitragen würden.

Ein Phasenwechsel wurde nur beim ersten 90 Grad Puls der PRESS Anregungspulse durchgeführt, um Basislinienartefakte zu minimieren, während die zeitliche Auflösung der Rohdaten für die weitere Verarbeitung erhalten blieb.

Die spektrale Bandbreite betrug 5000 Hz und 2048 zusammengesetzte Datenpunkte wurden akquiriert.

Für die Wasserunterdrückung wurde eine Serie von drei „chemical shift“ selektiven Pulsen (CHESS) mit vordefinierten Flip-Winkeln verwendet, die einen signifikanten

Betrag des verbleibenden Wassersignals im Spektrum beließen, um in der Nachverarbeitung eine „line-by-line“ Phasen- und Frequenzkorrektur zu ermöglichen. Auf diese Weise wurden verbleibende bewegungsinduzierte Artefakte effektiv entfernt.

Die voreingestellten Flip-Winkel wurden für Hirngewebe optimiert, indem Simulationen mit bekannten T1 und T2 Relaxationszeiten des Wassers benutzt wurden. Sie erwiesen sich aber als ebenso für die Leber-Spektroskopie geeignet.

4.6. Auswertung

Die Nachbearbeitung der Rohdaten von den Spektren erfolgte auf einer Linux Workstation mit der Analyse-Software SAGE (General Electric Healthcare Technologies, Milwaukee, Wisconsin, USA), der Software LCModel, einem kommerziell erhältlichen Softwarepaket und einer eigens für diese Studie entwickelten Benutzeroberfläche, um die mit SAGE verarbeiteten Metaboliten- und Wasserspektren in LCModel zu laden ⁸⁶.

Die Datenrekonstruktion und –quantifizierung mit SAGE enthielt eine automatische Phasen- und Frequenzkorrektur, die auf jedes Einzelspektrum (1 frame = 2 Aufnahmen) im Zeitbereich angewendet wurde, basierend auf dem residualen und dem nicht unterdrückten Wassersignal, um mögliche Verzerrungen, verursacht z.B. durch Bewegung, zu entfernen.

Der Phasen- und Frequenzkorrektur folgte ein 120 Hz Hochpassfilter. Dieser Filter wurde auf die wasserunterdrückten Metabolitenspektren angewendet, um das residuale Signal des Wassers zu reduzieren. Dies ist nötig, da die Effizienz der Wasserunterdrückung abhängig von Verzerrungen durch Bewegung ist.

Anschließend wurden die so vorverarbeiteten Rohdaten von SAGE in zwei Dateien aufgeteilt, wovon eine die Spektren mit den nicht supprimierten Wassersignalen und eine weitere die mit den wassersupprimierten Metabolitenspektren enthielt.

Mit LCModel erfolgte schließlich die quantitative Analyse, wobei für die Voreinstellungen die eigens entwickelte Benutzeroberfläche verwendet wurde.

Als Referenzspektren, welche von LCModel für die Analyse verwendet werden, wurden die von der Software mitgelieferten 3.0-T Spektren verwendet.

Für die Quantifizierung wurden alle Metabolitenmessungen zum internen Wassersignal normiert und in die Konzentrationen in künstlichen Einheiten (a.u.) ausgegeben (Abb.3).

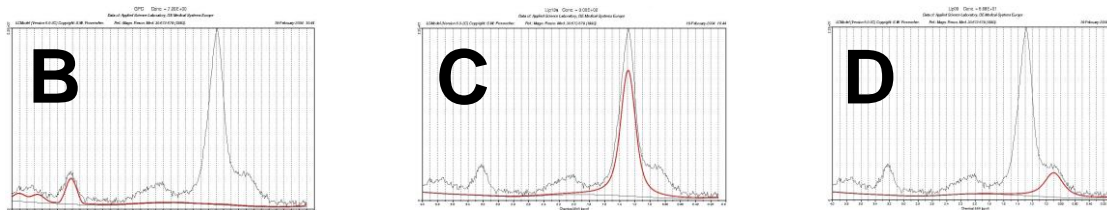
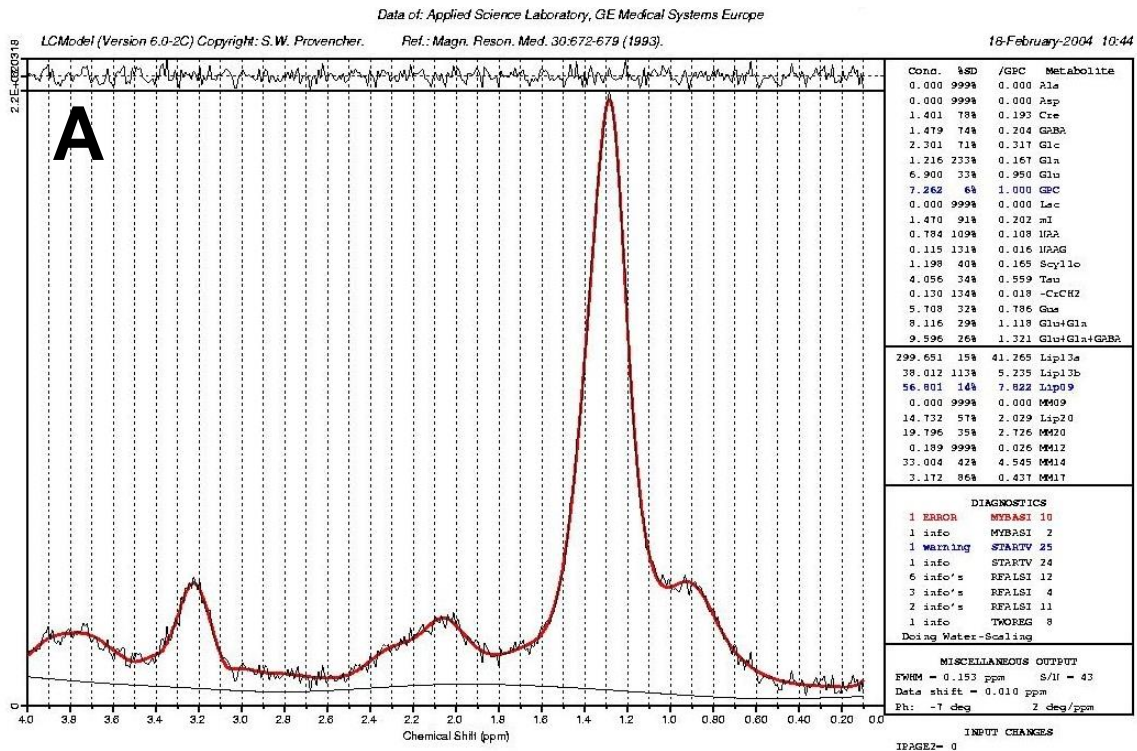


Abb. 3: Datenanalyse mit LCMoDel (A) mit quantitativer Bestimmung der cholinenthaltenden Verbindungen (B, 3.2 ppm), der Methylenprotonen (C, 1.3 ppm) sowie der Methylprotonen (D, 0.9 ppm)

4.7. Statistik

Die Qualität der quantitativen Analyse wurde mithilfe der Cramér-Rao-Ungleichung bestimmt, wobei LCMoDel die untere Schranke für die Varianz ausgab. Nur Spektren mit mindestens einem verlässlich quantifizierten Peak ($SD < 20\%$) wurden für die weitere statistische Analyse akzeptiert; alle anderen Spektren wurden verworfen. Das Detektionslimit für die Metabolitenkonzentrationen der akzeptierten Spektren wurde für $SD > 20\%$ festgelegt.

Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS ®, Version 15 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Aufgrund der schiefen Verteilung wurden die Werte transformiert ($\sqrt{\text{CCC}}$ / $\sqrt{\text{Lipide}}$), um metrische Korrelationen nutzen zu können. Metabolitenkonzentrationen wurden mithilfe eines gemischten Modells verglichen. Somit geht der Personeneffekt als zufälliger Effekt in das Modell ein (Beachtung der Mehrfachmessungen pro Person). Als Signifikanzniveau aller statistischen Tests wurde ein p kleiner als 0.05 festgelegt.

5. Ergebnisse

5.1. Studienpopulation

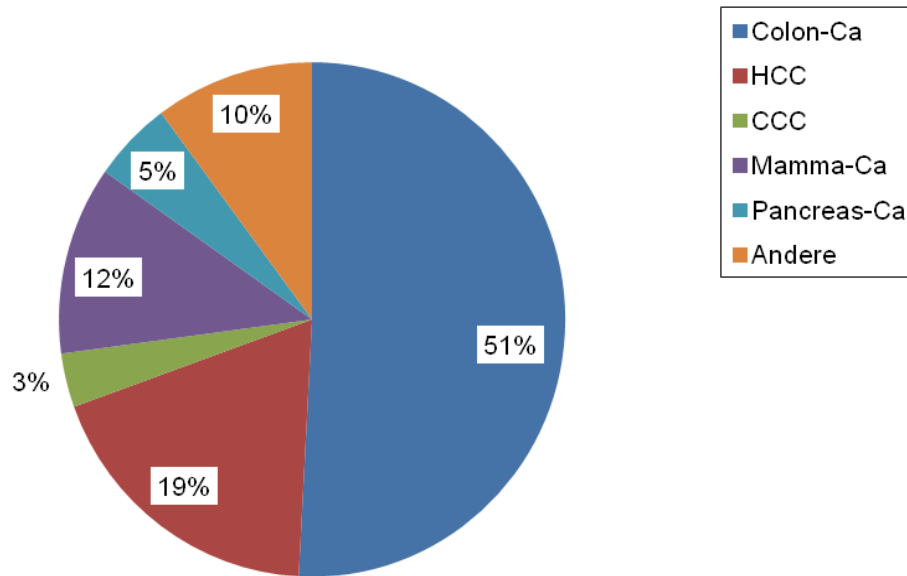
Die Patientenrekrutierung erfolgte über die Minimalinvasive Ambulanz der Klinik für Strahlentherapie, Charité, Berlin.

Die Studienpopulation bestand aus insgesamt 91 Personen, davon 63 Patienten und 28 Probanden. Es handelte sich um 28 (44%) weibliche und 35 (56%) männliche Patienten. Das mediane Alter der Patienten lag bei 61 Jahren (30 - 80 Jahre).

5 Patienten waren im Alter zw. 30 und 40 Jahren, 58 im Alter zw. 41 und 80 Jahren.

Die Patienten hatten histologisch bestätigte Tumore der Leber. Als primäre Lebermalignome verzeichneten wir 11 hepatozelluläre Karzinome und 2 cholangiozelluläre Karzinome. Wir sahen 45 Metastasen. Primarii waren in 30 Fällen ein kolorektales Karzinom, in 7 Fällen ein Mammakarzinom, in 3 Fällen ein Pankreaskarzinom sowie in je einem Fall ein Prostatakarzinom, ein Zervixkarzinom, ein Magenkarzinom, ein Hypopharynxkarzinom und ein gastrointestinaler Stromatumor. Die prozentuale Verteilung der Tumorentitäten ist in Grafik 1 dargestellt.

Eine Patientin hatte eine fokale noduläre Hyperplasie und 4 Patienten hatten eine Leberzirrhose.

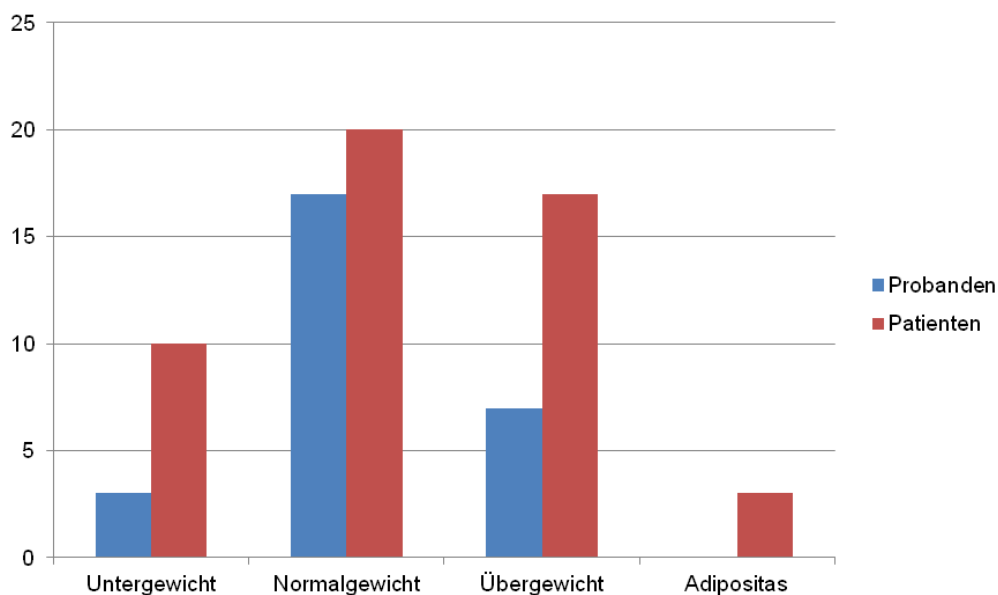


Grafik 1: Verteilung der Tumorentitäten

Unter den Probanden fanden sich 13 weibliche (46 %) und 15 (54 %) männliche Personen. Das mediane Alter lag bei 39 Jahren (17 – 73 Jahre).

17 Probanden waren im Alter zw. 18 und 40 Jahren, 11 im Alter zw. 41 und 73 Jahren.

Die Spektren wurden in Korrelation zum BMI beurteilt. Daher ermittelten wir Größe und Gewicht der Patienten und Probanden. Größe und Gewicht der Patienten und Probanden, klassifiziert durch den BMI, zeigt die Grafik 2.



Grafik 2: BMI der Patienten und Probanden

Insgesamt wurden 200 Spektren akquiriert, 78 Spektren bestimmten wir in den Leberläsionen der 63 Patienten. 10 Spektren wurden bei 4 Patienten mit Leberzirrhose ermittelt.

Aus normal erscheinendem Leberparenchym bei 37 Patienten und bei 28 Probanden wurden jeweils 56 Spektren gewonnen. Zur Messung der Reproduzierbarkeit wurden bei vier Probanden Messungen bis zu sechsmal wiederholt.

Von den 200 Spektren mussten 28 Spektren von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden, da sie nicht den festgelegten Qualitätsanforderungen entsprachen (Siehe Kapitel 4.6). Insgesamt konnten daher 172 Spektren, davon 69 aus Leberläsionen und Leberzirrhose und 103 aus normal erscheinendem Leberparenchym zur weiteren statistischen Evaluation der Metabolitenkonzentrationen eingeschlossen werden.

5.2. Das ^1H -MRS-Metabolitenspektrum

Im ^1H -MRS-Metabolitenspektrum konnten in dieser Studie vier Resonanzen unterschieden werden, wie Abbildung 4 zeigt.

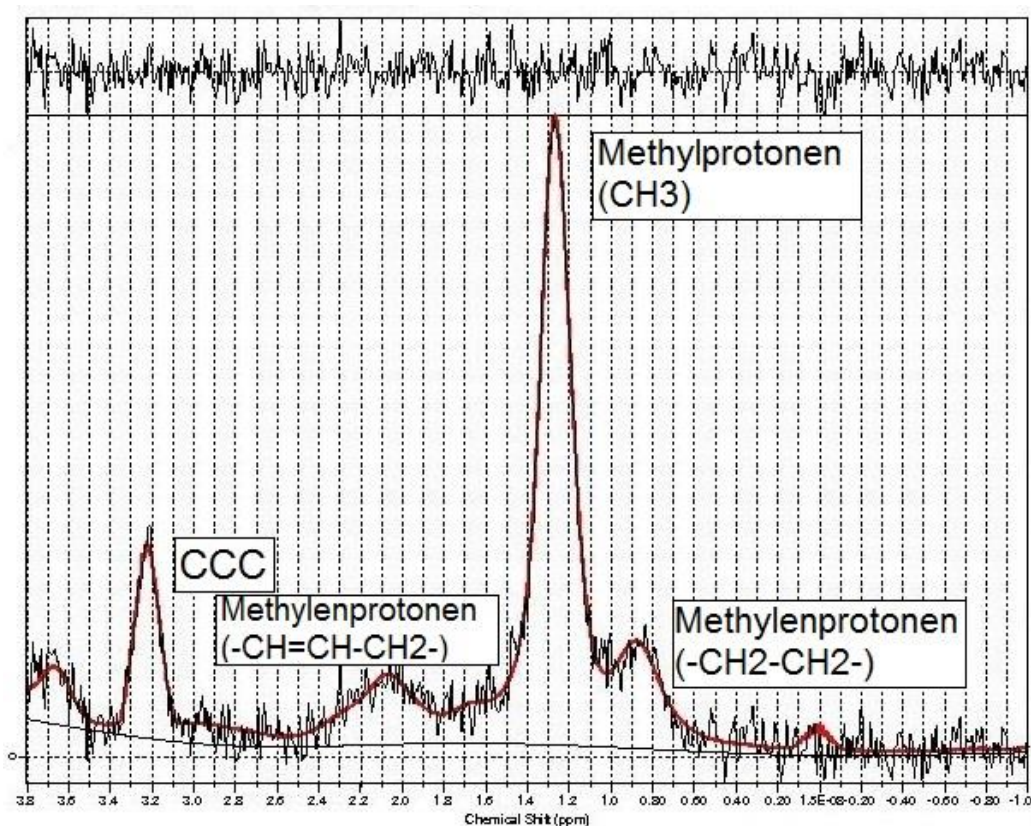


Abb. 4: Spektrum mit Leberparenchym eines Probanden

Jedes dieser Spektren enthielt Resonanzen bei 3,2 ppm, welche den Cholin enthaltenden Verbindungen zugeschrieben wurden. Auch die Methyl- und Methylenprotonen der Fettsäureketten konnten unterschieden werden.

Die Resonanzen der Methylprotonen (CH₃) erscheinen bei 1,2 ppm, die der Methylenprotonen bei 0,9 ppm (-CH₂-CH₂-) und zwischen 2,0 und 2,3 ppm (-CH=CH-CH₂-). Die Methylenprotonen zwischen 2,0 und 2,3 ppm zeigten in allen akquirierten Spektren eine maximale Intensität von 1150,0 a.u. (SD 163,4) und ein Median von 98,5 a.u., die Methylprotonen hatten eine maximale Intensität von 546,9 a.u. (SD 111,7) und ein Median von 80,0 a.u. Die Methylenprotonen bei 1,2 ppm erreichten eine maximale Intensität von 7410,0 a.u. (SD 1046,1) und ein Median von 777,8 a.u. Der Betrag der Methylen- und Methylprotonen war direkt proportional. Der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient zeigte im Vergleich zu den Methylenprotonen bei 1,2 ppm einen Koeffizienten von 0,78 für Methylenprotonen und von 0,68 für Methylprotonen ($p < 0,05$).

Nichtaufgelöste Resonanzen bei 3,35 – 3,9 ppm, die wahrscheinlich Myoinositol, Glykogenanteile und Glukose repräsentieren, konnten in dieser Arbeit nur teilweise dargestellt und deshalb nicht weiter ausgewertet werden.

Die in in-vitro Spektren von mit Perchlorsäure behandelten Leberbiopsieproben bei 11,7 Tesla nachgewiesenen Signale von Threonin, Laktat, Citrat und Alanin ⁵¹ konnten bei unserer In-vivo-Protonenspektroskopie ebenfalls nicht aufgelöst werden.

5.3. Reproduzierbarkeit

Bei insgesamt 25 Patienten und Probanden wurden 6 Wiederholungen der Messung je Person durchgeführt. Dabei zeigten sich bei 24 von 25 Personen keine statistisch signifikanten Schwankungen (p immer $\geq 0,08$). Bei lediglich einer Person zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der 1. und 4. Messung ($p=0,0257$), allerdings nicht unter allen anderen 4 Messungen. Eine durchschnittliche intra-individuelle Reproduzierbarkeit ist somit gegeben.

5.4. Leberparenchym Proband vs. normal erscheinendes Parenchym Patient

Zwischen dem Leberparenchym der Probanden und dem normal erscheinendem Leberparenchym der Patienten (NEPP) zeigte sich bei den CCC-Werten kein signifikanter Unterschied ($p=0,7672$). Maximalwerte für CCC wurden in normalem Leberparenchym von gesunden Probanden gefunden (siehe Tabelle 6).

Bei den Lipid-Werten waren die Werte im NEPP signifikant höher als im Leberparenchym der Probanden ($p=0,0196$), wie in Tabelle 7 zu sehen. Es konnte eine Korrelation zwischen den Lipid-Werten und dem Alter, sowie dem BMI innerhalb der Patientengruppe gesehen werden. Kongruent dazu wurden die Maximalwerte der Lipide bei den älteren Probanden mit hohen BMI-Werten gefunden. Aufgrund der Vergleichbarkeit der CCC-Werte und der vergleichbaren Korrelation der Lipid-Werte mit dem Alter und BMI der beiden Gruppen konnten wir die Daten zusammen analysieren, um die Anzahl der Spektren von normalem Leberparenchym zu erhöhen.

	Akquirierte Spektren	CCC (a.u.)	
		Max	Mittelwert
Leberparenchym Proband	53	44,1	8,1 ± 6,1
NEPP	50	24,1	7,5 ± 3,6
Gesamt (Proband+NEPP)	103	44,1	6,7 ± 4,7
Tumor	65	13,7	5,1 ± 3,4

Tabelle 6: CCC-Werte der Untergruppen

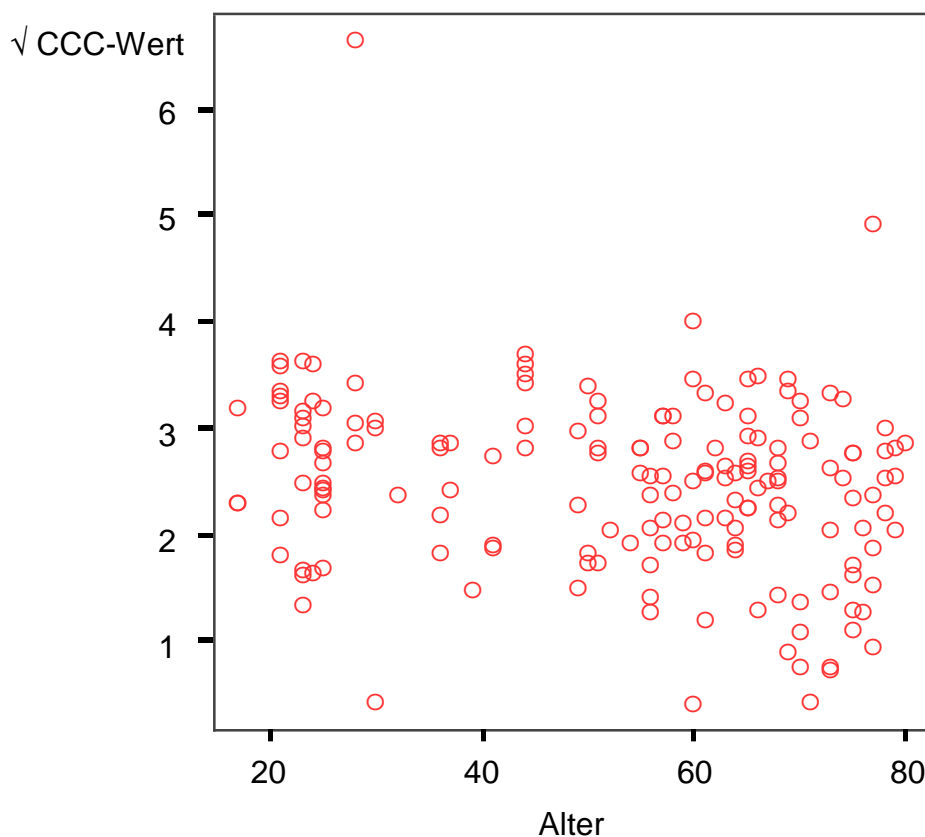
	Akquirierte Spektren	Lipide (a.u.)		
		Min	Max	Mittelwert
Normal erscheinendes Parenchym Patient	50	127,1	8730	967,2 ± 1353,6
Leberparenchym Proband	53	105,7	2630	497,4 ± 559,1

Tabelle 7: Lipid-Werte des gesunden Parenchyms

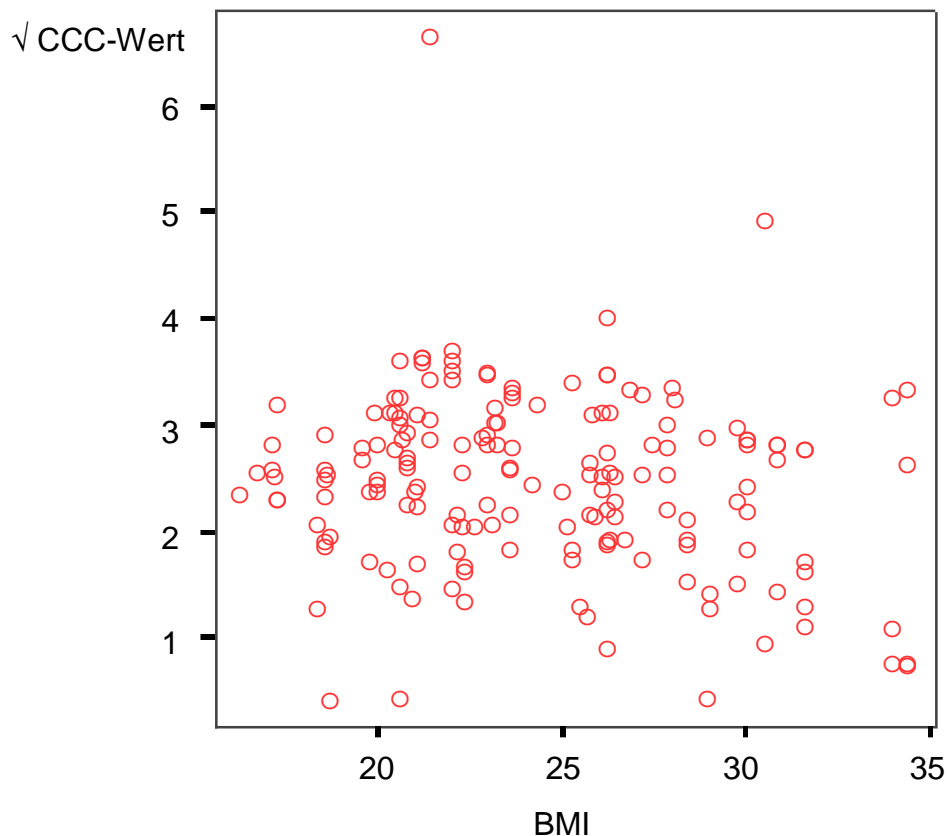
5.4.1. CCC

5.4.1.1. CCC-Werte des gesamten Untersuchungskollektives in Abhängigkeit von Alter und BMI

Im Untersuchungskollektiv, d.h. der Gesamtheit aller Spektren von Patienten und Probanden, zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen den CCC-Werten und dem Alter (Grafik 3). Ein höheres Alter korreliert signifikant mit einem niedrigeren CCC-Wert ($p=0,006$). Die Streubreite hier ist hoch ($r=-0,21$). Ebenso besteht eine signifikante Korrelation zum BMI (Grafik 4). Ein höheres BMI korreliert signifikant mit einem niedrigeren CCC-Wert ($p=0,024$). Die Streubreite ist ebenso hoch ($r=-0,172$).



Grafik 3: Korrelation von CCC-Werten und Alter (Gesamtheit aller Spektren)



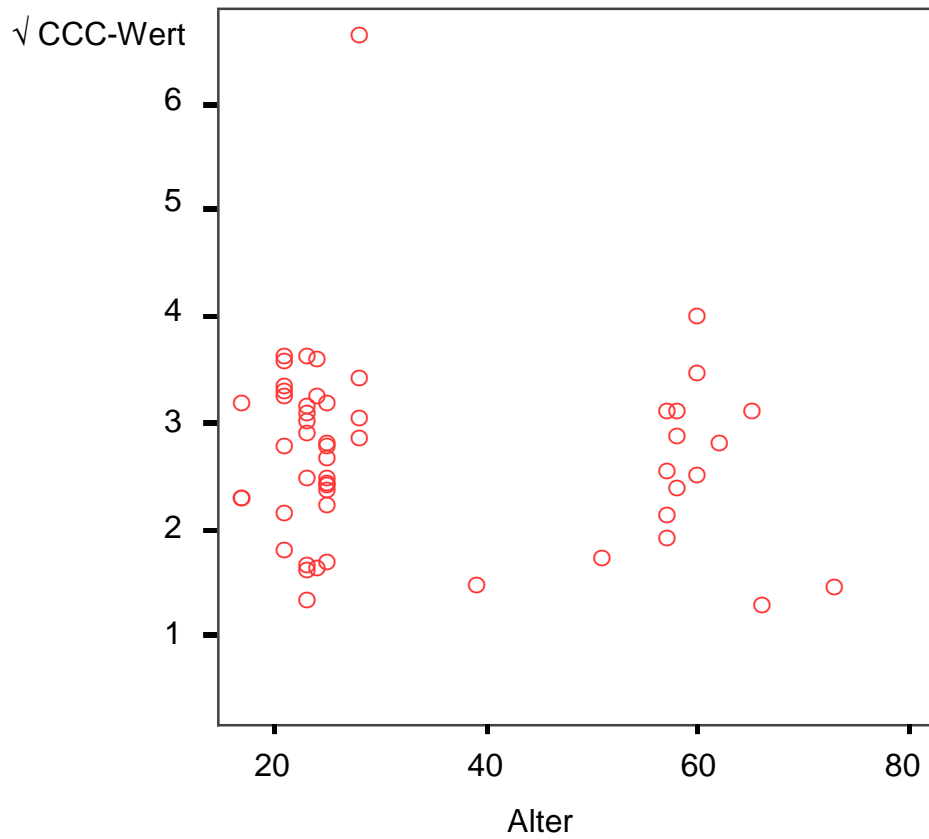
Grafik 4: Korrelation von CCC-Werten und BMI (Gesamtheit aller Spektren)

5.4.1.2. CCC-Werte bei Probanden und NEPP in Abhängigkeit von Alter und BMI

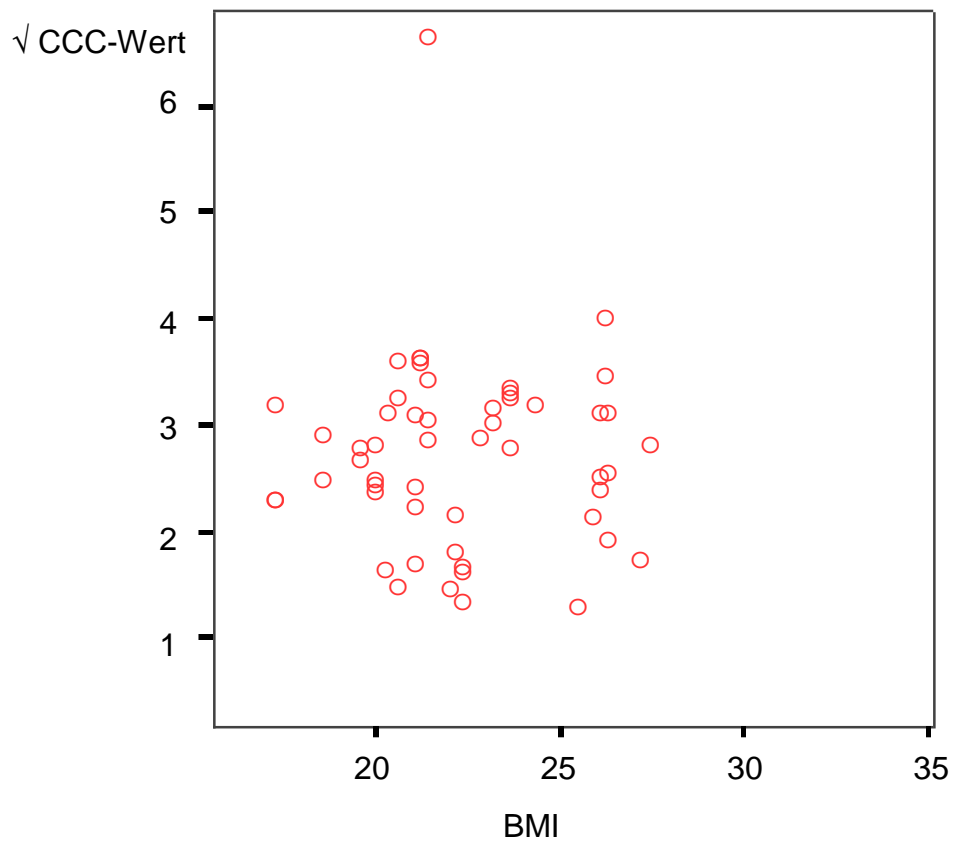
Die Messungen von CCC für das normale Leberparenchym in Probanden und das NEPP wurden für die Beurteilung eines möglichen Altersunterschiedes in zwei Gruppen unterteilt, die Ergebnisse für Probanden mit einem Alter von über und unter 40 Jahren enthielten.

Ein signifikant niedrigerer CCC-Wert zeigte sich bei einem erhöhten Alter ($p = 0,006$) und einem erhöhten BMI ($p = 0,024$).

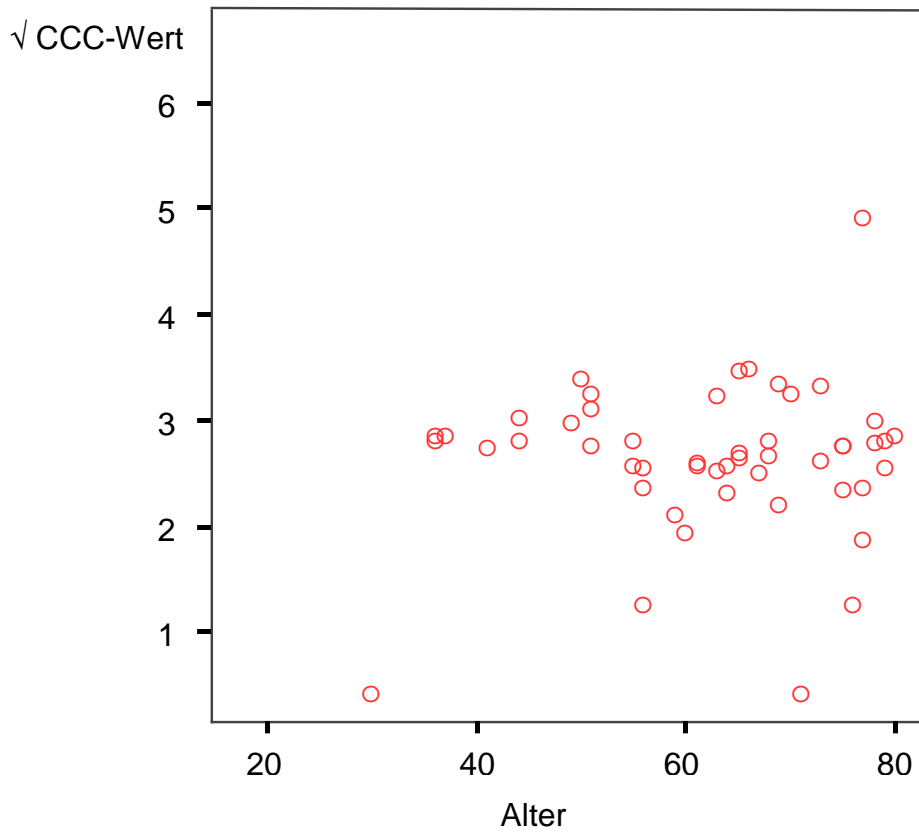
Die signifikante Korrelation konnte in den Untergruppen, d.h. bei den Probanden und dem NEPP nicht reproduziert werden. Weder bei den Probanden noch beim NEPP war für die CCC-Werte eine signifikante Korrelation zum Alter ($p=0,375$), siehe Grafik 5, oder BMI ($p=0,894$), siehe Grafik 6, nachweisbar, noch gab es eine signifikante Korrelation der CCC-Werte des NEPP zum Alter ($p=0,568$), siehe Grafik 7, oder BMI ($p=0,188$), siehe Grafik 8.



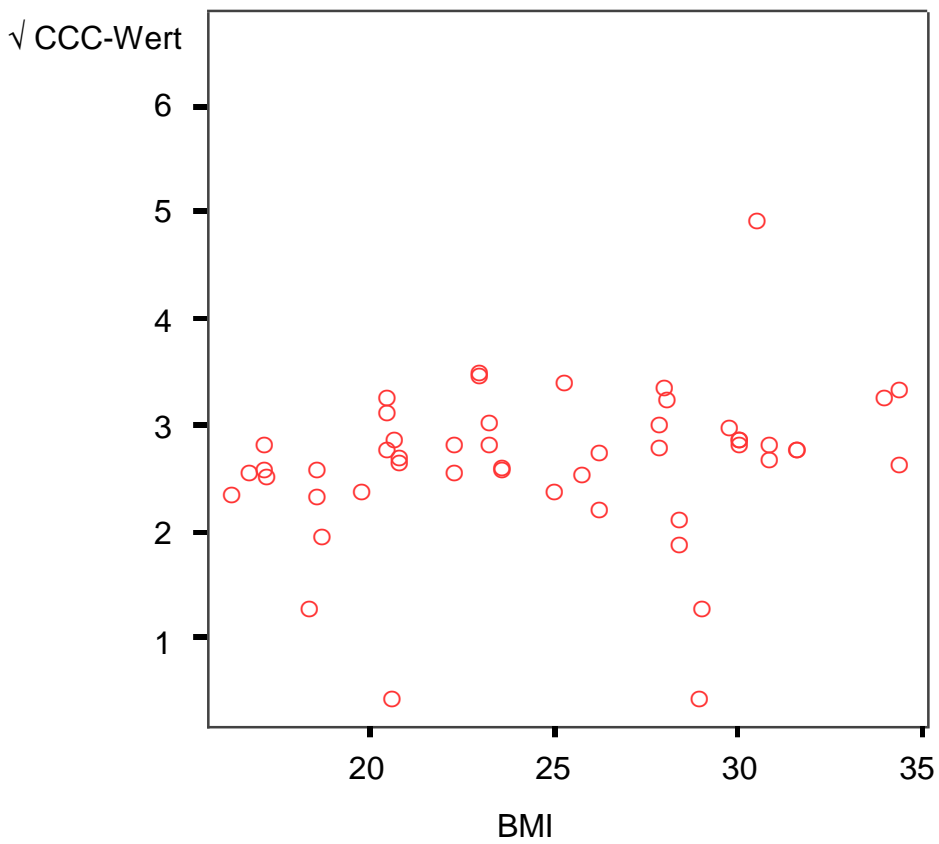
Grafik 5: Korrelation von CCC-Werten und Alter (Spektren der Probanden)



Grafik 6: Korrelation von CCC-Werten und BMI (Spektren der Probanden)



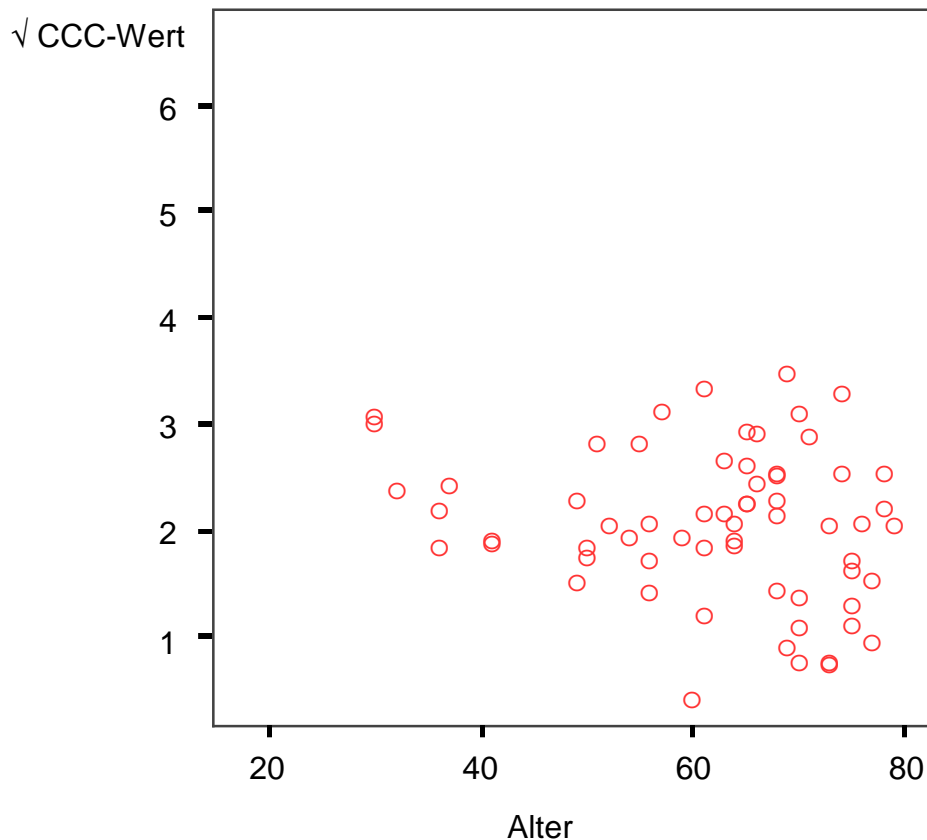
Grafik 7: Korrelation von CCC-Werten und Alter (Spektren des NEPP)



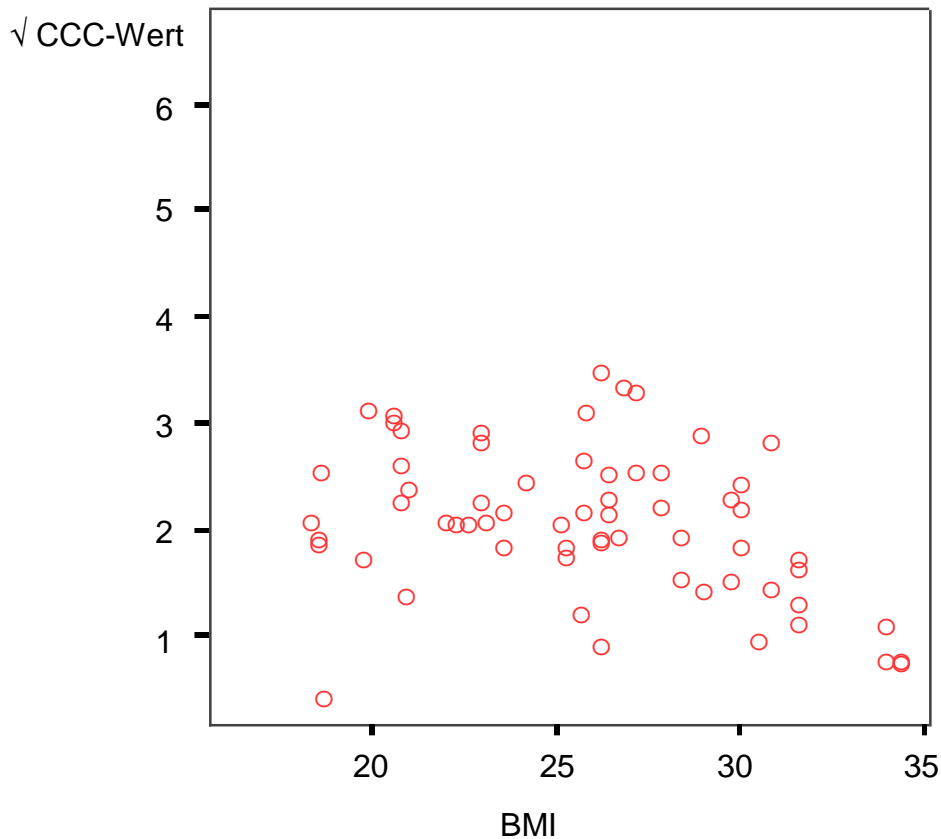
Grafik 8: Korrelation von CCC-Werten und BMI (Spektren des NEPP)

5.4.1.3. CCC-Werte in den malignen Läsionen der Patienten in Abhängig von Alter und BMI

In der Gesamtheit der Tumorspektren der Patienten ist eine Korrelation mit dem Alter nicht erkennbar, siehe Grafik 9 ($p=0,323$). Allerdings lässt sich bei erhöhtem BMI ein signifikant erniedrigter CCC-Wert nachweisen, wie Grafik 10 zeigt ($p=0,019$).



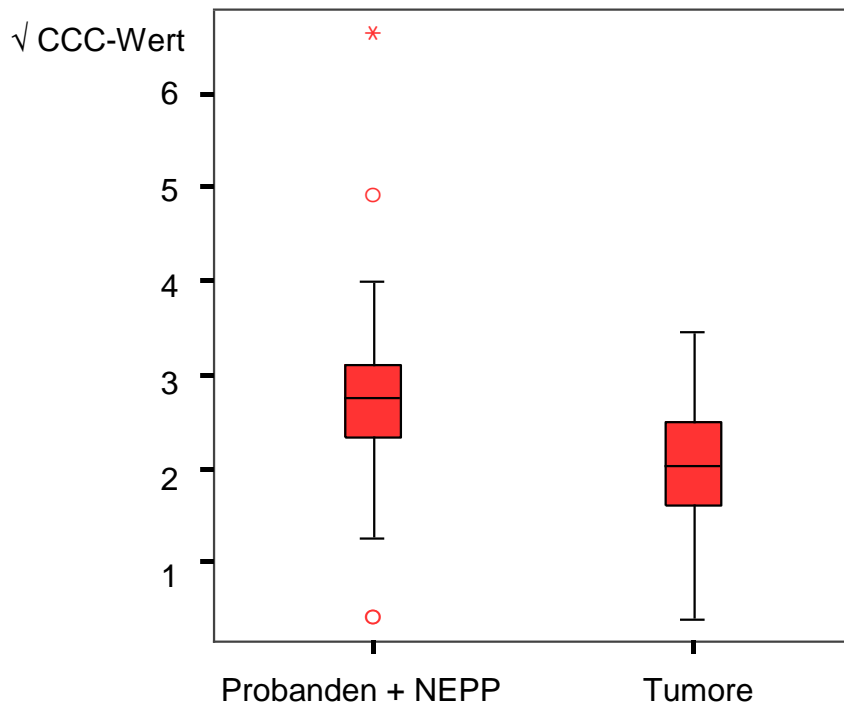
Grafik 9: Korrelation von CCC-Werten und Alter (Spektren der Tumoren (gesamt))



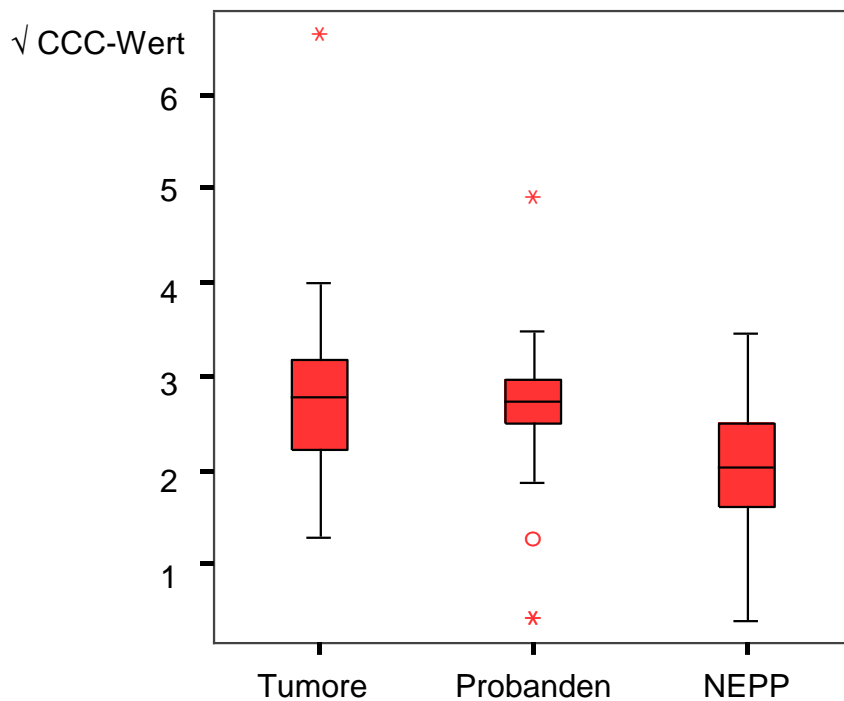
Grafik 10: Korrelation von CCC-Werten und BMI (Spektren der Tumoren (gesamt))

5.4.1.4. Vergleich der CCC-Werte aller malignen Läsionen mit NEPP und Probanden

Vergleicht man die CCC-Werte aller Tumore zusammen mit denen des nicht befallenen Parenchyms, so zeigen sich signifikant erhöhte Werte im nicht befallenen Parenchym, veranschaulicht in Grafik 11 ($p < 0,0001$). Differenziert man das nicht befallene Parenchym in Probanden und NEPP, ergeben sich ebenso signifikant erhöhte CCC-Werte beim Parenchym der Probanden ($p = 0,0008$) als auch bei NEPP ($p = 0,0001$) im Vergleich zu den CCC-Werten der Tumore, wie Grafik 12 zeigt.



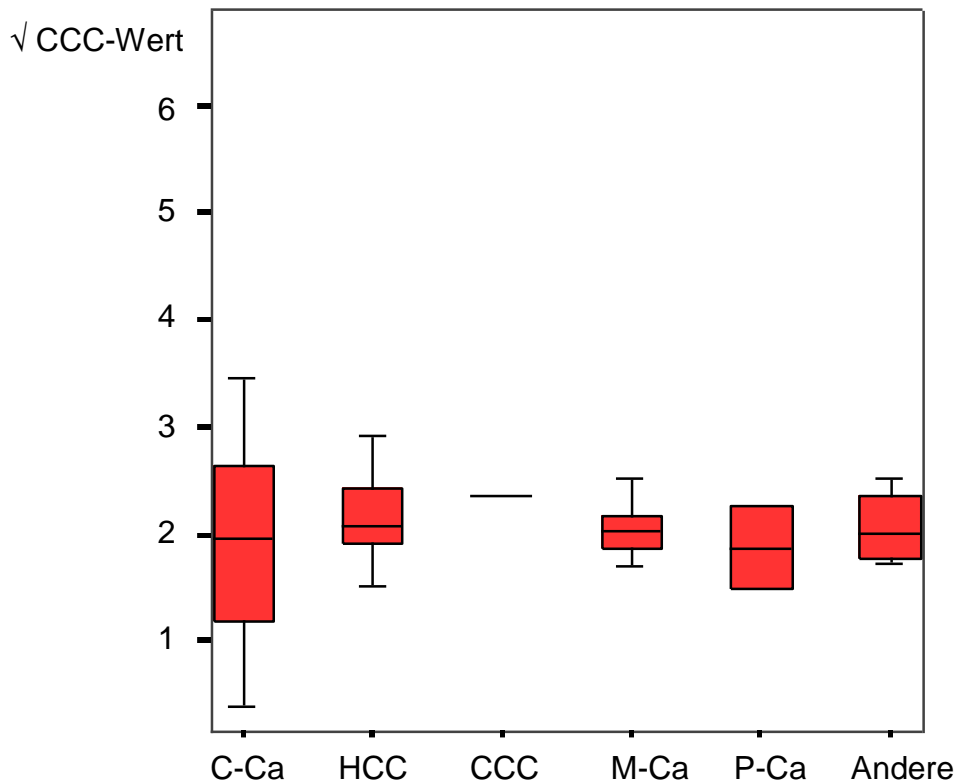
Grafik 11: Vergleich der CCC-Werte bei den Spektren der Tumoren (gesamt) mit den CCC-Werten des gesunden Parenchyms bei Probanden und Patienten (NEPP). Im Gegensatz zu den gemischten Modellen werden alle Werte berücksichtigt.



Grafik 12: Vergleich der CCC-Werte bei den Spektren der Tumoren (gesamt) mit den CCC-Werten des gesunden Parenchyms der Probanden und des NEPP getrennt. Im Gegensatz zu den gemischten Modellen werden alle Werte berücksichtigt.

5.4.1.5. CCC-Werte der unterschiedlichen Tumorentitäten

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den CCC-Werten zwischen den verschiedenen Tumorentitäten ($p=0,4428$), wie Grafik 13 zeigt.



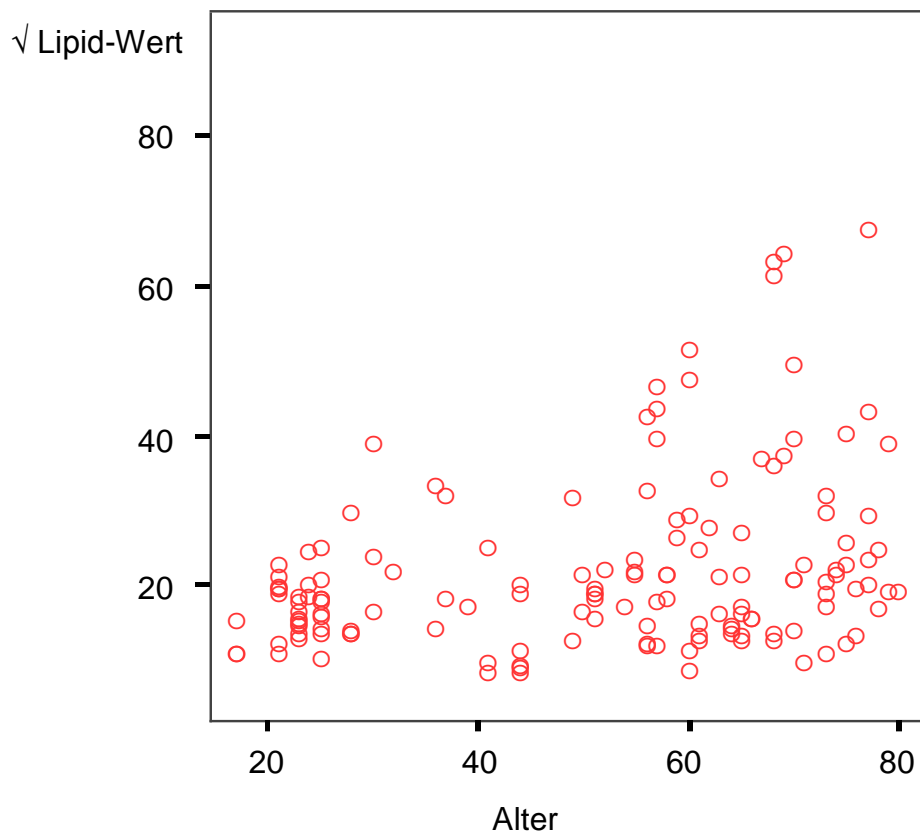
Grafik 13: Vergleich der CCC-Werte zwischen den unterschiedlichen Tumorentitäten, den lebereigenen sowie den Metastasen. Im Gegensatz zu den gemischten Modellen werden alle Werte berücksichtigt.

5.4.2. Lipide

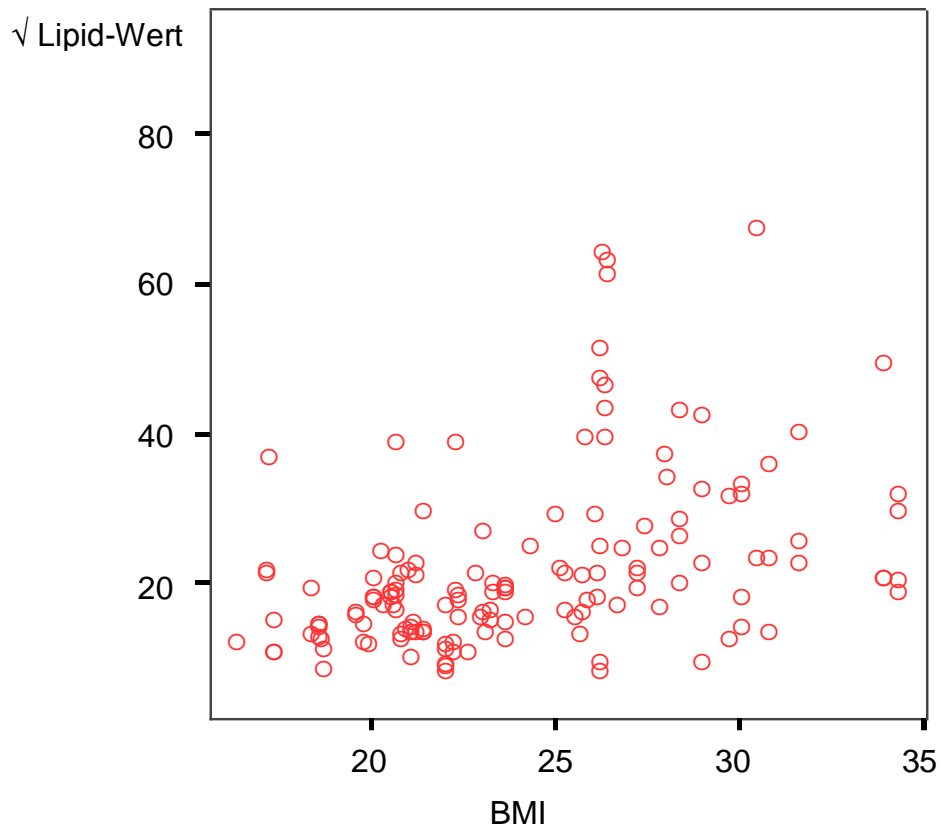
5.4.2.1. Lipid-Werte des gesamten Untersuchungskollektives in Abhängigkeit von Alter und BMI

Auch bei den Lipid-Werten fanden sich signifikante Korrelationen im Untersuchungskollektiv, d.h. der Gesamtheit aller Spektren von Patienten und Probanden, in Bezug auf Alter sowie BMI.

Ein höheres Alter korreliert signifikant mit einem höheren Lipid-Wert ($p=0,000$), wie in Grafik 14 zu sehen. Die Streubreite ist hier hoch ($r=0,305$). Ein höheres BMI korreliert signifikant mit einem höheren Lipid-Wert ($p=0,000$), wie Grafik 15 zeigt. Die Streubreite ist ebenso hoch ($r=0,375$).



Grafik 14: Korrelation von Lipid-Werten und Alter (Gesamtheit aller Spektren)



Grafik 15: Korrelation von Lipid-Werten und BMI (Gesamtheit aller Spektren)

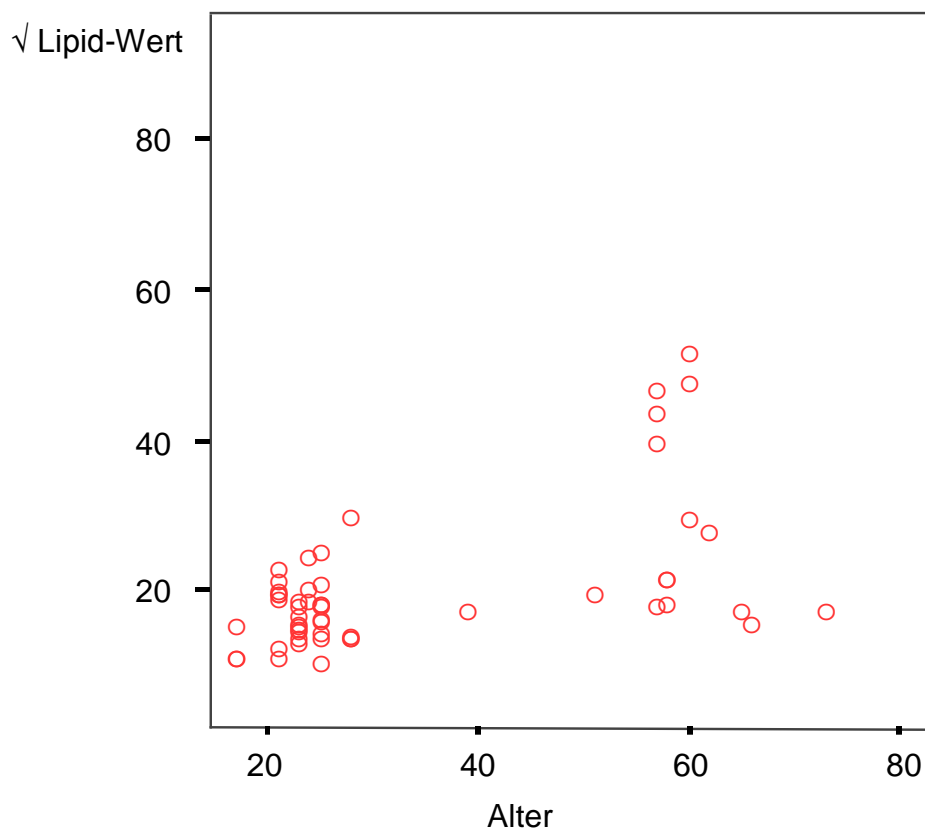
5.4.2.2. Lipid-Werte bei Probanden und NEPP in Abhängigkeit von Alter und BMI

Die Messungen von Lipiden für das normale Leberparenchym in Probanden und das NEPP wurden ebenfalls für die Beurteilung eines möglichen Altersunterschiedes in zwei Gruppen unterteilt, die Ergebnisse für Probanden mit einem Alter von über und unter 40 Jahren enthielten.

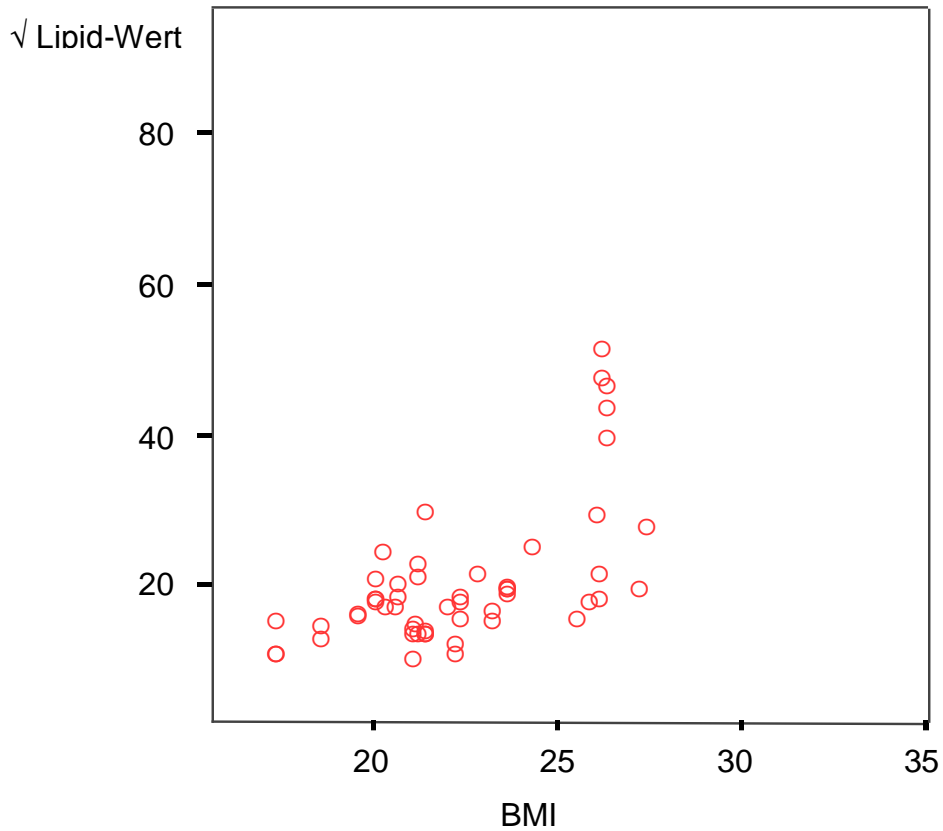
Hierbei korrelierten erhöhte Lipid-Werte signifikant mit einem erhöhten Alter ($p = 0,000$) und einem erhöhten BMI ($p = 0,000$).

In der Untergruppe der Probanden zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Lipid-Wert ($p=0,000$), wie Grafik 16 darstellt. Je älter der Proband war, umso höher war der Lipid-Wert.

Auch zwischen BMI und Lipid-Wert bei den Probanden fand sich eine signifikante Korrelation ($p=0,000$), siehe Grafik 17. Je höher der BMI-Wert des Probanden war, umso höher war der Lipid-Wert.

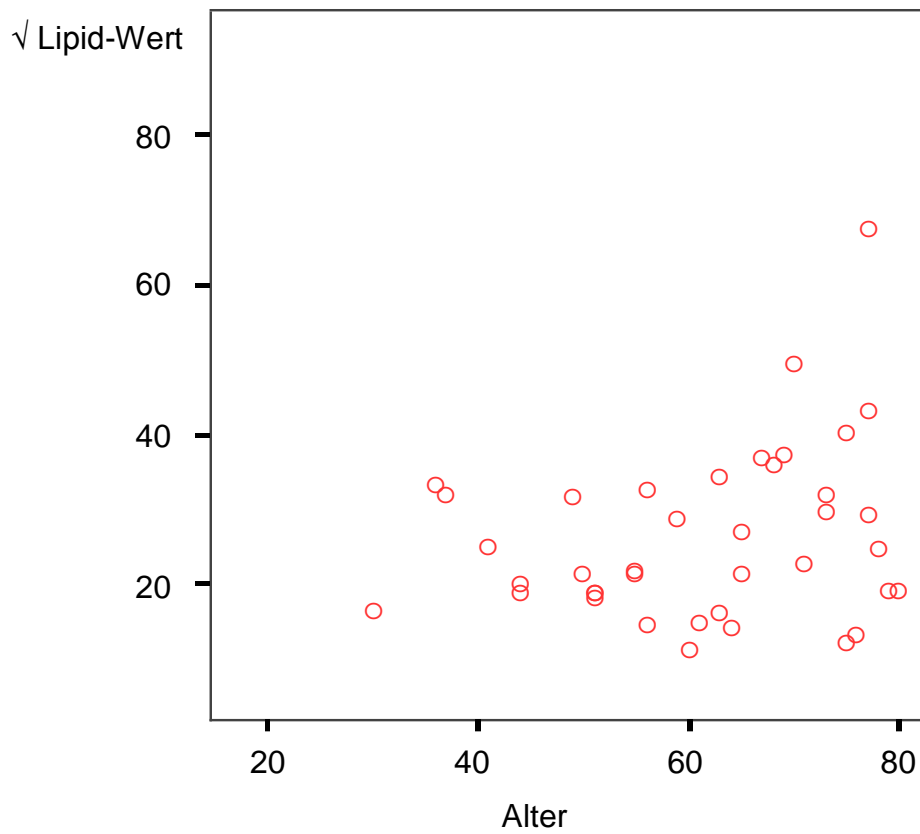


Grafik 16: Korrelation von Lipid-Werten und Alter der Probanden

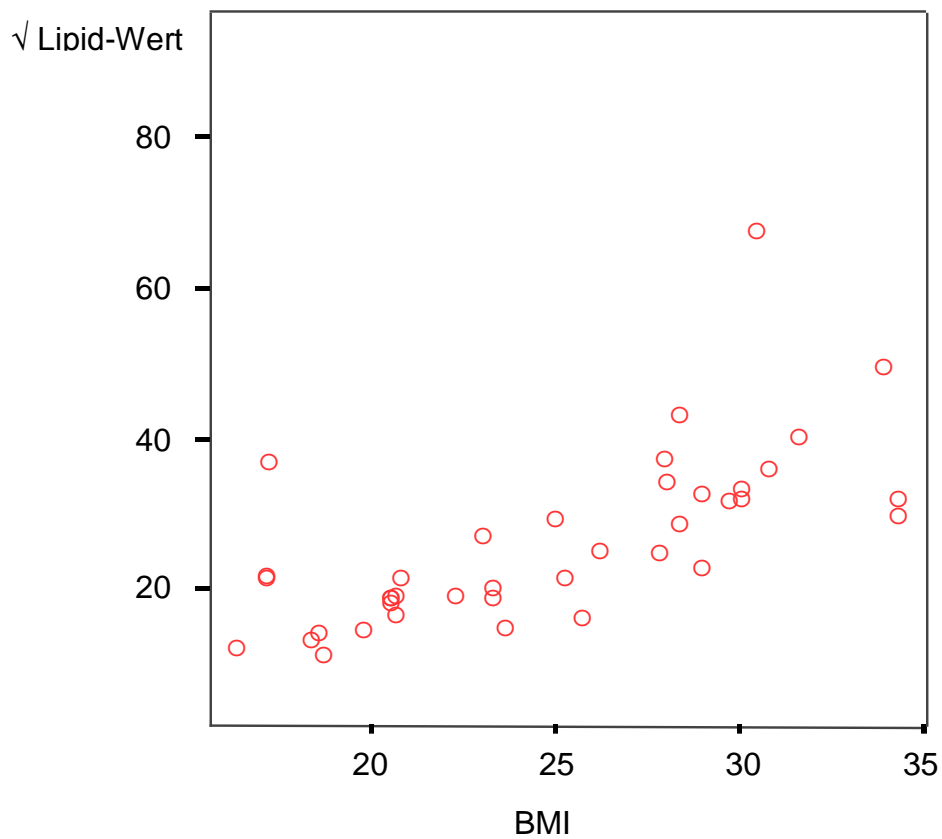


Grafik 17: Korrelation von Lipid-Werten und BMI der Probanden

In der Untergruppe des NEPP konnte die Korrelation zwischen Alter und Lipid-Wert nicht nachgewiesen werden ($p=0,138$), siehe Grafik 18. Allerdings gab es auch in dieser Untergruppe eine signifikante Korrelation ($p=0,000$) zwischen BMI und Lipid-Wert, veranschaulicht in Grafik 19. Je höher der BMI-Wert war, umso höher zeigte sich der Lipid-Wert.



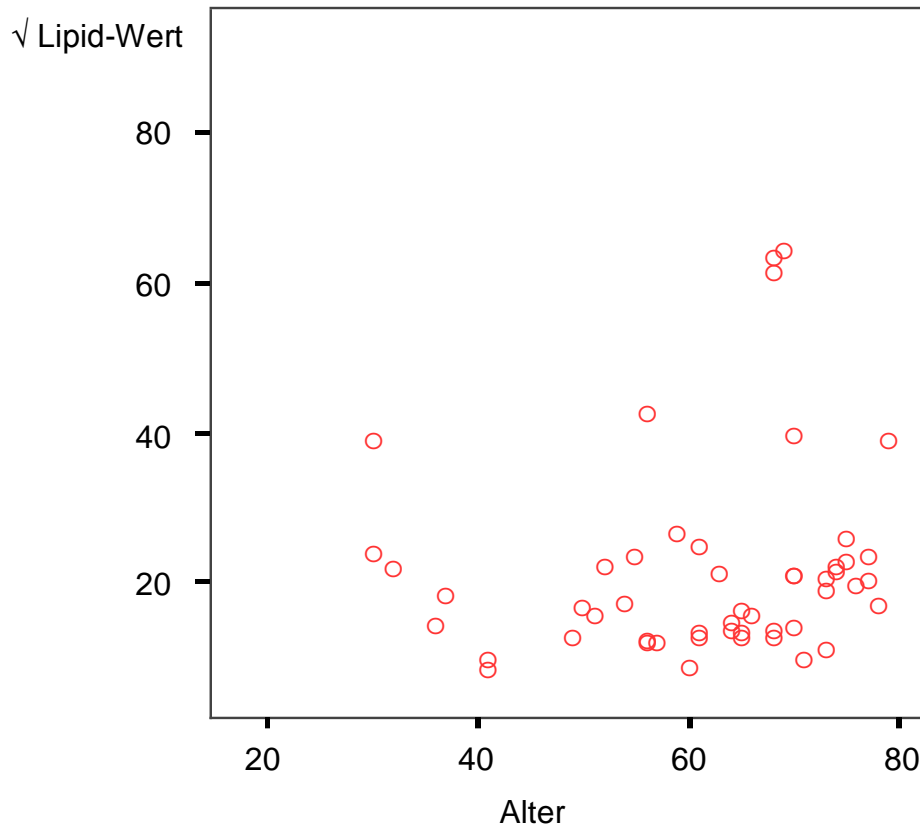
Grafik 18: Korrelation von Lipid-Werten und Alter des NEPP



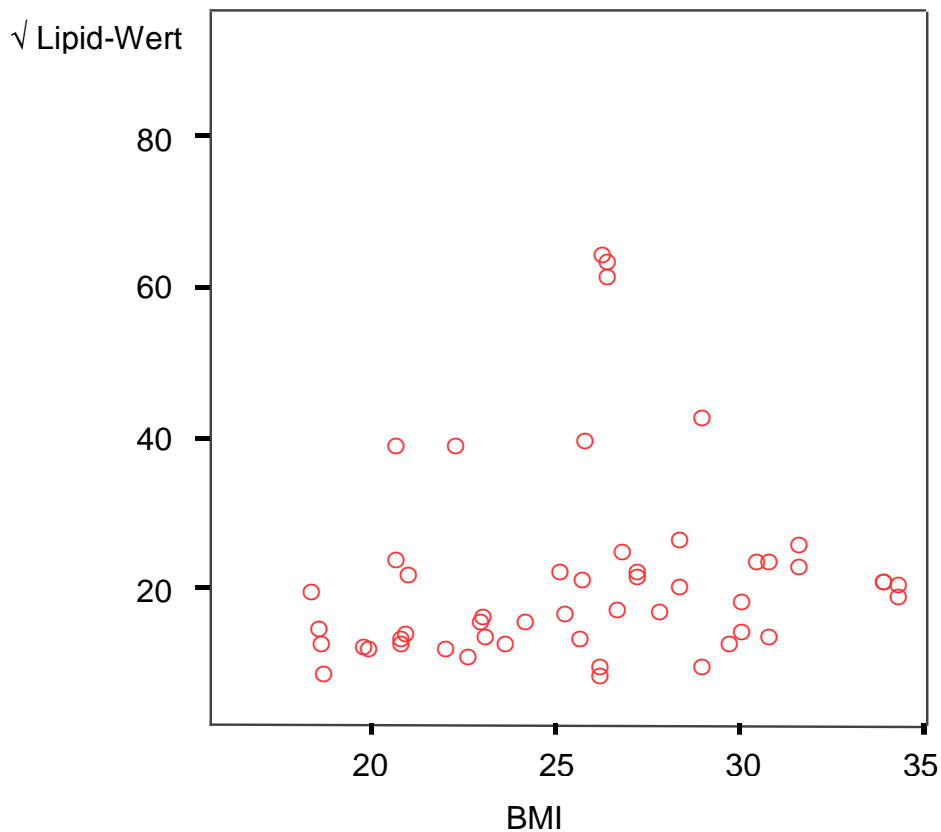
Grafik 19: Korrelation von Lipid-Werten und BMI des NEPP

5.4.2.3. Lipid-Werte in den malignen Läsionen der Patienten in Abhängig von Alter und BMI

Nur bei der Untergruppe der Tumore gab es weder beim Alter ($p = 0,095$), siehe Grafik 20, noch beim BMI ($p = 0,191$), siehe Grafik 21, einen signifikanten Unterschied.



Grafik 20: Korrelation von Lipid-Werten und Alter der Tumore (gesamt)

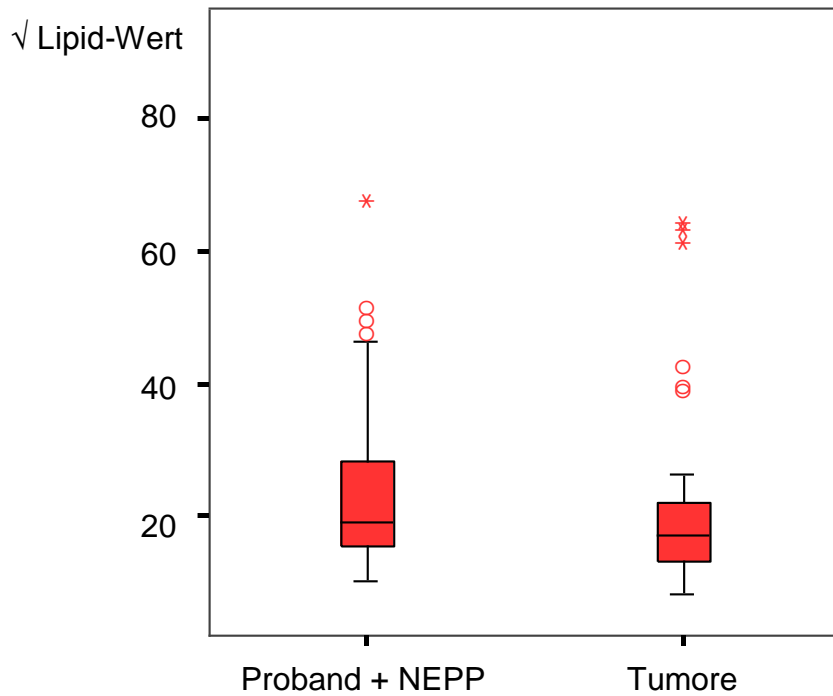


Grafik 21: Korrelation von Lipid-Werten und BMI der Tumore (gesamt)

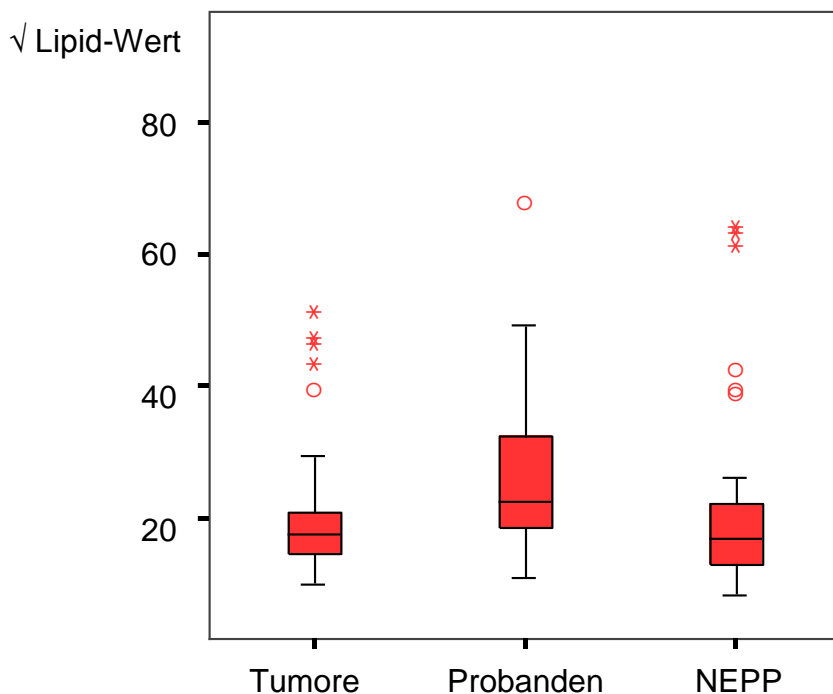
5.4.2.4. Vergleich der Lipid-Werte aller malignen Läsionen mit NEPP und Probanden

Allerdings zeigte sich beim Vergleich der Lipid-Werte aller Tumore mit denen des nicht befallenen Parenchyms von Probanden und NEPP signifikant erhöhte Werte im nicht befallenen Parenchym ($p < 0,0001$), dargestellt in Grafik 22.

Differenziert man das gesunde Parenchym in Probanden und NEPP, ergeben sich signifikant erhöhte Lipid-Werte im Parenchym der NEPP ($p = 0,0001$) im Vergleich zu den Lipid-Werten der Tumore, wie in Grafik 23 abgebildet. Ebenso zeigen sich die Lipid-Werte der Probanden signifikant höher ($p=0,0008$) als die der Tumore, siehe Grafik 23.



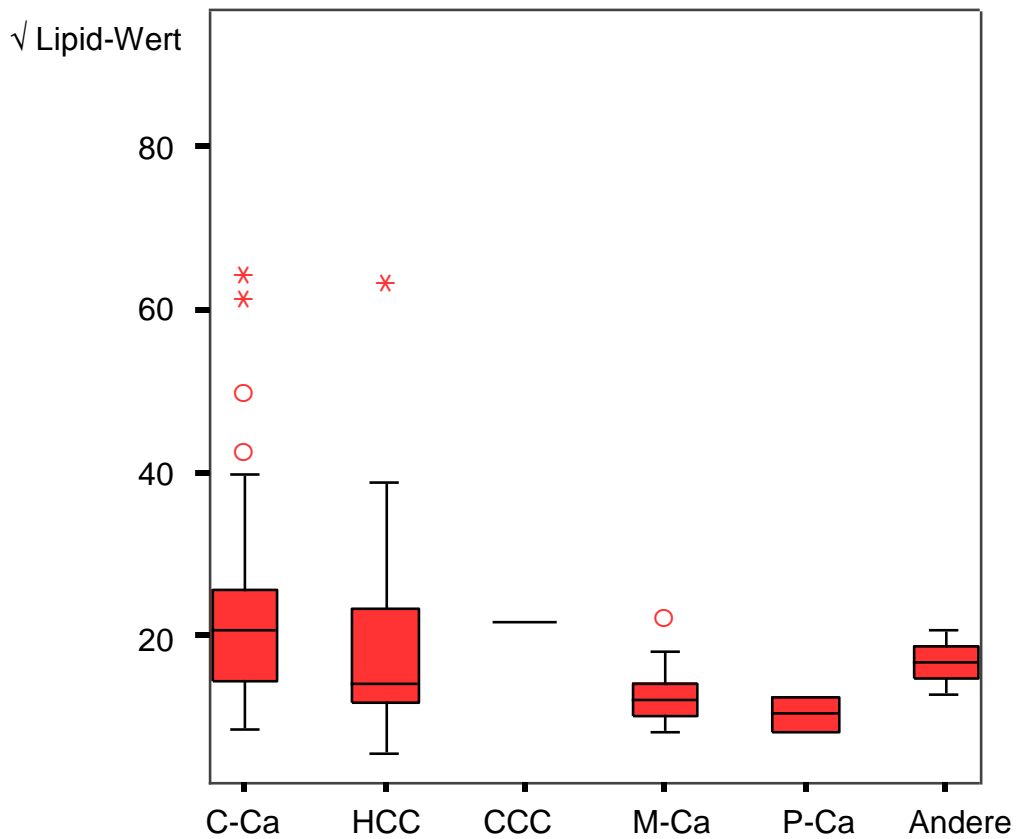
Grafik 22: Vergleich der Lipid-Werte bei den Spektren der Tumoren (gesamt) mit den Lipid-Werten des gesunden Parenchyms bei Probanden und Patienten (NEPP). Im Gegensatz zu den gemischten Modellen werden alle Werte berücksichtigt.



Grafik 23: Vergleich der Lipid-Werte bei den Spektren der Tumoren (gesamt) mit den Lipid-Werten des gesunden Parenchyms der Probanden und des NEPP getrennt. Im Gegensatz zu den gemischten Modellen werden alle Werte berücksichtigt.

5.4.2.5. Lipid-Werte der unterschiedlichen Tumorentitäten

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Lipid-Werten zwischen den verschiedenen Tumorentitäten ($p = 0,9574$), dargestellt in Grafik 24.



Grafik 24: Vergleich der Lipid-Werte zwischen den unterschiedlichen Tumorentitäten, den lebereigenen sowie den Metastasen. Im Gegensatz zu den gemischten Modellen werden alle Werte berücksichtigt.

6. Diskussion

6.1. Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Studienlage

6.1.1. Unterscheidung von Resonanzen im 1 H-MRS-Metabolitenspektrum

Diese Arbeit zeigte, dass vier Resonanzen im 1 H-MRS-Metabolitenspektrum im Leberparenchym in vivo unterschieden werden können. Es lassen sich die Hauptresonanzen zwischen 0,8 und 2,3 ppm den Lipiden, dominiert von der Methylenresonanz bei 1,3 ppm, und bei 3,2 ppm den CCC zuordnen. Dies sahen so auch die Studien von Ouwerkerk et al. und Tarasow et al.^{49, 59}. Insofern gehen wir davon aus, dass unsere Ergebnisse mit Ergebnissen der aktuellen Studienlage vergleichbar sind.

Glykogen und Glukose konnten allerdings nur partiell identifiziert werden. Das Ausmaß, wie ausgeprägt Glykogen nachgewiesen werden kann, unterscheidet sich stark von Studie zu Studie. Tarasow et al. zeigten eine niedrigen aber deutlich nachweisbaren Peak⁴⁹. Ouwerkerk et al. konnten hingegen nur bei 25 von 47 Probanden Glykogen und Glukose eindeutig als Peak abgrenzen⁵⁹.

Dies verwundert vor allem, da Biopsieergebnisse durchaus höhere Glykogenkonzentrationen zeigten⁸⁷.

Dies könnte zum einen am geringen Signal-Rausch-Verhältnis der Metaboliten in vivo liegen, was es schwierig macht, wirkliche Glykogen- und Glukose-Resonanzen vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden⁴⁸. Zusätzlich wäre es auch möglich, dass die Konzentration des Glykogen und der Glucose letztlich doch nicht ausreichend ist, um einen eindeutigen Peak zu erzeugen. Um dies klären zu können sollten Studien, welche Spektroskopie und Biopsie derselben Leber vergleichen, durchgeführt werden.

Auch Threonin, Laktat, Citrat und Alanin konnten nicht gezeigt werden. Zu vermuten ist, dass dies an ihrer niedrigen Konzentration im Lebergewebe und der größeren Bandbreite der In-vivo-Spektroskopie liegt. Im Gegensatz dazu konnten in der Studie von Bell et al. diese Resonanzen unterschieden werden⁵¹. Zu beachten ist dabei aber, dass es sich im Gegensatz zu unserer in vivo Studie um eine in-vitro Studie handelte und ein höheres Magnetfeld von 11,7 Tesla verwendet wurde.

6.1.2. Intraindividuelle Reproduzierbarkeit

Wir konnten eine Reproduzierbarkeit unserer Methode nachweisen. In der Literatur finden sich ebenfalls Studien, die eine gute Reproduzierbarkeit bei wiederholten MR spektroskopischen Messungen zeigten ^{55, 88}. Im Unterschied wählten wir mit der Atemanhaltetechnik eine Methode, um die Genauigkeit noch weiter zu verbessern und gezielt ein festes Volumen auszuwählen.

Die Reproduzierbarkeit in unserer Studie zeigte sich trotz unterschiedlicher Zustände der Probanden (nüchtern/nicht nüchtern). Auch Szczepaniak et al. konnte zeigen, dass sich bei spektroskopischen Messungen insbesondere die Lipid-Wertenicht signifikant durch eine fettreiche Mahlzeit ändern ⁵⁵. Dadurch können wir davon ausgehen dass ein nüchterner Zustand des Patienten für die Messungen nicht notwendig ist.

6.1.3. Gibt es einen Unterschied zwischen Leberparenchym des Probanden und normal erscheinendem Leberparenchym der Patienten?

In Anlehnung an Dagnelie et al. ⁸⁹ gibt es zunehmend Anhaltspunkte dafür, dass maligne Erkrankungen mit tiefgreifenden Veränderungen des Lebermetabolismus vergesellschaftet sind. Deshalb wurden die Ergebnisse der Analyse des Leberparenchyms der Probanden und der des normal erscheinenden Leberparenchyms von Patienten (NEPP) verglichen.

Im Gegensatz zu Dagnelie et al. ⁸⁹ sahen wir keine signifikanten Unterschiede der CCC-Werte zwischen Leberparenchym von Probanden und nicht befallenem Leberparenchym von Patienten mit malignen Erkrankungen in der Spektroskopie. Zu bedenken ist, dass Dagnelie et al. die ³¹P MR Spektroskopie verwendeten. Sie sahen dabei verminderte Phosphomonoester und vermehrte Phosphodiester. Da wir dies in der Protonenspektroskopie, welche in dieser Arbeit verwendet wurde, als einen Wert, den CCC-Wert, sehen, konnten wir solche Unterschiede womöglich nicht nachbilden. Außerdem ist festzustellen, dass Dagnelie et al. den Unterschied erst bei Patienten in einem sehr fortgeschrittenen Tumorstadium mit bereits erfolgtem Gewichtsverlust zeigten. Unser Patientenkollektiv befand sich noch nicht in einem vergleichbaren Stadium.

Allerdings sahen wir im NEPP höhere Lipid-Werte als im Lebergewebe der Probanden. Diese Unterschiede führten wir bei positiver Korrelation zwischen Lipid-Wert und Alter sowie zwischen Lipid-Wert und BMI auf die unterschiedliche Alters- und BMI-Verteilung der beiden Gruppen zurück. Insgesamt war das Patientenkollektiv älter und hatte einen höheren BMI, was die höheren Lipid-Werte erklärt. Eine positive Korrelation zwischen dem Lipidgehalt der Leber und dem BMI zeigten auch Tarasow et al. ⁴⁹.

Insgesamt bleibt zu postulieren, dass sich nicht betroffenes Lebergewebe eines Tumorpatienten zunächst nicht von Lebergewebe der Probanden unterscheidet.

Wir entschieden uns, zur Akquisition einer höheren Spektrenanzahl beide Gruppen auf Grund der fehlenden Unterschiede als eine Gruppe auszuwerten. Da dies zu Fehlern führen könnte, falls es doch einen Unterschied zwischen beiden Gruppen gibt, führten wir zur Sicherheit daher immer Vergleiche zwischen dem Tumorgewebe und den Probanden und dann erneut zwischen dem Tumorgewebe und der Gemeinschaftsgruppe aus Probanden und normal erscheinendem Leberparenchym durch.

Auch wenn kein Unterschied bei den CCC- und Lipid-Werten besteht, wäre dies trotzdem bei anderen Werten (z.B. Glykogen) möglich. Dies wurde in dieser Arbeit nicht weiter untersucht und müsste in weiterführenden Studien geklärt werden, die sich auf die Spektrendarstellung im Glykogen-Bereich fokussieren müssten.

Außerdem könnte auch eine zu geringe Fallzahl dazu führen, dass wir Unterschiede nicht erkannten.

6.1.4. Gibt es einen Unterschied bei den CCC-Werten zwischen Tumorgewebe und normalem Leberparenchym?

Obwohl Pilotstudien der Leberspektroskopie in vivo im Vergleich von nicht-befallenem Lebergewebe und benignen Tumoren erhöhte CCC-Resonanzen bei Lebermetastasen rektaler Karzinome beschrieben ⁵⁷⁻⁵⁹, zeigten die Tumorspektren in unserer kontrollierten Studie keinen signifikanten Anstieg des CCC. Im Gegenteil, signifikant höhere Werte fanden sich im nicht befallenen Leberparenchym im Vergleich zum Tumorgewebe (Grafik 11).

Damit zeigen sich unsere Ergebnisse völlig gegensätzlich zu den Ergebnissen der Pilotstudien. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Protonenspektroskopie im Gegensatz zur ³¹P-Spektroskopie keine separate Messung von

Phosphomonoestern erlaubt. So werden in einem typischen ³¹P-Spektrum von normalem Lebergewebe niedrige Konzentrationen von Phosphomonoestern (PME) sowie hohe Konzentrationen von Phosphodiestern (PDE) beobachtet, während im Tumorgewebe die PME-Werte steigen und die PDEs fallen ⁴⁹.

Die Resonanz bei 3,2 ppm bei 3.0 Tesla repräsentiert die Gesamtkonzentration von Cholin, PDEs und PMEs. Diese drei Resonanzen liegen nur 0,02 ppm auseinander, was bei 3.0 Tesla 2,5 Hz entspricht. Um diese Resonanzen aufzulösen, müsste die Linienbreite signifikant schmaler als der Resonanzabstand sein; jedoch ist es nicht möglich, in vivo bei 3 Tesla ein lokal homogenes Feld mit einer maximalen Varianz von 2 Hz oder besser zu erreichen. Deswegen werden bei 3.0 Tesla im ¹H-Protonenspektrum diese drei Resonanzen als eine gemeinsame CCC-Resonanz, dominiert von Glycerophosphocholin, einem Phosphodiester, dargestellt ⁴⁹. Auf Grund der vermuteten Dominanz der Phosphodiester in unseren gemessenen CCC-Werten könnte der Anstieg der Phosphomonoester im Tumorgewebe weniger zum Tragen kommen als der Abfall der Phosphodiester und so könnte es zu insgesamt niedrigeren CCC-Werten beim Tumorgewebe kommen. Eine genauere Aufschlüsselung der CCC-Werte dieser Studie sollte mittels weiterer Studien mit ³¹P-Spektroskopie überprüft werden.

Zum anderen sind Veränderungen der CCC-Metabolitenkonzentration auch in degenerativen Erkrankungen und benignen Läsionen der Leber vorhanden ^{49, 76}.

Es sollte auch erwähnt werden, dass wir auf Grund der relativen Voxelgröße einen Partialvolumeneffekt mit nekrotischen Anteilen der Tumoraläsionen nicht vollständig ausschließen können. Diese nekrotischen Anteile können sich im MR-Spektrum von den vitalen Tumoranteilen in ihren Metabolitenveränderungen unterscheiden.

Da die nekrotischen Tumoranteile relativ metabolitenarm sind, würde der Partialvolumeneffekt einem Verdünnungseffekt gleichkommen und für sich genommen deutliche Veränderungen in anderen gemessenen Tumorarealen mit hohem Zellumbau im Spektrum künstlich erniedrigen. Daher ist für nachfolgende Untersuchungen eine genauere Betrachtung der Tumorerogenität zur Klärung dieses möglichen Fehlers notwendig.

6.1.5. Gibt es einen Unterschied bei den Lipid-Werten zwischen Tumorgewebe und normalem Leberparenchym?

Diese Studie zeigte erhöhte Lipid-Werte beim normalen Leberparenchym im Vergleich zum Tumorgewebe. Interessanterweise zeigte sich dies nach Differenzierung des normalen Leberparenchyms in NEPP und Probanden nur noch beim Vergleich zum NEPP. Im Gegensatz dazu wies Calvisi et al. nach, dass eine vermehrte Lipogenese in den Tumorzellen stattfindet ⁹⁰. Allerdings konnte dies nur durch vermehrte Ansammlung von Enzymen der Lipogenese nachgewiesen werden. Lichtmikroskopisch ergab sich aber keine Lipidakkumulation. Generell erscheint ein hoher Lipidbedarf bei Tumorzellen notwendig, insbesondere für den gesteigerten Membranaufbau ⁹¹⁻⁹³. Insofern ist zu vermuten, dass sich die vermehrte Lipogenese nicht in einer histologisch und damit spektroskopisch nachweisbaren Lipiddepotbildung auswirkt. Dies wäre kongruent zu dem Ergebnis der Studie, dass sich die Lipid-Werte der Probanden und der Tumore nicht unterscheiden. Auf Grund des erhöhten Alters, sowie der höheren BMI – Werte bei der Gruppe der Patienten, gehen wir davon aus, dass auch eine erhöhte Lipidspeicherung in den nicht befallenen Leberzellen vorliegt. Da dies nicht für die Tumorzellen auf Grund ihres eigenen Tumorstoffwechsels gilt, ist der ermittelte Unterschied zwischen NEPP und Tumorgewebe darauf zurückzuführen.

6.1.6. Gibt es unterschiedliche CCC-Werte und Lipid-Werte bei den unterschiedlichen Tumorentitäten?

Die Arbeit zeigte keinen signifikanten Unterschied bei den CCC-Werten und Lipid-Werten der unterschiedlichen Tumorentitäten. Der Vergleich mit anderen Studien zeigt sich erschwert, da die Studienlage diesbezüglich sehr begrenzt ist. Insofern ist es wichtig, auf diesem Gebiet noch weitere Studien durchzuführen. Problematisch bei der vorliegenden Studie ist, dass allein 51% der Tumore Metastasen eines Kolonkarzinoms waren. Damit ist keine gleichmäßige Verteilung der Tumorentitäten gegeben. Gerade von den anderen Tumoren ist die Anzahl zu gering um einen Unterschied zwischen den Tumorentitäten feststellen zu können. Um dies endgültig nachzuweisen, müssten nachfolgende Studien mit annähernd vergleichbarer Anzahl der verschiedenen Tumorentitäten durchgeführt werden.

6.1.7. Gibt es eine Korrelation der CCC-Werte und Lipid-Werte zum Alter und BMI?

Bei höherem Alter und höherem BMI sahen wir bei der Gesamtgruppe des normalen Leberparenchyms (Proband und NEPP) signifikant niedrigere CCC-Werte. Diese Korrelation konnten auch schon Xu et.al. erkennen ⁹⁴. Sie begründeten die Korrelation mit einem verminderten Zellumsatz in der Leber bei älteren und übergewichtigen Probanden. Reduzierte Zellreproduktion könnte mit dem klinischen Bild einer Steatosis hepatis und später einer Leberzirrhose einhergehen. Dies wäre durch zukünftige Studien, welche die spektroskopische Messung der CCC-Werte mit histologischen Befunden vergleichen, zu klären. Allerdings konnten Xu et al. nicht ausschließen dass durch ein großes Lipidsignal das Cholinsignal überdeckt wird und dies im Spektrum damit falsch niedrig gemessen wird.

Die einzelnen Untergruppen (Proband und NEPP) zeigten keine Korrelationen der CCC-Werte zu Alter oder BMI. Wir gehen davon aus, dass die Anzahl der Spektren der einzelnen Untergruppen zu gering war, um den Unterschied zu zeigen.

Unter den Tumor-Spektren sahen wir nur eine Korrelation zwischen dem BMI und den CCC-Werten, aber nicht zwischen dem Alter und den CCC-Werten. Je höher der BMI war, umso niedriger der CCC-Wert. Die Gruppe der Tumorpatienten zeichnete sich insbesondere dadurch aus, dass der Anteil der untergewichtigen Personen deutlich höher war, als bei der Vergleichsgruppe (Probanden). Auch bei einem höheren Alter können wir hier also nicht von einem automatisch höheren BMI ausgehen, wie dies in der Vergleichsgruppe erscheint. Dies führt letztendlich zur fehlenden Korrelation Alter und CCC-Wert, wobei aber die Korrelation BMI und CCC-Wert erhalten bleibt. Zu postulieren ist, dass der CCC-Wert somit weniger vom Alter abhängt, sondern vom BMI und der damit einhergehenden Leberzellverfettung. Somit würde es sich bei der Korrelation Alter und CCC bei der Gruppe NEPP und Probanden um einen BIAS handeln.

Höheres Alter und höherer BMI zeigte signifikant erhöhte Lipid-Werte. Dies zeigte sich in der Gesamtgruppe, aber auch in der Gruppe des normalen Leberparenchyms (Proband und NEPP). Bei den NEPP sah man nur eine positive Korrelation zwischen BMI und den Lipid-Werten. Bei der Tumorgruppe konnten keine Korrelationen festgestellt werden. Diese Ergebnisse untermauern, die oben geäußerten Schlussfolgerungen. Letztendlich zeigen die erhöhten Lipid-Werte bei höherem BMI

und höherem Alter die erhöhte Leberzellverfettung an, was ebenso Auswirkungen auf die CCC-Werte hat. Wie bereits oben geschildert gehen wir bei Korrelationen mit dem Alter von einem BIAS mit dem gleichzeitig erhöhten BMI aus.

Die Tumorgruppe zeigt hier keine Korrelationen. Der Lipidstoffwechsel der Tumorzelle erscheint insofern unabhängig von Alter oder BMI. Wie bereits in Kapitel 6.1.5. erläutert, sahen wir auch insgesamt keine erhöhten Lipid-Werte und führten dies auf eine fehlende Fetteinlagerung in Form von Fettröpfchen in den Tumorzellen zurück.

Letztendlich ist zu schlussfolgern, dass die Lipid-Werte generell eine Leberverfettung anzeigen. Dies kann natürlich nicht im Tumorgewebe reproduziert werden, welches außerhalb des Alterungsprozesses und Verfettungsprozesses des normalen Lebergewebes besteht.

6.2. Diskussion der Methodik

6.2.1. Studienpopulation

Generell gilt, je größer eine Studienpopulation umso valider ist das statistische Ergebnis. Aufgrund der hohen Variabilität war es im Falle dieser Arbeit besonders entscheidend, eine hohe Anzahl von Patienten und Probanden zu akquirieren. Letztendlich konnten wir 172 Spektren einschließen. In anderen Studien zur Spektroskopie wurden bis zu 75 Spektren eingeschlossen ^(49, 59, 68, 72, 88, 94-96). Dies zeigt, dass ein Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen Studienergebnissen möglich ist. Allerdings könnte es gerade bei der hohen Variabilität trotzdem sein, dass wir Unterschiede auf Grund einer zu kleinen Studienpopulation nicht sahen.

Problematisch ist, dass in dieser Arbeit kein ausgeglichenes Verhältnis bzgl. Alter der Probanden und Patienten erreicht werden konnte. Das mediane Alter der Probanden war 22 Jahre unter dem medianen Alter der Patienten. So könnten bestimmte Ergebnisse lediglich auf Grund des Altersunterschiedes entstanden sein. Um dies zukünftig zu unterscheiden wäre ein „Matching“ von Probanden und Patienten in nachfolgenden Studien notwendig.

Trotzdem sind die Ergebnisse dieser Studien mit anderen vergleichbar, da auch dort kein völliges Übereinstimmen zwischen Probanden und Patientengruppen erreicht werden konnte ^{49, 59, 68, 72, 88, 94-96}.

6.2.2. Lokalisation des Voxel in der Tumorläsion

Problematisch könnte sein, dass das Voxel nicht sicher oder nur teilweise in der Tumorläsion platziert wird. Daher entschieden wir uns, nur Patienten mit einer progressiven fortgeschrittenen Erkrankung wie hochgradigen Karzinomen und Läsionen mit mehr als 3 cm Durchmesser einzuschließen. Dadurch wurden eine fehlerhafte Erfassung der Läsion durch das Voxel sowie unklare Fälle vermieden.

6.2.3. Reduktion der Artefakte

Nach wie vor beruht der diagnostische Wert der abdominalen MRS auf einer ausreichenden technischen Vorbereitung.

Atmung und pulsatorische Bewegung, hauptsächlich durch den Herzschlag verursacht, führen zu Phasen- und Frequenzverschiebungen, was in den Spektren zu einer Verbreiterung der Resonanzen führt, und zu einer Kontamination der Voxel, die möglicherweise in den Spektren erkennbar ist. Dies konnten auch Katz-Brull et al. beobachten ⁷⁸.

Um diese Bewegungsartefakte zu reduzieren, wurden in anderen Studien Aufnahmetechniken mit angehaltener Atmung erfolgreich verwendet ^{61, 71, 72}. Daher wurde in dieser Studie auch eine zu anderen Protokollen für Leberbildgebung vergleichbare Atemanhaltetechnik für die Aufnahme der Spektren verwendet, um die Qualität der Spektren zu erhöhen und konstant zu halten. Insofern erscheinen die Ergebnisse dieser Arbeit vergleichbar mit Ergebnissen anderer Studien, welche ebenso Spektren mit Hilfe einer Atemanhaltetechnik gewannen. Die meisten Abschnitte oder Parameter der Untersuchungssequenz genügen Erfordernissen auf der einen Seite, beinhalten aber auch Limitationen an anderer Stelle. Der Phasenwechsel ist als Technik für die Reduktion von Artefakten, die durch Wirbelströme verursacht werden, bekannt, aber die verbliebenen Bewegungsartefakte können die Mittelungen über mehrere Zyklen beeinträchtigen. Deshalb wurde ein Phasenwechsel nur über zwei Zyklen gewählt, um eine höhere zeitliche Auflösung der Rohdaten für die weitere Nachverarbeitung zu behalten.

Ogleich das Untersuchungsprotokoll mit der vorhandenen klinischen Spektroskopie-Software so gut wie möglich optimiert wurde, blieb die Aufnahmetechnik sehr langwierig.

6.2.4. Wasserunterdrückung

Des Weiteren war eine Wasserunterdrückung notwendig, da die Leber zu etwa 75% aus Wasser besteht ⁹⁷. Die Konzentration der anderen mit der MRS nachweisbaren Moleküle ist mindestens um den Faktor 10^4 geringer ⁹⁸.

Ein in der Regel eingesetztes Verfahren ist die CHESS, welches in dieser Studie auch genutzt wurde ^{42, 98-100}. Hierbei werden die Wasserprotonen vor der Spektroskopiesequenz durch frequenzselektive Pulse ($>90^\circ$) angeregt und anschließend durch Gradienten dephasiert. Die Wasserunterdrückung ist optimal, wenn die Wassermagnetisierung bei der Spektroskopie den Nullpunkt durchläuft ⁹⁹.

Die Effektivität hängt u.a. von der Homogenität des Magnetfeldes und der Bandbreite der Unterdrückungspulse ab ⁹⁹. Bei inhomogenem Magnetfeld erfolgt ggf. keine optimale Wasserunterdrückung, was zu einer Verfälschung der einzelnen Peaks der Metaboliten führen kann. Ein inhomogenes Magnetfeld könnte in dieser Arbeit durch eine Verwechslung zwischen Wasser und Lipiden bei der Justierung der Sendefrequenz verursacht werden. Um dies möglichst zu vermeiden wurde das Wassersignal manuell bestimmt, daher gehen wir nicht von relevanten Fehlmessungen durch ungenaue Wasserunterdrückung aus. Auch durch Atmung des Patienten während der Optimierung der lokalen Feldhomogenität hätte es hier zu einem inhomogenen Magnetfeld, und damit zu einer verfälschten Wasserunterdrückung kommen können. Dies vermieden wir, wie unter Kapitel 6.2.3. geschildert, durch Atemanhaltetechniken.

6.2.5. Qualität der Spektren

Die Qualität des Spektrums, von der die Messgenauigkeit der Metaboliten abhängt, wird durch die spektrale Auflösung, das Signal-Rausch-Verhältnis und die Wasserunterdrückung bestimmt ^{43, 44}.

Letztendlich konnten wir in unserer Studie durch die Wahl des 3 Tesla MRT zwar ein verbessertes SNR erreichen, allerdings kann diese höhere Magnetfeldstärke auch zu einem stärker inhomogenen Magnetfeld geführt haben, wodurch sich die Qualität des Spektrums verschlechtert haben könnte ^{44, 46}. Um dies zu vermeiden, wurden in dieser Arbeit nur Spektren mit einem Peak mit einer Standardabweichung unter 20% eingeschlossen, wie in Kapitel 4.6. geschildert.

Zusätzlich entschieden wir uns für eine vergleichsweise lange Messzeit (4 Minuten und 28 Sekunden). Dadurch konnten wir ebenso ein höheres SNR erreichen. Allerdings muss bedacht werden, dass eine relativ lange Messzeit im klinischen Alltag besonders bei schwer erkrankten Patienten unter Umständen nicht praktikabel sein könnte.

6.2.6. Verwendung der Ganzkörperspule

Während der gesamten Studie wurde die Ganzkörperspule für die Ausstrahlung und den Empfang der Radiofrequenzsignale verwendet, da zur Zeit der Studie keine Oberflächenspulen für den 3 Tesla Scanner zur Verfügung standen. Von Vorteil ist jedoch, dass die Nutzung der Ganzkörperspule ein relativ homogenes B1-Feld liefert, was den Vergleich der Daten erleichtert.

Darüber hinaus ist die Vorbereitung einfacher und schneller, da keine Oberflächenspule angelegt werden muss. Die Untersuchung wird somit von den Patienten gut toleriert.

Andererseits ist ein größtmögliches Signal-Rausch-Verhältnis für die MR Spektroskopie wünschenswert und Mehrkanalspulen erscheinen vielversprechend, wie exemplarisch mit einer 32 Kanal-Spule gezeigt wurde ⁷³. In dieser „einleitenden“ Studie konnte im Vergleich zu den Ganzkörperspulen ein signifikant höheres SNR erreicht werden, so dass Spektren, aufgenommen in einer Atempause, eine hohe Qualität zeigten, was die Praktikabilität im klinischen Einsatz deutlich verbessern könnte. Diese Hardware stand uns zu Beginn der Studie nicht zur Verfügung, so dass das SNR durch eine Erhöhung der Signalmittelungen verstärkt werden musste.

6.2.7. Quantifizierung der Metabolitenkonzentrationen

Die Hauptschwierigkeit ist aber die absolute Quantifizierung der Metabolitenkonzentrationen. Üblicherweise werden diese entweder als Verhältnis oder als pseudo-absolute Konzentrationen ausgedrückt, wobei eine Referenz im Sinne von bekannten Konzentrationen als Vergleich benutzt wird ¹⁰¹. Es existieren unterschiedliche Techniken zur Ermittlung der bekannten Konzentrationen für die Referenz. Vor allem zu unterscheiden sind interne und externe Messungen. Bei der externen Messung wird ein Spektrum von einem Phantom mit bekannter Konzentration ermittelt. Dabei ist zu beachten dass die gleichen Messparameter und die gleiche Voxelgröße wie in den darauffolgenden Messungen verwendet werden ⁴⁸.

Problematisch dabei ist, dass dabei an einem anderen Ort innerhalb der Spulengeometrie gemessen wird, als dann in den eigentlichen Messungen. Außerdem kommt es bei der externen Messung zu Feldinhomogenitäten und dielektrischen Resonanzeffekten, die zu Messungenauigkeiten führen können ¹⁰².

Ein anderer Ansatz ist die Verwendung eines internen Standards. In der Hirn-Spektroskopie dient das Gesamt-Kreatinin-Signal als interne Referenz. H1-Protonenspektren von Lebergewebe zeigen kein Metabolitensignal mit konstanten Konzentrationen, welches als Referenz verwendet werden könnte. Die Lipid- und CCC-Konzentrationen, zum Beispiel, zeigen eine große Variabilität, abhängig vom Alter, der Ernährungsweise, der körperlichen Verfassung und anderen erkrankungsbezogenen Einflussfaktoren ⁴². Nach dem Ausschluss aller anderen Möglichkeiten verblieb die Verwendung des nichtunterdrückten Wassersignals als interner Standard.

Vorteilhaft bei einer internen Referenzmessung ist, dass dies innerhalb der eigentlichen Messung geschieht, also keine zusätzliche Messung wie bei der externen Messung notwendig ist und sich dadurch die Untersuchungszeit deutlich verkürzt, was für eine Anwendung im klinischen Bereich spricht. Allerdings könnte es durch unterschiedliche Erkrankungen der Leber auch zu unterschiedlichen Wasserkonzentrationen kommen. Lie et al. berichteten von bis zu 1,8fachen Unterschieden in der Wasserkonzentration innerhalb der Leber ¹⁰¹. Trotzdem entschieden wir uns für die interne Referenzmessung, da wir weniger Nachteile, bzw. weniger Messungenauigkeiten im Vergleich zur externen Referenzmessung erwarteten.

6.3. Konsequenzen der Arbeit für aktuelle Forschungsschwerpunkte und den klinischen Einsatz

Diese Studie zeigt, dass die abdominelle 1H-Protonenspektroskopie bei 3.0 Tesla durchführbar ist. Für den klinischen Einsatz sollten allerdings die Untersuchungszeit und die Bewegungsartefakte weiter reduziert werden, da auch die Untersuchung von klinisch instabilen Patienten bedacht werden muss, bei denen sich komplizierte Atemanhaltetechniken nicht durchführen lassen.

In dieser Studie wurde eine Ganzkörperspule eingesetzt, wie bereits unter Punkt 6.2.7. diskutiert. In Zukunft sollten Studien mit Multikanalspulen durchgeführt werden

um deren Einsatz zu überprüfen, da sie ein höheres SNR bieten und die Untersuchungszeit verkürzen könnten¹⁰³.

Auf Grund der Ergebnisse dieser Arbeit erscheint der Einsatz der Magnetresonanzspektroskopie als Diagnostikum beim Erkennen und Zuordnen von Raumforderungen in der Leber nicht möglich. Eine signifikante Erhöhung der CCC-Werte als Ausdruck einer Tumorerkrankung konnte nicht nachgewiesen werden.

Diese Studie untersuchte allerdings keine Werte im Verlauf einer Tumorerkrankung bzw. unter Therapie. Möglicherweise könnte man hier die Magnetresonanzspektroskopie als nicht invasives Verfahren anwenden. Hier müssen weitere Studien, welche sich mit den Metabolitenkonzentrationen als Verlaufsmarker einer Tumorerkrankung beschäftigen, folgen.

Des Weiteren sollte der Einsatz der spektroskopischen Messung der CCC-Werte bei nicht malignen Erkrankungen untersucht werden, so z.B. bei Steatosis hepatis, chronischer Pankreatitis oder chronischer Niereninsuffizienz.

Ebenso zeigen die Ergebnisse bezüglich der Lipide in dieser Studie, dass ein Einsatz im Rahmen anderer nicht maligner Lebererkrankungen möglich wäre. Bereits andere Studien zeigten einen sicheren Nachweis von Lipiden und deren prozentualem Anteil in der Leber durch spektroskopische Verfahren^{96, 104}. Im Gegensatz dazu ist eine sichere sonographische Diagnose einer Fettleber nicht immer möglich¹⁰⁵. Zusätzlich sinkt die Sensitivität der sonographischen Diagnosestellung einer Fettleber bei steigendem BMI (Sensitivität von 39% bei Personen mit einem BMI > 35)¹⁰⁵. Eine Unterschätzung des Befundes einer Fettleber kann zu fehlenden Präventions- und Therapiemaßnahmen führen. Ein Fortschreiten der Erkrankung bis zur irreversiblen Leberfunktionseinschränkung ist dadurch möglich. Die Spektroskopie könnte hier helfen die Fettleber unter Umständen früher und sicherer zu diagnostizieren. Auch könnte eine genauere Verlaufsbeurteilung einer Steatosis hepatis durch die Spektroskopie in der sekundären Prävention den Patienten eher zur Umstellung seiner Lebensgewohnheiten motivieren, indem sie ihm Erfolg und Misserfolg direkt vor Augen führt.

Insgesamt bietet die Spektroskopie die Möglichkeit, bei unterschiedlichsten Erkrankungen an unterschiedlichsten Organen eine nichtinvasive Diagnostik durchzuführen. Der Einsatzbereich sollte möglichst in zahlreichen Gebieten überprüft

werden, da sich hier ein Verfahren mit sehr hoher Patientensicherheit und damit Patientencompliance etablieren könnte.

7. Zusammenfassung

Vor allem in der Bildgebung des Neurokraniums und der Prostata dient die Protonen-MR-Spektroskopie (MRS) als ergänzende Methode zur verbesserten Detektion und Differentialdiagnose zwischen malignen Tumoren und benignen Entitäten.

In dieser Arbeit sollte die Möglichkeit einer Unterscheidung von gesundem Leberparenchym gegenüber malignen Leberläsionen mittels Einzelvolumenspektroskopie bei 3.0 Tesla anhand der unterschiedlichen Metabolitenkonzentrationen von Lipiden und Cholin enthaltenden Verbindungen (CCC) untersucht werden. Insgesamt wurden 172 Einzelvolumenspektren der Leber von Tumorpatienten und gesunden Probanden bei 3 Tesla mit der Körperoberflächen-Sende- und Empfangsspule aufgenommen.

Wir fanden eine Korrelation zwischen CCC-Wert und BMI sowohl im gesunden Lebergewebe ($p = 0,024$) als auch beim Tumorgewebe ($p = 0,019$). Es zeigte sich ebenso eine Korrelation zwischen Lipid-Werten und BMI beim gesunden Lebergewebe ($p = 0,000$), nicht aber beim Tumorgewebe ($p = 0,191$). Im gesunden Lebergewebe zeigten sich signifikant höhere CCC- Werte als im Tumorgewebe ($p < 0,0001$). Das nicht befallene Lebergewebe der Patienten zeigte die höchsten Lipid-Werte ($p = 0,0001$). Signifikante Unterschiede der CCC- und Lipid-Werte zwischen den einzelnen Tumorentitäten ($p = 0,4428$ für die CCC-Werte und $p = 0,9574$ für die Lipid-Werte) konnten nicht festgestellt werden.

Die erhöhten CCC-Werte im gesunden Lebergewebe führten wir auf höheren Stoffwechselumsatz der jüngeren Probandengruppe, Partialvolumeneffekte bei nekrotischen Tumoranteilen und überproportionalem Phosphodiesterabfall im Tumorgewebe zurück. Die Unterschiede der Lipid-Werte sind als Ausdruck der unterschiedlichen BMI-Verteilung zwischen Probanden und Patientengruppe zu interpretieren.

Diese Arbeit zeigt keine signifikanten Unterschiede an CCC- und Lipid-Werten zwischen malignen Lebertumoren und gesundem Leberparenchym, welche zur Detektion und Differentialdiagnose eines malignen Lebertumors beitragen könnten. Allerdings zeigten sich Korrelationen zwischen Lipid-Werten und BMI, so dass eine Anwendung der MR-Spektroskopie bei Diagnose und Verlaufsbeurteilung der Steatosis hepatis vielversprechend erscheint.

8. Literaturverzeichnis

1. Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization Classification of Tumours - Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2000.
2. Baroud S, Bastati N, Prosch H, Schima W, Ba-Ssalamah A. Benign focal hepatic lesions. *Radiologe* 2011;51(8):688-96.
3. Gaines PA, Sampson MA. The prevalence and characterization of simple hepatic cysts by ultrasound examination. *Br J Radiol* 1989;62(736):335-7.
4. Caremani M, Vincenti A, Benci A, Sassoli S, Tacconi D. Ecographic epidemiology of non-parasitic hepatic cysts. *J Clin Ultrasound* 1993;21(2):115-8.
5. Boozari B, Lotz J, Galanski M, Gebel M. Diagnostic imaging of liver tumours. Current status. *Internist (Berl)* 2007;48(1):8, 10-2, 4-6, 8-20.
6. Silva AC, Evans JM, McCullough AE, Jatoi MA, Vargas HE, Hara AK. MR imaging of hypervascular liver masses: a review of current techniques. *Radiographics* 2009;29(2):385-402.
7. Biecker E, Fischer HP, Strunk H, Sauerbruch T. Benign hepatic tumours. *Z Gastroenterol* 2003;41(2):191-200.
8. Kasper HU, Drebber U, Dries V, Dienes HP. Liver metastases: incidence and histogenesis. *Z Gastroenterol* 2005;43(10):1149-57.
9. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(5 Suppl 2):S72-8.
10. Yu MC, Yuan JM, Govindarajan S, Ross RK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Can J Gastroenterol* 2000;14(8):703-9.
11. McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clin Liver Dis* 2011;15(2):223-43, vii-x.
12. Dufour RD. Laboratory guidelines for screening, diagnosis and monitoring of hepatic injury: Laboratory medicine practice guidelines of the National Academy of Clinical Biochemistry; 2000.

13. Albrecht T. HCC screening. *Radiologe* 2008;48(1):33-8.
14. Halwachs-Baumann G. *Labormedizin*. pp. 375-392. Wien: Springer Verlag; 2011.
15. Ba-Ssalamah A, Happel B, Kettenbach J, et al. [MRT of the liver. Clinical significance of nonspecific and liver-specific MRT contrast agents]. *Radiologe* 2004;44(12):1170-84.
16. Spengler U, Fischer HP. Liver biopsy at the intersection of clinical and pathological diagnosis. *Pathologe* 2008;29(1):6-14.
17. Blaker H, Hofmann WJ, Theuer D, Otto HF. Pathohistological findings in liver metastases. *Radiologe* 2001;41(1):1-7.
18. Kettenbach J, Blum M, El-RaBadi K, et al. Percutaneous liver biopsy. Overview of different techniques. *Radiologe* 2005;45(1):44-54.
19. Clevert DA, Helck A, Paprottka PM, Schwarz F, Reiser MF. Latest developments in ultrasound of the liver. *Radiologe* 2011;51(8):661-70.
20. Uggowitz MM, Gotschuli G, Reiter H, Petek B. Contrast-enhanced sonography of the liver. *Radiologe* 2005;45(1):24-33.
21. Horng A, Reiser MF, Clevert DA. Modern sonography in the diagnosis of acute abdomen. *Radiologe* 2010;50(3):214-25.
22. Kim TK, Jang HJ, Burns PN, Murphy-Lavallee J, Wilson SR. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(1):58-66.
23. Choudhry S, Gorman B, Charboneau JW, et al. Comparison of tissue harmonic imaging with conventional US in abdominal disease. *Radiographics* 2000;20(4):1127-35.
24. Chami L, Lassau N, Malka D, et al. Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(3):683-90.
25. Albrecht T, Hoffmann CW, Wolf KJ. Ultrasound diagnosis of liver metastases with liver-specific contrast media. *Radiologe* 2001;41(1):8-15.

26. Gaa J, Wieder H, Schwaiger M, Rummeny EJ. Modern imaging for liver metastases from colorectal tumors. *Chirurg* 2005;76(6):525-6, 8-34.
27. Oto A, Tamm EP, Szklaruk J. Multidetector row CT of the liver. *Radiol Clin North Am* 2005;43(5):827-48, vii.
28. Schima W, Kulinna C, Ba-Ssalamah A, Grunberger T. Multidetector computed tomography of the liver. *Radiologe* 2005;45(1):15-23.
29. Layer G, Bohrer M. Diagnostic radiology of liver tumors. Part 1: General disease aspects and radiological procedures. *Radiologe* 2007;47(9):819-29; quiz 30-1.
30. Moritz T, Prosch H, Schuster H, Ba-Ssalamah A. Malignant focal liver lesions. *Radiologe* 2011;51(8):697-703.
31. Bastati-Huber N, Prosch H, Baroud S, Magnaldi S, Schima W, Ba-Ssalamah A. New developments in MRI of the liver. *Radiologe* 2011;51(8):680-7.
32. Ba-Ssalamah A, Uffmann M, Saini S, Bastati N, Herold C, Schima W. Clinical value of MRI liver-specific contrast agents: a tailored examination for a confident non-invasive diagnosis of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2009;19(2):342-57.
33. Chanyaputhipong J, Low SC, Chow PK. Gadoxetate Acid-Enhanced MR Imaging for HCC: A Review for Clinicians. *Int J Hepatol* 2011;2011:489342.
34. Floriani I, Torri V, Rulli E, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2010;31(1):19-31.
35. Ba-Ssalamah A, Fakhrai N, Matzek WK, et al. Magnetic resonance imaging of liver malignancies. *Top Magn Reson Imaging* 2007;18(6):445-55.
36. Willatt JM, Hussain HK, Adusumilli S, Marrero JA. MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology* 2008;247(2):311-30.
37. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101(3):513-23.

38. Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology* 2010;254(1):47-66.
39. Schmid-Tannwald C, Reiser MF, Zech CJ. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the abdomen. *Radiologe* 2011;51(3):195-204.
40. Hsu YY, Chang C, Chang CN, Chu NS, Lim KE, Hsu JC. Proton MR spectroscopy in patients with complex partial seizures: single-voxel spectroscopy versus chemical-shift imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20(4):643-51.
41. Moonen CT, von Kienlin M, van Zijl PC, et al. Comparison of single-shot localization methods (STEAM and PRESS) for in vivo proton NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 1989;2(5-6):201-8.
42. Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, Merboldt KD, Hanicke W, Sauter R. Localized high-resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes: initial applications to human brain in vivo. *Magn Reson Med* 1989;9(1):79-93.
43. Bachert P, Lichy MP. Magnetic resonance spectroscopy. Part 2: Application in diagnosis and clinical research. *Radiologe* 2004;44(1):81-95; quiz 6-7.
44. Kreis R. Issues of spectral quality in clinical 1H-magnetic resonance spectroscopy and a gallery of artifacts. *NMR Biomed* 2004;17(6):361-81.
45. Qayyum A. MR spectroscopy of the liver: principles and clinical applications. *Radiographics* 2009;29(6):1653-64.
46. Backens M. Basic principles of MR spectroscopy. *Radiologe* 2010;50(9):767-74.
47. Dong Z, Peterson BS. Spectral resolution amelioration by deconvolution (SPREAD) in MR spectroscopic imaging. *J Magn Reson Imaging* 2009;29(6):1395-405.
48. Fischbach F, Bruhn H. Assessment of in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy in the liver: a review. *Liver Int* 2008;28(3):297-307.
49. Tarasow E, Siergiejczyk L, Panasiuk A, et al. MR proton spectroscopy in liver examinations of healthy individuals in vivo. *Med Sci Monit* 2002;8(2):MT36-40.

50. Jacobsen N. NMR Spectroscopy Explained: Simplified Theory, Applications and Examples for Organic Chemistry and Structural Biology. pp. 16-18. New York: John Wiley & Sons; 2007.
51. Bell JD, Cox IJ, Sargentoni J, et al. A ³¹P and ¹H-NMR investigation in vitro of normal and abnormal human liver. *Biochim Biophys Acta* 1993;1225(1):71-7.
52. Löffler G, Petrides PE. *Biochemie und Pathobiochemie*. pp. 136-147: Springer Verlag; 1998.
53. Springer F, Machann J, Claussen CD, Schick F, Schwenzer NF. Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *World J Gastroenterol* 2010;16(13):1560-6.
54. Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(4):937-45.
55. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288(2):E462-8.
56. Ross BD. Biochemical considerations in ¹H spectroscopy. Glutamate and glutamine; myo-inositol and related metabolites. *NMR Biomed* 1991;4(2):59-63.
57. Gu M, Zahr NM, Spielman DM, Sullivan EV, Pfefferbaum A, Mayer D. Quantification of glutamate and glutamine using constant-time point-resolved spectroscopy at 3 T. *NMR Biomed* 2013;26(2):164-72.
58. Pfeuffer J, Tkac I, Provencher SW, Gruetter R. Toward an in vivo neurochemical profile: quantification of 18 metabolites in short-echo-time (¹H) NMR spectra of the rat brain. *J Magn Reson* 1999;141(1):104-20.
59. Ouwerkerk R, Pettigrew RI, Gharib AM. Liver metabolite concentrations measured with ¹H MR spectroscopy. *Radiology* 2012;265(2):565-75.
60. Cox IJ. Development and applications of in vivo clinical magnetic resonance spectroscopy. *Prog Biophys Mol Biol* 1996;65(1-2):45-81.
61. de Certaines JD, Larsen VA, Podo F, Carpinelli G, Briot O, Henriksen O. In vivo ³¹P MRS of experimental tumours. *NMR Biomed* 1993;6(6):345-65.

62. Griffin JL, Mann CJ, Scott J, Shoulders CC, Nicholson JK. Choline containing metabolites during cell transfection: an insight into magnetic resonance spectroscopy detectable changes. *FEBS Lett* 2001;509(2):263-6.
63. Majos C, Alonso J, Aguilera C, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization. *Eur Radiol* 2003;13(3):582-91.
64. Aboagye EO, Bhujwala ZM. Malignant transformation alters membrane choline phospholipid metabolism of human mammary epithelial cells. *Cancer Res* 1999;59(1):80-4.
65. Cunningham CH, Vigneron DB, Marjanska M, et al. Sequence design for magnetic resonance spectroscopic imaging of prostate cancer at 3 T. *Magn Reson Med* 2005;53(5):1033-9.
66. Negendank W. Studies of human tumors by MRS: a review. *NMR Biomed* 1992;5(5):303-24.
67. Smith JK, Castillo M, Kwock L. MR spectroscopy of brain tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2003;11(3):415-29, v-vi.
68. Soper R, Himmelreich U, Painter D, et al. Pathology of hepatocellular carcinoma and its precursors using proton magnetic resonance spectroscopy and a statistical classification strategy. *Pathology* 2002;34(5):417-22.
69. Dzik-Jurasz AS, Murphy PS, George M, et al. Human rectal adenocarcinoma: demonstration of ¹H-MR spectra in vivo at 1.5 T. *Magn Reson Med* 2002;47(4):809-11.
70. Tyszka JM, Silverman JM. Navigated single-voxel proton spectroscopy of the human liver. *Magn Reson Med* 1998;39(1):1-5.
71. Dixon RM. NMR studies of phospholipid metabolism in hepatic lymphoma. *NMR Biomed* 1998;11(7):370-9.
72. Kuo YT, Li CW, Chen CY, Jao J, Wu DK, Liu GC. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of large focal hepatic lesions and metabolite change of hepatocellular carcinoma before and after transcatheter arterial chemoembolization using 3.0-T MR scanner. *J Magn Reson Imaging* 2004;19(5):598-604.

73. Edelstein WA, Glover GH, Hardy CJ, Redington RW. The intrinsic signal-to-noise ratio in NMR imaging. *Magn Reson Med* 1986;3(4):604-18.
74. Schmitt F, Grosu D, Mohr C, et al. 3 Tesla MRI: successful results with higher field strengths. *Radiologe* 2004;44(1):31-47.
75. Heidemann RM, Griswold MA, Muller M, et al. Feasibilities and limitations of high field parallel MRI. *Radiologe* 2004;44(1):49-55.
76. Shellock FG. Radiofrequency energy-induced heating during MR procedures: a review. *J Magn Reson Imaging* 2000;12(1):30-6.
77. Chang KJ, Kamel IR, Macura KJ, Bluemke DA. 3.0-T MR imaging of the abdomen: comparison with 1.5 T. *Radiographics* 2008;28(7):1983-98.
78. Katz-Brull R, Rofsky NM, Lenkinski RE. Breathhold abdominal and thoracic proton MR spectroscopy at 3T. *Magn Reson Med* 2003;50(3):461-7.
79. Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, et al. Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo: initial experience in patients with cerebral tumors. *Radiology* 1989;172(2):541-8.
80. Ross B, Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec* 2001;265(2):54-84.
81. Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, et al. Body mass index is the most useful predictive factor for the onset of nonalcoholic fatty liver disease: a community-based retrospective longitudinal cohort study. *J Gastroenterol* 2013;48(3):413-22.
82. Rocha R, Cotrim HP, Carvalho FM, Siqueira AC, Braga H, Freitas LA. Body mass index and waist circumference in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hum Nutr Diet* 2005;18(5):365-70.
83. Volkert D. The Body Mass Index (BMI) - An Important Parameter for Nutritional Assessment. *Aktuel Ernaehr Med* 2006;31(3):126-32.
84. Bartolozzi C, Cioni D, Donati F, Lencioni R. Focal liver lesions: MR imaging-pathologic correlation. *Eur Radiol* 2001;11(8):1374-88.

85. Ratiney H, Coenradie Y, Cavassila S, van Ormondt D, Graveron-Demilly D. Time-domain quantitation of 1H short echo-time signals: background accommodation. *Magma* 2004;16(6):284-96.
86. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993;30(6):672-9.
87. Nilsson LH, Hultman E. Liver and muscle glycogen in man after glucose and fructose infusion. *Scand J Clin Lab Invest* 1974;33(1):5-10.
88. van Werven JR, Hoogduin JM, Nederveen AJ, et al. Reproducibility of 3.0 Tesla magnetic resonance spectroscopy for measuring hepatic fat content. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(2):444-8.
89. Dagnelie PC, Sijens PE, Kraus DJ, Planting AS, van Dijk P. Abnormal liver metabolism in cancer patients detected by (31)P MR spectroscopy. *NMR Biomed* 1999;12(8):535-44.
90. Calvisi DF. De novo lipogenesis: role in hepatocellular carcinoma. *Pathologie* 2011;32 Suppl 2:174-80.
91. Menendez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7(10):763-77.
92. Swinnen JV, Brusselmans K, Verhoeven G. Increased lipogenesis in cancer cells: new players, novel targets. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9(4):358-65.
93. Mashima T, Seimiya H, Tsuruo T. De novo fatty-acid synthesis and related pathways as molecular targets for cancer therapy. *Br J Cancer* 2009;100(9):1369-72.
94. Xu L, Liu B, Huang Y, et al. 3.0 T proton magnetic resonance spectroscopy of the liver: quantification of choline. *World J Gastroenterol* 2013;19(9):1472-7.
95. Cho SG, Kim MY, Kim HJ, et al. Chronic hepatitis: in vivo proton MR spectroscopic evaluation of the liver and correlation with histopathologic findings. *Radiology* 2001;221(3):740-6.
96. Thomsen C, Becker U, Winkler K, Christoffersen P, Jensen M, Henriksen O. Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 1994;12(3):487-95.

97. Woodard HQ, White DR. The composition of body tissues. *Br J Radiol* 1986;59(708):1209-18.
98. Bachert P, Schroder L. Magnetic resonance imaging spectroscopy. Part 1: Basics. *Radiologe* 2003;43(12):1113-26; quiz 27-8.
99. Haase A, Frahm J, Hanicke W, Matthaei D. 1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging. *Phys Med Biol* 1985;30(4):341-4.
100. Cecil KM. Proton magnetic resonance spectroscopy: technique for the neuroradiologist. *Neuroimaging Clin N Am* 2013;23(3):381-92.
101. Li CW, Kuo YC, Chen CY, et al. Quantification of choline compounds in human hepatic tumors by proton MR spectroscopy at 3 T. *Magn Reson Med* 2005;53(4):770-6.
102. Collins CM, Liu W, Schreiber W, Yang QX, Smith MB. Central brightening due to constructive interference with, without, and despite dielectric resonance. *J Magn Reson Imaging* 2005;21(2):192-6.
103. Schirmer T, Sodickson DK, Rofsky NM, et al. 1H liver spectroscopy with 32-element coil arrays. In: *Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*; 2005; Berkeley, CA, USA; 2005.
104. Longo R, Pollesello P, Ricci C, et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 1995;5(3):281-5.
105. Grandison GA, Angulo P. Can NASH be diagnosed, graded, and staged noninvasively? *Clin Liver Dis* 2012;16(3):567-85.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Kompressionsgurt zur Reduktion der durch die Atmung bedingten Bewegung der Leber	Seite 26
Abbildung 2	Lokalisation des Untersuchungsvolumens anhand einer axialen T2-gewichteten FSE-Sequenz bei Probanden (links) und Patienten (rechts)	Seite 28
Abbildung 3	Datenanalyse mit LCModel (A) mit quantitativer Bestimmung der cholinethaltenden Verbindungen (B, 3.2 ppm), der Methylenprotonen (C, 1.3 ppm) sowie der Methylprotonen (D, 0.9 ppm)	Seite 31
Abbildung 4	Spektrum mit Leberparenchym eines Probanden	Seite 34

10. Danksagungen

Zunächst möchte ich mich bei Prof. J. Ricke bedanken. Durch ihn hatte ich die Möglichkeit zu einem spannenden Thema diese Dissertation zu verfassen. Mein besonderer Dank gilt Prof. F. Fischbach für seine freundliche Hilfe, freundschaftliche Betreuung und Unterstützung jederzeit und in jedem Abschnitt des Arbeitsprozesses. Für kritische, hilfreiche und wertvolle Hilfen als Lektorin danke ich PD Dr. K. Fischbach.

Danken möchte ich auch Dr. T. Schirmer für technische Unterstützung und zahlreiche wegweisende Ideen. Ohne ihn wäre das Projekt nicht möglich gewesen. Ich danke ebenso Dr. D. Adolf für die statistische Hilfestellung.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meiner Frau Anna für ihre große Geduld und auch konstruktive Kritik und bei meinen Eltern und meinen Geschwistern für ihre Motivation und ihren anhaltenden Glauben an mich und meine Arbeit.

11. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

1H Magnetresonanztomographie der gesunden Leber und von malignen Leberläsionen bei 3.0 Tesla

in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. F. Fischbach

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Markus Thormann

12. Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Daten

Markus Thormann

Geb. am: 16.09.1979

Geb. in: Berlin

Schulbildung

1986 – 1990 Waldgrundschule, Berlin-Charlottenburg

1990 – 1999 Canisius Kolleg (Gymnasium), Berlin-Tiergarten

Wehrdienst

1999 – 2000 Grundwehrdienst

Berufsausbildung

2000 – 2007 Charité – Universitätsmedizin Berlin

Studiengang Humanmedizin

Berufliche Laufbahn

2007 - 2013 Assistenzarzt an der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin,

Universitätsklinikum Magdeburg

(Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. J. Ricke)

Nov. 2013 Facharzt für Diagnostische Radiologie

Magdeburg, den

Markus Thormann

13. Anlage

Veröffentlichungen

1. Publikationen

- a. Fischbach F, Thormann M, Ricke J, (1) H magnetic resonance spectroscopy (MRS) of the liver and hepatic malignant tumors at 3.0 Tesla, *Der Radiologe*. 2004 Dec;44(12):1192-6
- b. Fischbach F, Schirmer T, Thormann M et al., Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the normal liver and malignant hepatic lesions at 3.0 Tesla, *EurRadiol*. 2008 Nov;18(11):2549-58

2. Vorträge

- a. Thormann M, Fischbach F, Schirmer T et al., Lokalisierte ¹H-Magnetresonanzspektroskopie der Leber und maligner Leberläsionen bei 3.0T, *Deutscher Röntgenkongress 2004, Wiesbaden*
- b. Thormann M, Schirmer T, Fischbach F et al., Quantitative in vivo ¹H-MR-Spectroscopy of Liver Lesions and Liver Parenchyma at 3.0T, *RSNA 2004, Chicago, Illinois, USA*
- c. Thormann M, Schirmer T, Fischbach F et al., Absolut Quantifizierte H¹-MR-Spektroskopie der Leber bei 3T, *Deutscher Röntgenkongress 2005, Berlin*

3. Poster

- a. Schirmer T, Thormann M, Fischbach F et al., Ortsaufgelöste H¹-MR-Spektroskopie der Leber bei 3.0T: Etablierung eines klinisch praktikablen Protokolls zur Datenaufnahme und –auswertung, *Deutscher Röntgenkongress 2004, Wiesbaden*
- b. Schirmer T, Thormann M, Fischbach F et al., Semi-Quantitative Liver Spectroscopy with a transmit/receive Body Resonator at 3T, *ISMRM 2004, Kyoto, Japan*