

Marc-André Weber¹ · M. P. Lichy¹ · C. Thilmann¹ · M. Günther¹ · P. Bachert¹ · A. A. Maudsley²
S. Delorme¹ · L. R. Schad¹ · J. Debus¹ · H.-P. Schlemmer¹

¹Forschungsschwerpunkt Radiologische Diagnostik und Therapie, Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz) Heidelberg · ²VA Medical Center, University of California, San Francisco

Verlaufsbeobachtung bestrahlter Hirnmetastasen mittels MR-Perfusionsbildgebung und ¹H-MR-Spektroskopie

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel. Die konventionelle MR-Bildgebung ist bei der Verlaufsbeurteilung bestrahlter Hirnmetastasen oftmals nicht in der Lage, zwischen transienten Bestrahlungsfolgen, Radionekrosen oder Progress zu unterscheiden. Zur Evaluation des relativen Blutflusses bestrahlter Hirnmetastasen werden MR-Techniken mit Blutbolusmarkierung verwendet. Die Ergebnisse werden mit Befunden der Single-Voxel-¹H-MR-Spektroskopie (¹H-MRS) und der spektroskopischen Bildgebung (¹H-SI) verglichen. **Patienten und Methoden.** Bei 2 Patienten wird der Verlauf des relativen Blutflusses der Metastasen nach Strahlenbehandlung (20 Gy/80%-Isodose) an einem 1,5-T-MR-Tomographen in bis zu 5 Kontrollmessungen demonstriert. Relative Blutflusswerte in grauer (P_{GHS}) und weißer Hirnsubstanz (P_{WHS}) und den Metastasen (P_{Met}) wurden mit den MR-Blutbolusmarkierungstechniken ITS-FAIR und Q2TIPS bestimmt. Zusätzlich wurde eine ¹H-MRS (PRESS) durchgeführt. **Ergebnisse.** Bei beiden Patienten mit initial hyperperfundierten Metastasen ($P_{Met}/P_{GHS} > 1$) zeigte eine Abnahme des relativen Blutflusses nach Bestrahlung ein Ansprechen auf die Therapie an – selbst wenn das kontrastmittelaufnehmende Volumen zunahm – wohingegen ansteigende relative Blutflusswerte einen Progress der Metastase anzeigten. Dies wurde durch MR-Verlaufsuntersuchungen und ¹H-MRS/SI bestätigt. **Schlussfolgerung.** Die Blutbolusmarkierungstechniken ITS-FAIR und Q2TIPS erlauben die Bestimmung des relativen Blutflusses bestrahlter Hirnmetastasen. Veränderungen des relativen Blutflusses können nach

Strahlentherapie beobachtet werden. Die beiden Fälle liefern erste Hinweise für einen möglichen Nutzen der MR-Perfusionsbildgebung und ¹H-MRS/SI bei der Unterscheidung zwischen Strahlenfolgen und Tumorprogress.

Schlüsselwörter

Hirnmetastasen · Radiotherapie · MR-Perfusionsbildgebung · ¹H-MR-Spektroskopie · Strahlenreaktion

Die stereotaktische Radiotherapie hat sich in den letzten Jahren als effiziente Methode zur Behandlung von Hirnmetastasen entwickelt. So erreicht sie v. a. bei Rezidiven nach Ganzhirnbestrahlung und in für eine operative Resektion kritischen Regionen vergleichbare Morbiditätsziffern wie die Mikrochirurgie [1, 6, 8, 13, 16].

Im Zeitraum von 6–12 Monaten nach der Radiotherapie von Hirnmetastasen wird bei MR-Nachsorgeuntersuchungen oft eine vermehrte Kontrastmittelanreicherung im Bestrahlungsareal beobachtet. Diese kann vorübergehend sein und ist unspezifisch. Bei bestrahlten Hirnmetastasen vermag die konventionelle kontrastmittelverstärkte MR-Bildgebung (MRT) nicht zwischen transienten Bestrahlungsfolgen, einer Radionekrose und einem Rezidiv bzw. einem Progress zu unterscheiden [10, 15].

Die MR-Perfusionsmessung mittels der Blutbolusmarkierungstechnik (ASL,

arterial spin labeling) wurde bereits erfolgreich zur Messung des relativen Blutflusses in gesundem Hirngewebe, bei Epilepsien, Schlaganfällen, Morbus Alzheimer sowie Gliomen und Metastasen eingesetzt [2, 3, 5, 7, 11, 12, 18, 21]. Diese Techniken erfordern keine Kontrastmittelgabe; denn spinmarkiertes Blut dient als intrinsisches Kontrastmittel für die Perfusionsmessung. Mit der Blutbolusmarkierungssequenz ITS-FAIR (inflow turbo-sampling EPI-FAIR) [9] kann der Einstrom markierten Blutes in die Bildschicht mit einer Zeitauflösung von 100 ms gemessen werden. Blutbolusmarkierungstechniken wie „Quantitative imaging of perfusion using single subtraction II“ (QUIPSSII) oder „QUIPSSII thin pulse saturation“ (Q2TIPS) [14] können den zerebralen Blutfluss semiquantitativ verlässlich messen; die Messdaten können direkt mit der Software eines handelsüblichen MR-Tomographen ausgewertet werden. Im Gegensatz zur ITS-FAIR-Sequenz erhält man keine Information über das Einströmungsverhalten des markierten Blutes. Die Blutbolusmarkierungstechniken ITS-FAIR und Q2TIPS korrelieren gut mit der kontrastmittelverstärkten T2*-MR-Perfusionsmessung. Beide Methoden erlauben im gesunden Hirngewebe die verlässliche Bestimmung des relativen Blutflusses [9].

© Springer-Verlag 2003

Dr. Marc-André Weber
Abt. Onkologische Diagnostik und Therapie,
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg
E-Mail: m.a.weber@dkfz.de

Marc-André Weber · M. P. Lichy
C. Thilmann · M. Günther · P. Bachert
A. A. Maudsley · S. Delorme · L. R. Schad
J. Debus · H.-P. Schlemmer

Monitoring of irradiated brain metastases using MR perfusion imaging and ¹H MR spectroscopy

Abstract

Purpose. In follow-up examinations of irradiated brain metastases conventional contrast-enhanced morphological MR imaging is often unable to distinguish between transient radiation effects, radionecrosis, and tumor recurrence. To evaluate changes of relative cerebral blood flow (rCBF) in irradiated brain metastases arterial spin-labeling techniques (ASL) were applied and compared to the outcome of ¹H MR spectroscopy and spectroscopic imaging (¹H MRS, SI).

Patients and methods. In 2 patients follow-up examinations of irradiated brain metastases were performed on a 1.5-T tomograph (average single dose: 20 Gy/80% isodose). Relative CBF values of gray matter (GM), white matter (WM), and metastases (Met) were measured by means of the ASL techniques ITS-FAIR and Q2TIPS. ¹H MRS was performed with PRESS 1500/135.

Results. In both patients with initially hyperperfused metastases (Met/GM >1) the reduction of rCBF after stereotactic radiosurgery indicated response to treatment – even if the contrast-enhancing region increased – while increasing rCBF values indicated tumor progression. The findings were confirmed by ¹H MRS, SI and subsequent follow-up.

Conclusion. The ASL techniques ITS-FAIR and Q2TIPS are able to monitor changes of rCBF in irradiated brain metastases. The two cases imply a possible role for ASL-MR perfusion imaging and ¹H MR spectroscopy in differentiating radiation effects from tumor progression.

Keywords

Brain metastases · Radiotherapy · MR perfusion imaging · ¹H MR spectroscopy · Radiation effects

Zur Unterscheidung von Strahlenfolgen und Tumorprogress untersuchten wir den relativen zerebralen Blutfluss mit den MR-Sequenzen ITS-FAIR und Q2TIPS. Anhand von 2 Fallberichten werden die typischen Befunde für Strahlenfolgen und Tumorprogress dargestellt. Diese werden durch Befunde der

¹H-MR-Spektroskopie und MR-Verlaufsuntersuchungen bestätigt.

Patienten und Methoden

Bei 2 Patienten wurden die Metastasen an einem Linearbeschleuniger (Primus; Siemens, Erlangen) mit 20 Gy bezogen

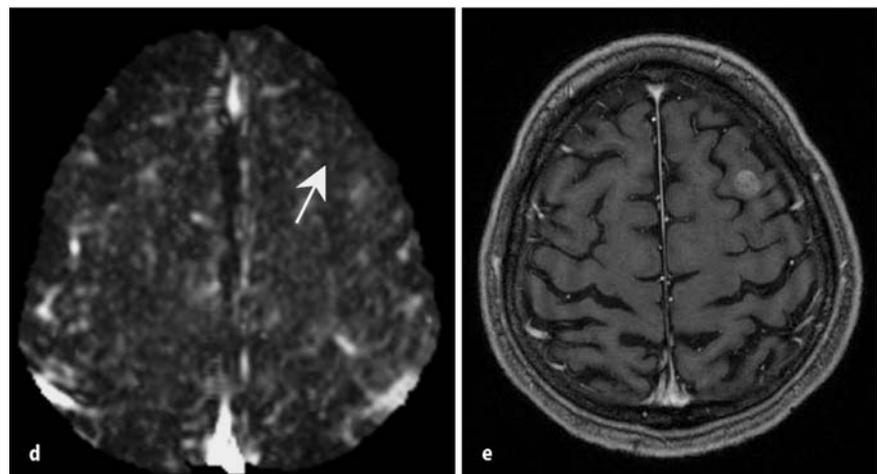
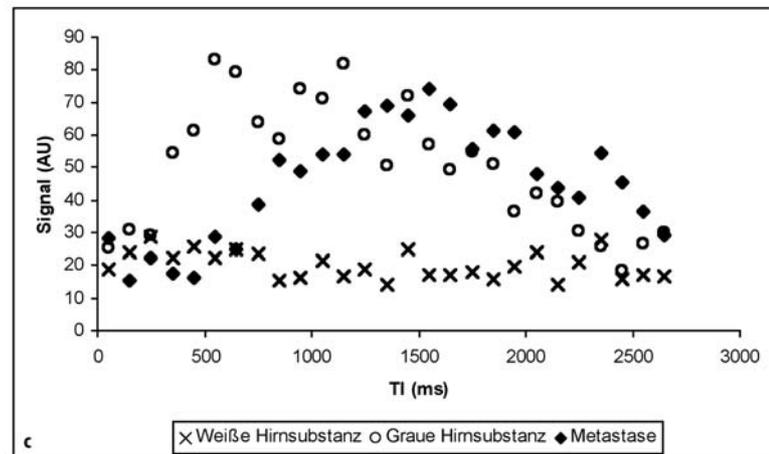
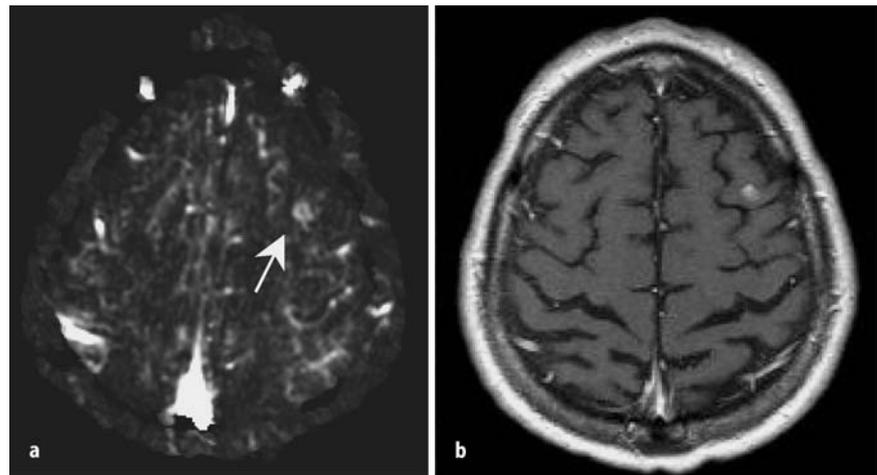
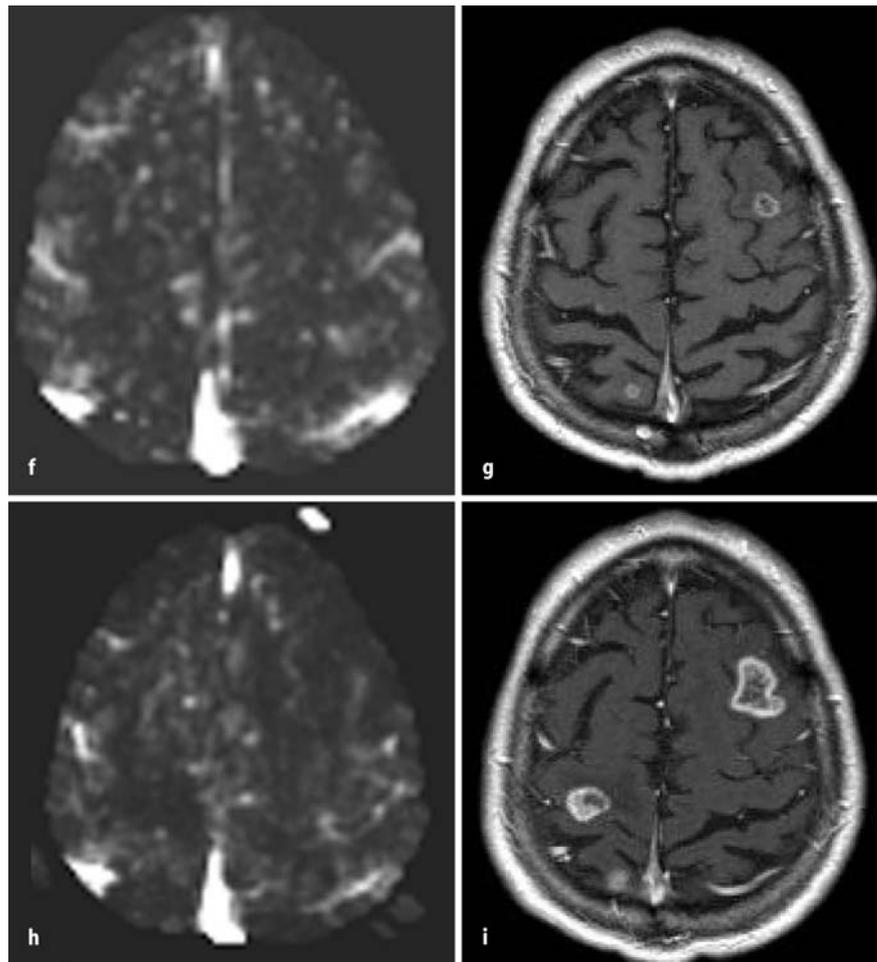
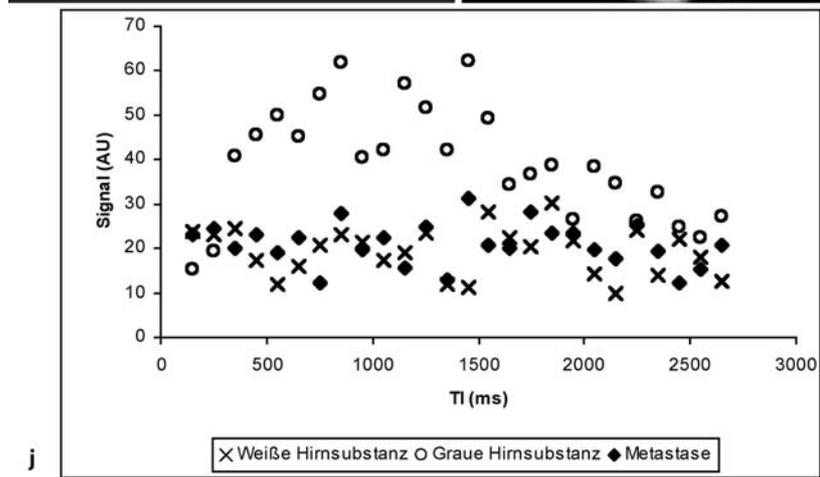


Abb. 1 a–k ▶ Fortsetzung und Legende siehe nächste Seite

Abb. 1 ▶ a ITS-FAIR-Perfusionsbild, b T1-gewichtete Aufnahme nach Kontrastmittelapplikation, c Signal-Zeit-Kurve des einströmenden Blutes in repräsentative ROIs der WHS, GHS und der Metastase bei der Bestrahlungsplanungsuntersuchung. Die Metastase frontal links ist vor Bestrahlung deutlich hyperperfundiert (Pfeil in a). d ITS-FAIR-Perfusionsbild, e T1-gewichtete Aufnahme nach Kontrastmittelapplikation 7 Wochen nach der Einzeitbestrahlung. Während die Kontrastmittelanreicherung frontal links zunimmt, vermindert sich der relative Blutfluss (Pfeil). f ITS-FAIR-Perfusionsbild, g T1-gewichtete Aufnahme nach Kontrastmittelapplikation 19 Wochen nach der Einzeitbestrahlung. Während die Kontrastmittelanreicherung frontal links weiter zunimmt, findet sich ein relativer Blutfluss ähnlich dem der weißen Hirnsubstanz. h ITS-FAIR-Perfusionsbild, i T1-gewichtete Aufnahme nach Kontrastmittelapplikation 32 Wochen nach der Einzeitbestrahlung, j Signal-Zeit-Kurve des einströmenden Blutes in repräsentative ROIs der WHS, GHS und der Metastase. Trotz der massiven Vergrößerung der Kontrastmittelanreicherung ist keine Hyperperfusion festzustellen. k Protonen-(¹H)-MR-Spektrum aufgenommen mit Single-Voxel-Technik (PRESS, TE 135 ms, Voxelgröße [1,5 cm]³, 200 Akquisitionen) eines Voxels in der bestrahlten Metastase frontal links (s. auch Lokalisationsabbildungen). Wie auch im kontralateralen Hirnparenchym findet sich ein unauffälliges Spektrum mit normalen Signalintensitäten von Cholin (Cho) und (Phospho) Kreatin (Cr). (Fortsetzung Seite 391)



auf die 80%-Isodose bestrahlt, ohne dass vorher eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt wurde. Die MR-Untersuchungen wurden an einem 1,5-T-MR-Tomographen (Magnetom Vision; Siemens, Erlangen) mit der Standardkopfspule durchgeführt. Die Messungen des relativen zerebralen Blutflusses erfolgten vor und in bis zu 5 Kontrollmessungen nach stereotaktischer Radiotherapie, die Verlaufsmessungen nach 9, 19, 31, 45 und 51 Wochen. Zur Positionierung wurden axiale T2-gewichtete Turbospinnechobilder (T2w-TSE, TR/TE 3840 ms/99 ms) aufgenommen. Die Sequenzparameter der ITS-FAIR-Messung waren: TE 17,7 ms, TR 2700 ms, Matrix 128×128, Schichtdicke 10 mm, FOV 220 mm, Akquisitionszeit 303 s. Um eine Zeitauflösung von 100 ms zu erhalten, konnte nur eine Schicht aufgenommen werden. Die Sequenzparameter der Q2TIPS-Messung waren: TE 30,5 ms, TR 2500 ms, TI₁ 1000 ms, TI₂ 200 ms, Matrix 128×128, Schichtdicke 8 mm, FOV 240 mm, Akquisitionszeit 282 s. Die Be-



strahlungsplanungsuntersuchung wurde separat in Maskenfixation nach der relativen Blutflussmessung durchgeführt.

Das MRT-Protokoll umfasste weiterhin vor Kontrastmittelgabe eine axiale 3D-FLASH- (20/6,5), anschließend eine axiale FLAIR- (9000/105), eine axia-

le 3D-FLASH (20/6,5) und eine koronare Magnetization-Transfer-T1w-Spinnechoaufnahme (610/20). Die Perfu-sionswerte wurden mit Hilfe einer Regi-on-of-interest-(ROI-)Analyse bestimmt. Sechs ROIs wurden in der grauen (GHS) und weißen Hirnsubstanz (WHS) zum Ausgleich lokaler Blutflussinhomogeni-

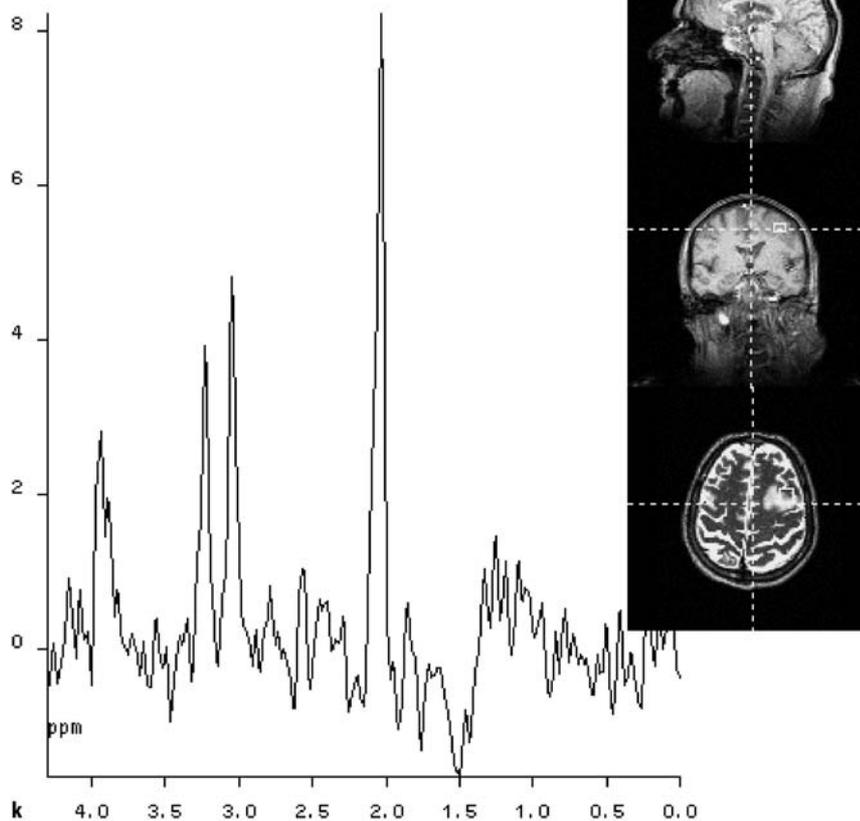


Abb. 1 ▲ k

täten ausgewertet. Daraus wurden Mittelwerte für graue und weiße Hirnsubstanz und die Verhältnisse P_{GHS}/P_{WHS} , P_{Met}/P_{GHS} und P_{Met}/P_{WHS} ermittelt. In den MR-Verlaufsuntersuchungen wurde auf identische Positionen der ROIs geachtet. Das Metastasenvolumen (V) wurde mit den T1-gewichteten Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe abgeschätzt unter der Annahme einer Ellipsoidform der Metastasen: $V = 4/3 \pi \times a \times b \times c$ (mit den Halbachsenlängen a , b und c).

Protonen-MR-Spektren wurden mit Single-Voxel-Technik (PRESS, TE 135 ms, Voxelgröße $[1,5 \text{ cm}]^3$, 200 Akquisitionen) aufgenommen und mit der Software LUISE (Siemens, Erlangen) ausgewertet. Die räumliche Verteilung der Metaboliten wurde mit spektroskopischer Bildgebung (SI) erfasst (PRESS, TE 135 ms, Voxelgröße $0,9 \times 0,9 \times 1,5 \text{ cm}^3$). Die SI-Daten wurden mit dem Software-Paket SiTools (VA Medical Center, San Francisco, USA) ausgewertet.

Ergebnisse

Erster Fallbericht

Ein 66-jähriger Patient mit 2 zerebralen Metastasen links frontal und rechts hochparietal eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms ($T_2 N_0 M_1, G_3$) wurde mit einer Einzeitbestrahlung behandelt. Nach der Bestrahlungsplanungsuntersuchung konnten 3 Verlaufskontrollen durchgeführt werden. Die Abb. 1a–k zeigen axiale, kontrastverstärkte T1w-Aufnahmen, die Ergebnisse der relativen zerebralen Blutflussmessungen und ein Single-Voxel- ^1H -MR-Spektrum.

Der relative Blutfluss in den Metastasen (P_{Met}/P_{GHS}) nahm im Verlauf deutlich ab (Metastase links frontal: 1. Messung P_{Met}/P_{GHS} 2,7; 2. Messung 0,8; 3. Messung 0,6; 4. Messung 0,3; Metastase rechts hochparietal: 1. Messung P_{Met}/P_{GHS} 1,5; 2. Messung 1,1; 3. Messung 0,5; 4. Messung 0,3). Der relative Blutfluss im gesunden Hirngewebe (P_{GHS}/P_{WHS}) blieb dagegen im Verlauf konstant (1. Messung

P_{GHS}/P_{WHS} 1,9; 2. Messung 1,8; 3. Messung 2,1; 4. Messung 1,9).

Ab der 2. Verlaufskontrolle vergrößerte sich das Areal der Kontrastmittelanreicherung in beiden bestrahlten Metastasen (Metastase links frontal: 1. Messung 628 mm^3 ; 2. Messung 335 mm^3 ; 3. Messung 628 mm^3 ; 4. Messung 5299 mm^3 ; Metastase rechts hochparietal: 1. Messung 65 mm^3 ; 2. Messung 65 mm^3 ; 3. Messung 113 mm^3 ; 4. Messung 524 mm^3).

Die ^1H -MRS, die kurze Zeit nach der 3. Verlaufsuntersuchung durchgeführt wurde, zeigte keine Hinweise für einen Progress der Metastase links frontal (Abb. 1k). Zusammen mit den MRT-Befunden muss von einer Strahlenreaktion ausgegangen werden.

Die Signal-Zeit-Kurven der ITS-FAIR-Sequenz, die den Einstrom des spinmarkierten Blutes in die Bildschicht demonstrieren, zeigten im Vergleich zur grauen Hirnsubstanz in der Metastase eine verzögerte Anflutung des markierten Blutes. Das Maximum der Signal-Zeit-Kurve der Metastase wurde ca. 1 s nach dem Maximum der entsprechenden Kurve der GHS erreicht (Abb. 1c). In der 3. Verlaufskontrolle zeigte die bestrahlte Metastase eine Signal-Zeit-Kurve ähnlich der der weißen Hirnsubstanz; in deutlichem Kontrast zum Kurvenverlauf vor Strahlentherapie (Abb. 1j).

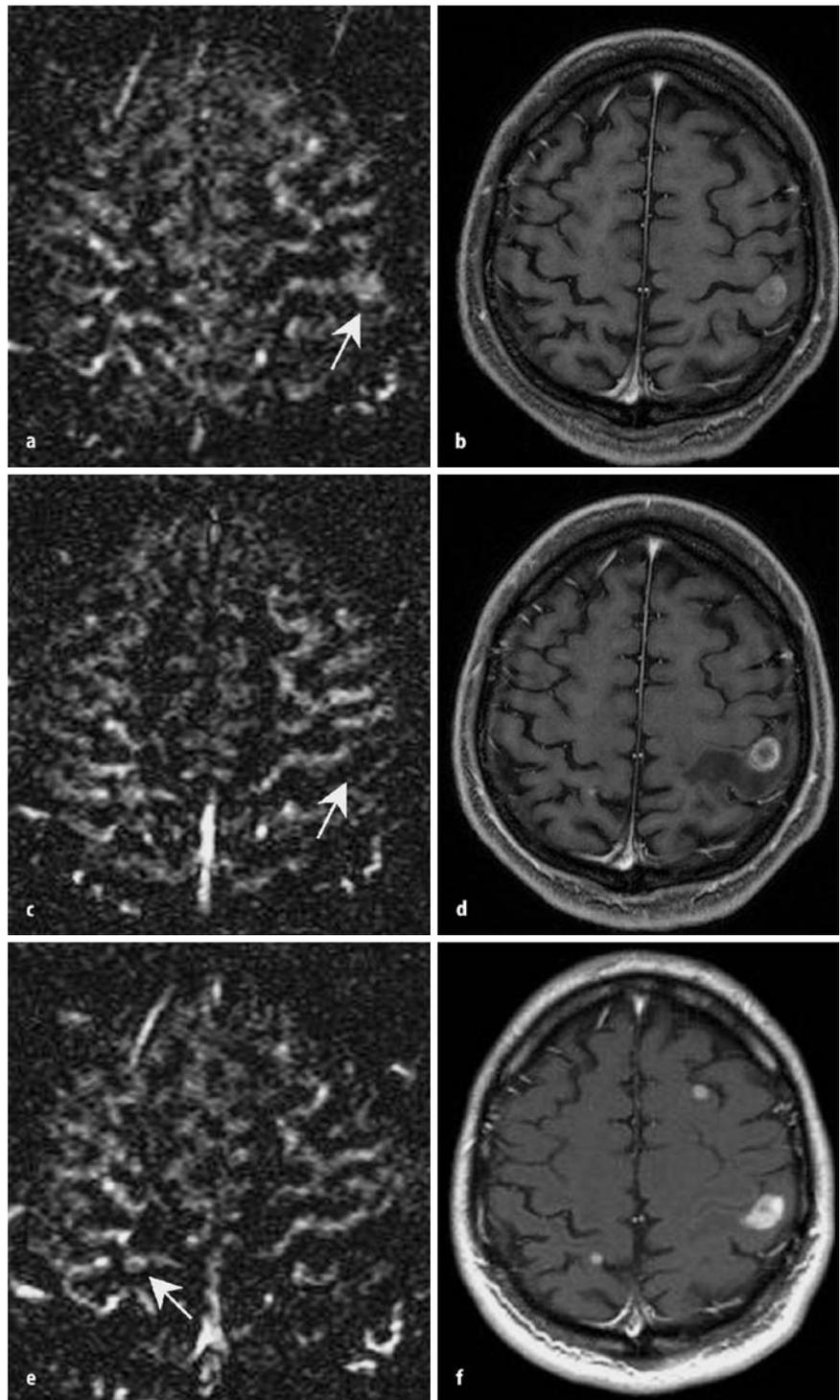
Vor der nächsten MR-Kontrolluntersuchung verstarb der Patient aufgrund der extrazerebralen Filialisierung.

Zweiter Fallbericht

Bei einem 57-jährigen Patienten mit einem zerebral metastasierten malignen Melanom (Clark-Level III) wurde eine stereotaktische Einzeitbestrahlung einer Hirnmetastase links postzentral vorgenommen. Es konnten 6 Verlaufsuntersuchungen durchgeführt werden. Nach der 3. Verlaufsuntersuchung wurden zusätzlich 2 Metastasen links frontal und rechts hochparietal bestrahlt.

Die bestrahlte Metastase links postzentral zeigte eine transiente Vergrößerung der kontrastmittelaufnehmenden Region ab der 2. Verlaufskontrolle (1. Messung 905 mm^3 ; 2. Messung 905 mm^3 ; 3. Messung 1414 mm^3 ; 4. Messung 1414 mm^3 ; 5. Messung 1225 mm^3 ; 6. Messung 436 mm^3 und 7. Messung 307 mm^3). Bei den bestrahlten Metastasen rechts parietal und links frontal ergab sich im

Abb. 2 ▶ a Q2TIPS-Perfusionsbild, b T1-gewichtete Aufnahme nach Kontrastmittelapplikation bei der Bestrahlungsplanungsuntersuchung. Deutlich ist die hyperperfundierte Metastase postzentral links zu erkennen (Pfeil in a). c Q2TIPS-Perfusionsbild, d T1-gewichtete Aufnahme nach Kontrastmittelapplikation 3 Monate nach der Einzeitbestrahlung der Metastase postzentral links. Während die Kontrastmittelanreicherung postzentral links zunimmt, zeigt sich eine deutliche Abnahme des relativen Blutflusses (Pfeil in c). e Q2TIPS-Perfusionsbild, f T1-gewichtete Aufnahme nach Kontrastmittelapplikation 6 Monate nach der Einzeitbestrahlung der Metastase postzentral links. Bestrahlungsplanungsuntersuchung der Metastasen frontal links und hochparietal rechts. Postzentral links im Bereich der bestrahlten Metastase findet sich weiterhin kein erhöhter relativer Blutfluss. Beachten Sie die hyperperfundierte Metastase hochparietal rechts (Pfeil). g, i Q2TIPS-Perfusionsbild; h, j T1-gewichtete Aufnahme nach Kontrastmittelapplikation 11 Monate nach der Einzeitbestrahlung der Metastase postzentral links und 6 Monate nach der Einzeitbestrahlung der Metastasen frontal links und hochparietal rechts. Postzentral links nimmt die Kontrastmittelanreicherung im Verlauf wieder ab. Es findet sich weiterhin kein Blutfluss (Pfeil). Die Metastase hochparietal rechts ist nach Bestrahlung weiterhin hyperperfundierte (Pfeil) und hat an Größe zugenommen. k, l T1-gewichtete Aufnahme nach Kontrastmittelapplikation 15 Monate nach der Einzeitbestrahlung der Metastase postzentral links und 10 Monate nach der Einzeitbestrahlung der Metastasen frontal links und hochparietal rechts. Postzentral links nimmt die Kontrastmittelanreicherung im Verlauf weiter ab, während die Metastase hochparietal rechts weiterhin an Größe zugenommen hat. m ¹H-MR-Spektrum der hochparietal rechts gelegenen Metastase aus einer Untersuchung mit spektroskopischer Bildgebung (SI, PRESS, TE 135 ms, Voxelgröße 0,9×0,9×1,5 cm³) 6 Monate nach Einzeitbestrahlung (m) und ein Vergleichsspektrum aus dem kontralateralen, gesunden Hirnparenchym (n). Das Spektrum der hochparietal rechts gelegenen Metastase zeigt eine intensive Cholinresonanz im Vergleich zu (Phospho-)Kreatin (Cr), sowie Signal von freien Lipiden bei vollständiger Signalauslöschung von NAA. Aufgrund des Maßstabes kommt es zu einer fehlenden Darstellung der Cr-Resonanz. Das Tumorspektrum korrelierte mit den Befunden weiterer MR-Untersuchungen, die einen Progress der Filia ergaben (Fortsetzung Seite 393)



Verlauf eine deutliche Größenzunahme von 63 mm³ parietal rechts bzw. 132 mm³ frontal links bei der Bestrahlungsplanungsuntersuchung auf 25.000 mm³ parietal rechts bzw. 2537 mm³ frontal links bei der letzten Untersuchung (Abb. 2).

Der relative Blutfluss der links postzentralen Metastase (P_{Met}/P_{GHS}) verminderte sich im Verlauf deutlich (1. Mes-

sung P_{Met}/P_{GHS} 2,1; 2. Messung 1,9; 3. Messung 0,4; 4. Messung 0,3; 5. Messung 0,3 und 6. Messung 0,3). Der relative Blutfluss im gesunden Hirngewebe (P_{GHS}/P_{WHS}) blieb im Verlauf konstant (1. Messung P_{GHS}/P_{WHS} 3,1; 2. Messung 3,0; 3. Messung 3,2; 4. Messung 3,1; 5. Messung 3,2; 6. Messung 3,2). Der relative Blutfluss der rechts parietalen hyper-

perfundierten Metastase veränderte sich im Verlauf nicht und war 7 Monate nach Bestrahlung noch deutlich zu detektieren (Abb. 2g-i).

Die Signal-Zeit-Kurven der ITS-FAIR-Sequenz zeigten ein verzögertes Maximum des Blutflusses in der Metastase links postzentral gegenüber dem Befund für die graue Hirnsubstanz

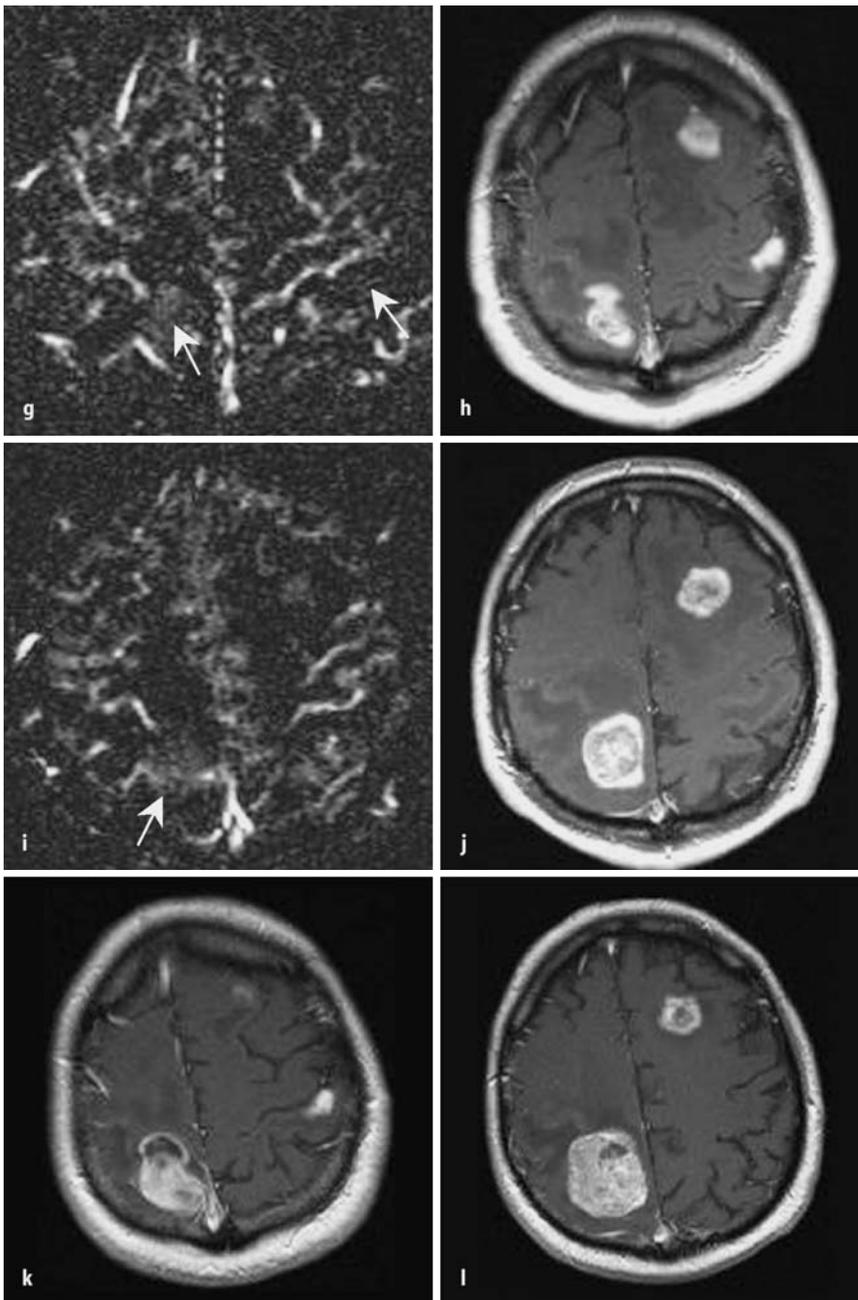


Abb. 2 ▲ g-l (Fortsetzung Seite 394)

(vgl. Fallbericht 1). Ab der 3. Verlaufskontrolle zeigte sich an der Stelle der bestrahlten Metastase links postzentral eine Signal-Zeit-Kurve ähnlich der der weißen Hirnsubstanz. In der neu aufgetretenen Metastase rechts parietal fand sich wiederum ein verzögertes Maximum im Vergleich zum Befund der grauen Hirnsubstanz.

Die ^1H -MRS zeigte im Fall der neu aufgetretenen Metastase rechts parietal und links frontal einen kompletten Verlust des Signals des *N*-Acetyl-*L*-Asparats (NAA), das als Marker für neuronale

Integrität angesehen wird. Zusätzlich war die relative Signalintensität für Cholin (Cho) im Vergleich zu (Phospho-)Kreatin als Hinweis auf einen pathologisch gesteigerten Membranumbau im Vergleich zum gesunden Hirnparenchym deutlich erhöht. Das Spektrum war insgesamt mit dem eines extraaxialen Tumors vereinbar (Abb. 2m-n). Im Bereich der bestrahlten Metastase postzentral links fand sich aufgrund der normalen Signalintensität von Cholin und (Phospho-)Kreatin kein Anhalt für vitales Tumorgewebe. Die zum selben Zeit-

punkt durchgeführte ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung zeigte einen deutlich gesteigerten Glukosemetabolismus der Metastase rechts hochparietal und links frontal (2- bis 3fach erhöhte SUV-Werte im Vergleich zum normalen Kortex). Dies spricht für vitales Tumorgewebe mit hoher proliferativer Aktivität. Aufgrund der multifokalen Befundprogredienz wurde eine Ganzhirnradiatio, kombiniert mit einer Chemotherapie, vor der 7. Messung durchgeführt. Wegen des schlechten gesundheitlichen Zustands des Patienten musste auf die Messung des relativen zerebralen Blutflusses dabei verzichtet werden. Vor der nächsten MR-Kontrolluntersuchung verstarb der Patient.

Diskussion

Es konnten Änderungen des relativen Blutflusses anhand von 2 Fallbeispielen in Hirnmetastasen nach stereotaktischer Einzeitbestrahlung mit den Blutbolusmarkierungstechniken ITS-FAIR und Q2TIPS dargestellt werden. Bei beiden Patienten korrelierte bei den initial hyperperfundierten Metastasen eine Abnahme des relativen Blutflusses nach Bestrahlung mit einem Ansprechen auf die Therapie, selbst wenn das kontrastmittelaufnehmende Volumen zunahm. Ansteigende relative Blutflusswerte zeigten bei beiden Patienten einen Tumorprogress an. Dies konnte sowohl durch die ^1H -MRS, als auch durch den weiteren klinischen Verlauf bestätigt werden. Allerdings sind zur Validierung dieser Beobachtungen weitere MR-Verlaufuntersuchungen und die Evaluation einer deutlich größeren Anzahl von Patienten notwendig, als dies bisher durch die beiden Fallberichte geschehen ist. Zwar erlauben die Blutbolusmarkierungstechniken keine absolute Perfusionsquantifizierung, aber in Verlaufsuntersuchungen bei gesunden Probanden zeigten sich konstante relative Blutflusswerte [9], sodass es wahrscheinlich ist, dass die beobachteten Änderungen des relativen Blutflusses der Hirnmetastasen mit der Tumorperfusion korrelieren. Einschränkung ist zum Protonen-MR-Spektrum des 1. Patienten anzumerken, dass die bestrahlte Metastase links frontal zum Untersuchungszeitpunkt mit 5299 mm^3 größer als die Voxelgröße der spektroskopischen Messung mit 3375 mm^3 war, sodass bei inhomogenem Tumorgewe-

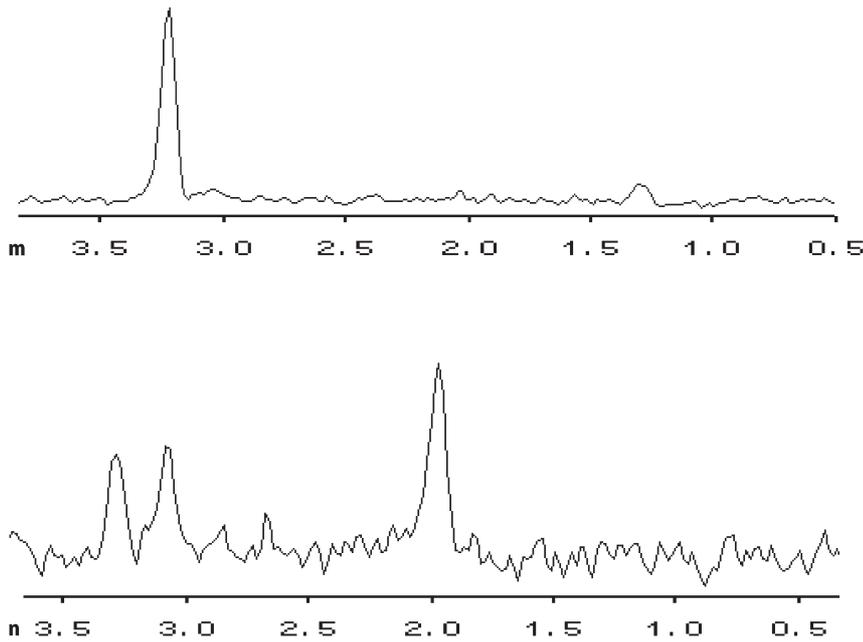


Abb. 2 m–n ▲ Legende siehe Seite 392

be ein möglicher Residualtumor der Detektion entgangen sein könnte.

Kritisch zum Einsatz der Single-Voxel-Technik ist anzumerken, dass bei inhomogenen Tumoren eine exakte Zuordnung zwischen KM-Anreicherung und der vor Kontrastmittelapplikation durchzuführenden Spektroskopie nicht immer mit ausreichender diagnostischer Sicherheit möglich ist. Andererseits ermöglicht diese Technik in relativ kurzer Untersuchungszeit ein Spektrum mit gutem Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) zu gewinnen. Aufgrund der Größe und Inhomogenität der Metastase parietal rechts wurde beim 2. Patienten daher zur Abdeckung des gesamten Metastasenvolumens und zur genauen Zuordnung der Gewebeveränderungen zu einem Tumorprogress oder Bestrahlungsfolgen eine spektroskopische Bildgebung durchgeführt.

Ein weiteres diagnostisches Kriterium stellten die Signal-Zeit-Kurven der ITS-FAIR-Sequenz, die den Einstrom des spinmarkierten Blutes in die Bildschicht demonstrieren, dar. Ein verzögertes Maximum des einströmenden Blutes im Vergleich zum Befund in der grauen Hirnsubstanz lag bei vitalem hyperperfundiertem Tumorgewebe vor, während dieses Muster bei Ansprechen auf die Therapie nicht mehr beobachtet werden konnte. Die Blutflussgeschwindigkeit ist in den hyperperfundierten

Metastasen offenbar verlangsamt. Vermutlich ist dies durch einen größeren Gesamtquerschnitt der Blutgefäße des Tumors im Vergleich zum gesunden Hirngewebe bedingt [20]. Nach Bestrahlung arteriovenöser Malformationen sind in den Gefäßen dosisabhängig fibrinoide Verquellungen und Nekrosen, Endothelschädigungen, Muskelzellproliferationen und Kollagenablagerungen zu erkennen, die den Gefäßdurchmesser reduzieren oder zur vollständigen Obliteration führen [4, 17]. Bei nahezu vollständiger Obliteration der Gefäße sollte dann, ähnlich wie in der weißen Hirnsubstanz, aufgrund der geringen Durchblutung das Signal des einströmenden Blutes nicht mehr nachweisbar sein.

Bei eigenen Untersuchungen an 87 bestrahlten Hirnmetastasen zeigte sich als weitere Limitation der Methode, dass nur 38% aller Hirnmetastasen eine initiale Hyperperfusion aufwiesen. Nur bei diesen Metastasen konnte eine Perfusionsabnahme im Verlauf bei Therapieansprechen gefunden werden. Bei initial hypoperfundierten Hirnmetastasen (62%) konnten nach Strahlentherapie unabhängig vom Therapieansprechen keine signifikanten Perfusionsänderungen gemessen werden. Dies ist wahrscheinlich im geringen Signal-Rausch-Verhältnis der Blutbolusmarkierungstechniken begründet, da Kapillaren mit zu markierendem Blut nur 4%

des Gehirnvolumens ausmachen. Allerdings haben die kontrastmittelverstärkten T2*-Perfusionsstechniken, die ein höheres SNR aufweisen, den Nachteil, dass die Perfusionsquantifizierung aufgrund der gestörten Blut-Hirn-Schranke in Hirnmetastasen eingeschränkt ist.

Die konventionelle, morphologische MRT-Untersuchung ist in der Aussagekraft bei Verlaufskontrollen bestrahlter Hirnmetastasen limitiert, da eine Größenzunahme der Kontrastmitelanreicherung unspezifisch ist [10]. Die MR-Perfusionsbildgebung liefert einen zusätzlichen Parameter, mit dem möglicherweise zwischen Tumorprogress und Strahlenreaktion unterschieden werden kann, zumindest wenn initial ein hyperperfundierter Tumor vorliegt.

Literatur

1. Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, Kooy HM, Loeffler JS (1995) Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastasis. *J Natl Cancer Inst* 87:34–40
2. Barbier EL, Lamalle L, Decorps M (2001) Methodology of brain perfusion imaging. *JMRI* 13:496–520
3. Chalela JA, Alsop DC, Gonzales-Atavales JB, Maldjian JA, Kasner SE, Detre JA (2000) Magnetic resonance perfusion imaging in acute ischemic stroke using continuous arterial spin labeling. *Stroke* 31:680–687
4. Chang SD, Shuster DL, Steinberg GK, Levy RP, Frankel K (1997) Stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: pathologic changes in resected tissue. *Clin Neuropathol* 16:111–116
5. Detre JA, Alsop DC, Vives LR, Maccotta L, Teener JW, Raps EC (1998) Noninvasive MRI evaluation of cerebral blood flow in cerebrovascular disease. *Neurology* 50:633–641
6. Engenhart-Cabillic R (1999) A status of radiotherapy for cerebral metastases. *Front Radiat Ther Oncol* 33:318–326
7. Edelman RR, Siewert B, Darby DG, Thangaraj V, Nobre AC, Mesulam MM, Warach S (1994) Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency. *Radiology* 192:513–520
8. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, Hudgins WR, Weiner R, Harsh GR 4th, Sneed PK et al. (1994) A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:797–802
9. Günther M, Bock M, Schad LR (2001) Arterial spin labeling in combination with a look-locker sampling strategy: inflow turbo-sampling EPI-FAIR (ITS-FAIR). *Magn Reson Med* 46:974–984

10. Huber PE, Hawighorst H, Fuss M, van Kaick G, Wannemacher MF, Debus J (2001) Transient enlargement of contrast uptake on MRI after linear accelerator (LINAC) stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 49:1339–1349
11. Kim SG (1995) Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping. *Magn Reson Med* 34:293–301
12. Liu HL, Kochunov P, Hou J, Pu Y, Mahankali S, Feng CM, Yee SH, Wan YL, Fox PT, Gao JH (2001) Perfusion-weighted imaging of interictal hypoperfusion in temporal lobe epilepsy using FAIR-HASTE: comparison with H2-15O-PET measurements. *Magn Reson Med* 45:431–435
13. Lohr F, Pirzkall A, Hof H, Fleckenstein K, Debus J (2001) Adjuvant treatment of brain metastases. *Semin Surg Oncol* 20:50–56
14. Luh WM, Wong EC, Bandettini PA, Hyde JS (1999) QuipsII with thin-slice T11 periodic saturation: a method for improving accuracy of quantitative perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 41:1246–1254
15. Peterson AM, Meltzer CC, Evanson EJ, Flickinger JC, Kondziolka D (1999) MR imaging response of brain metastases after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Radiology* 211:807–814
16. Pirzkall A, Debus J, Lohr F, Fuss M, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, Wannemacher M (1998) Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 16:3563–3569
17. Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE (1997) Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 87:352–357
18. Silva AC, Kim SG, Garwood M (2000) Imaging blood flow in brain tumors using arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 44:169–173
19. Simonsen CZ, Ostergaard L, Smith DF, Vestergaard-Poulsen P, Gyldensted C (2000) Comparison of gradient- and spin-echo imaging: CBF, CBV, and MTT measurements by bolus tracking. *J Magn Reson Imag* 12:411–416
20. Vaupel P (1994) Blood flow and metabolic microenvironment of brain tumors. *J Neurooncol* 22:261–267
21. Wolf RL, Alsop DC, Levy-Reis I, Meyer PT, Maldjian JA, Gonzalez-Atavales J, French JA, Alavi A, Detre JA (2001) Detection of mesial temporal lobe hypoperfusion in patients with temporal lobe epilepsy by use of arterial spin labeled perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1334–1341

K. Labs, H. Zippel (Hrsg.)

Stand und Perspektiven der Computer-assistierte Chirurgie

Bremen: UNI-MED SCIENCE 2002, 158 S., (ISBN 3-89599-616-5), geb., hardcover, 44.80 EUR

Die computerassistierte Chirurgie hat in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht und in vielen Kliniken Einzug gehalten. Von der Industrie werden die Vorteile der Navigation und Robotik häufig unkritisch herausgestellt und als Routineverfahren umworben. Es lohnt sich also eine Standortbestimmung, die beleuchtet, was momentan möglich ist, aber auch, wo noch Probleme bestehen und wo Entwicklungspotential liegt.

Das vorliegende Buch resultiert aus dem Kongress „CAS 2000 - Pro und Kontra“, der vom 17.-18. November 2000 in Berlin stattfand. Thema waren aktuelle Trends und erste Ergebnisse der computerassistierten Chirurgie in den Fächern Unfallchirurgie, Orthopädie und Neurochirurgie. Nach einer Einführung in die Thematik werden zunächst ökonomische, juristische und ethische Aspekte sehr differenziert und kritisch dargestellt. Neben der Frage, ob von der CAS für den Patienten ein wirklicher Nutzen ausgeht, wurden auch schadensrechtliche Aspekte bei Versagen der Robotik, Fragen der Wartung und Aufklärung erläutert. Schließlich muss auch diskutiert werden, ab wann ein Arzt verpflichtet ist, ein neues Verfahren anzubieten, wenn feststeht, dass hieraus für den Patienten ein Vorteil entsteht. In einem hervorragend bebilderten Beitrag wurden die aktuellen Möglichkeiten der Bildgebung, die Grundvoraussetzung für die Navigation ist, dargestellt.

Ein großes Kapitel widmet sich der Hüftendoprothetik. Nach einem allgemeinen Überblick über Möglichkeiten der Navigation, Roboterfräsung und Herstellung von Individualprothesen werden in experimentellen Studien die Primärstabilität und Kontaktflächen von roboter- und handgefrästen Schäften verglichen. Es schließen sich mehrere Erfahrungsberichte mit verschiedenen Prothesentypen und Navigationssystemen an.

Desweiteren werden verschiedene Möglichkeiten der Planung von Hüftpfannen in Hinblick auf das postoperative Ergebnis verglichen.

Im Kapitel über Kreuzbandchirurgie werden die Möglichkeiten der Transplantatplatzierung mittels Navigation und der Fräsung mittels Roboter beschrieben. In experimentellen und ersten klinischen Studien werden die Vorteile der genaueren Platzierung untersucht, aber auch operationstechnische Schwierigkeiten und neue Ansätze der Planung mittels MRT ausführlich besprochen. Über die Möglichkeiten der Navigation in der Knieendoprothetik wird

in vier Beiträgen über erste Erfahrungen und Ergebnisse berichtet. Trotz guter erster Ergebnisse wird hier noch deutlicher Entwicklungsbedarf aufgezeigt.

Ein Kapitel über den Einsatz in der Wirbelsäulenchirurgie stellt die Möglichkeiten der Navigation mittels präoperativer CT-Planung und intraoperativer C-Bogen-Navigation bezüglich Genauigkeit, Strahlenbelastung und Anwendungsgebieten kompetent und kritisch gegenüber und zeigt die nächsten Entwicklungsschritte auf.

In einem abschließenden Kapitel wird über neue Einsatzbereiche wie Umstellungsosteotomien, Beckenfrakturen berichtet und Ausblicke auf die zu erwartenden Neuerungen gegeben.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das vorliegende Buch einen sehr umfassenden Überblick über den derzeitigen Stand der klinischen Anwendung und Forschungsschwerpunkte gibt. Dem Nutzen durch die erhöhte Genauigkeit werden kritisch praktische Probleme im klinischen Alltag und klinische Ergebnisse gegenübergestellt, sodass sich jeder, der sich für dieses Gebiet interessiert, ein ausgewogenes Bild machen kann. Aufgrund seiner Aufmachung und exzellenten Bebilderung ist es dem Buch kaum anzumerken, dass es sich um einen Kongressband handelt.

Florian Geiger (Heidelberg)