

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Klinische Radiologie
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. W. L. Heindel

**Evaluation der Ansprechbarkeit von
inoperablen Lebermetastasen kolorektaler Karzinome auf unterschiedliche
Behandlungsschemata mittels ¹H- Magnetresonanztomographie**

INAUGURAL- DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster

vorgelegt von:

Andrea Mechtild Elisabeth Kutzer
aus Siegen

2004

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. B. Pfeleiderer

2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. M. Gaubitz

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Februar 2004

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Klinische Radiologie
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. W. L. Heindel
Referent: Prof. Dr. rer. nat. B. Pfeleiderer
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Gaubitz

Zusammenfassung

Evaluation der Ansprechbarkeit von inoperablen Lebermetastasen kolorektaler Karzinome auf unterschiedliche Behandlungsschemata mittels ¹H- Magnetresonanzspektroskopie

Andrea Kutzer

Mit der ¹H- MR- Spektroskopie existiert ein neues nicht- invasives Verfahren, mit dem die Erfassung von Stoffwechselprozessen im Leberparenchym möglich ist. Mit Hilfe dieser Methode wurde ein Kollektiv von 23 Normalprobanden und 11 Patienten, die an einem kolorektalem Karzinom mit fortgeschrittener Lebermetastasierung erkrankten, vor Beginn und im Verlauf ihrer Chemotherapie untersucht. In dieser Studie sollte die Aussagekraft der ¹H- MR- Spektroskopie im Vergleich zu den Standarduntersuchungen und klinischen Verlaufskontrollen (Serumlaborparameter, Tumormarker und Bildgebung) bewertet werden. Als spektroskopisch gemessene Resonanzen der Lebermetabolite wurden die Konzentrationen der Lipide, der Phosphomonoester, des Glykogens und Glutamins untersucht.

Ein überraschendes Ergebnis unserer Studie war, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Lebergewebe gesunder Normalprobanden und dem metastatischen und tumorfreien Lebergewebe der Patienten gab. Unterschiede traten nur im Verteilungsmuster der ungesättigten Lipide, Phosphomonoester, des Glutamins und Glykogens auf: so konnte z. B. bei allen Patienten im tumorfreien und im tumorösen Lebergewebe Phosphomonoester- Resonanzen nachgewiesen werden, aber nur bei 40 % in der Gruppe der Normalprobanden.

Ein wichtiger prognostischer Marker war das Resonanzverhältnis der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden. Je höher der Wert für diesen Quotienten bei einem Patienten während der Therapie war, desto höhere Chancen hatte der Patient, mit einer Regression auf die Chemotherapie zu reagieren. Dies wurde besonders durch einen Konzentrationsabfall der ungesättigten Lipide als Zeichen einer gedrosselten Zellmembransynthese hervorgerufen. So kam es bei einem Anstieg dieses Resonanzverhältnisses zu einer Abnahme von Laborparametern, die auf eine starke Leberschädigung hinweisen (GOT, GPT, γ - GT und Alkalische Phosphatase) oder direkt mit dem Tumor in Verbindung stehen (Tumormarker). Zur Beurteilung des Therapieverlaufs wurde ebenfalls die Konzentration der Phospholipide hinzugezogen. Kam es im Verlauf der Chemotherapie durch Nekrosenbildung mit reduziertem Metabolismus zu einem Absinken der Phosphomonoester im Vergleich zu den vorangegangenen Werten, konnte von einer Progression der Metastasierung und damit einer Therapieerfolglosigkeit ausgegangen werden. Im umgekehrten Fall wurde ein Anstieg dieses Metabolits beobachtet, wenn die Therapie erfolgsversprechend war.

Ebenfalls scheinen hohe hepatische Lipidkonzentrationen vor Beginn einer Chemotherapie zu einer besseren Ansprechbarkeit der Therapie zu führen. Auf der anderen Seite ist ein Absinken der hepatischen Lipidmenge mit einem schlechten Therapieergebnis verbunden. Hohe Lipidkonzentrationen scheinen demnach ein Hinweis auf eine relativ hohe „Rest“ - Synthese- und Speicherfähigkeit der Leber zu sein, was ein besseres „Anfluten des Chemotherapeutikums“ ermöglicht. Als daraus zu ziehende Konsequenz könnte es vielleicht in Zukunft möglich sein, Tumorpatienten gezielter zu behandeln, weil man durch diese Ergebnisse – nach Überprüfung der Daten anhand eines größeren Patientenkollektivs – Therapieverläufe schneller und effizienter beurteilen kann.

Zusammenfassend könnte die ¹H- MRS der Leber zukünftig nach einer methodischen Weiterentwicklung (z. B. dreidimensionale Multivoxelspektroskopie, Chemical- Shift- Bildgebung (CSI)) eine sinnvolle Ergänzung zu Labor, Klinik und CT- Diagnostik darstellen und bei der Chemotherapieplanung hilfreich sein.

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Februar 2004

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1 Einleitung	4
1.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms	4
1.2 Ätiologie des kolorektalen Karzinoms	4
1.3 Pathogenese des kolorektalen Karzinoms	5
1.4 Histologie und Wachstumsformen des kolorektalen Karzinoms	6
1.5 Einteilung und Klassifikation.....	6
1.6 Klinik des kolorektalen Karzinoms	6
1.6.1 Symptome	6
1.6.2 Komplikationen.....	7
1.6.3 Vorsorge- und Screeninguntersuchungen.....	7
1.6.4 Diagnostik bei kolorektalem Karzinom.....	7
1.6.4.1 Serumparameter.....	8
1.6.5 Therapiemöglichkeiten.....	10
1.6.5.1 Chirurgische Therapie	11
1.6.5.2 Chemotherapie.....	11
1.6.5.3 Strahlentherapie	12
1.7 Überlebensraten von Patienten mit kolorektalem Karzinom.....	12
1.8 Metastasierungswege.....	13
1.9 Patienten mit Lebermetastasierung bei kolorektalem Karzinom.....	13
1.9.1 Symptomatik bei Lebermetastasierung	13
1.9.2 Diagnostik der Lebermetastasierung	14
1.9.2.1 Bildgebung	14
1.9.3 Therapiemöglichkeiten bei Lebermetastasierung.....	16
1.9.3.1 Chirurgische Therapie	16
1.9.3.2 Chemotherapie.....	17
1.9.3.3 sonstige Behandlungsformen.....	19
1.9.4 Verlaufskontrolle bei Lebermetastasierung.....	19
1.9.5 Überlebenszeiten bei Lebermetastasierung	20
1.10 Magnetresonanztomographie	20
1.11 Stand der Forschung.....	21
1.11.1 ³¹ P- NMR- Spektroskopie	21
1.11.2 ¹⁹ F- NMR- Spektroskopie	23

1.11.3	¹ H- Magnetresonanzspektroskopie	24
1.12	Ablauf und Ziel dieser Studie	25
2	Material und Methoden	27
2.1	Untersuchungskollektiv	27
2.1.1	Normalprobanden.....	27
2.1.2	Patientenkollektiv	27
2.2	MR- Tomographie.....	31
2.3	Grundlagen und Prinzipien der NMR- Spektroskopie	31
2.3.1	Physikalische Grundlagen.....	32
2.3.2	Shimming	33
2.3.3	¹ H- MRS der Leber.....	33
2.3.4	Untersuchungsprotokoll	35
2.3.5	Quantifizierung.....	37
2.4	Erfassungsbogen und statistische Auswertung.....	38
3	Ergebnisse.....	40
3.1	Vor Chemotherapie.....	41
3.1.1	Normalprobanden.....	41
3.1.2	Patientenkollektiv vor Chemotherapie – Einfluß von Alter, Gewicht und Geschlecht	43
3.1.3	Serumlaborparameter und Lebermetabolite	47
3.1.4	Vergleich zwischen den Patienten vor Chemotherapie und den Normal- probanden.....	50
3.2	Während der Chemotherapie (Patienten)	54
3.2.1	Chemotherapieverlauf einzelner Patienten.....	54
3.2.2	Lebermetabolite versus Standardlaborparameter	56
3.2.3	Korrelation der Lebermetabolite mit dem Therapieerfolg	60
3.2.4	Vergleich gesunde und metastatische Leberareale	61
3.2.5	Vorhersagen des Therapieerfolges	70
4	Diskussion	72
4.1	Abhängigkeit der Lipidkonzentration in der Leber vom Alter.....	73
4.2	Abhängigkeit der Lipidkonzentration in der Leber vom Geschlecht	74
4.3	Abhängigkeit der spektroskopisch bestimmten Lebermetabolite vom Körpergewicht	75

4.4	Vergleich zwischen der Gruppe der Patienten vor Chemotherapiebeginn und der Gruppe der Normalprobanden	76
4.5	Korrelation der spektroskopisch bestimmten Lebermetabolite mit den Laborstandardparametern vor Beginn der Chemotherapie	78
4.5.1	Tumoröses Lebergewebe	78
4.5.2	Radiologisch tumorfreies Lebergewebe	79
4.5.2.1	Glutamin	79
4.5.2.2	Glykogen	79
4.5.2.3	Phosphomonoester	80
4.6	Patienten während der Chemotherapie	80
4.6.1.1.1	Regression	80
4.6.2	Progression	82
4.6.3	Korrelation der spektroskopisch bestimmten Lebermetabolite im tumorösen Lebergewebe mit den Serumlaborparametern im Verlauf der Chemotherapie	85
4.6.3.1	Lipide	85
4.6.3.2	Glykogen/ Phosphomonoester	86
4.6.4	Korrelation der spektroskopisch bestimmten Lebermetabolite <i>im radiologisch tumorfreien Lebergewebe</i> mit den Serumparametern im Verlauf der Chemotherapie	86
4.6.4.1	Lipide	86
4.6.4.2	Glutamin	87
4.6.4.3	Phosphomonoester (PME)	88
4.6.4.4	Glykogen	88
5	Ausblick	89
6	Literaturverzeichnis	91
7	Anhang I	96
8	Anhang II	97
8.1	Krankengeschichten der Patienten	97
8.2	Erfassungsbogen	111
9	Abbildungsverzeichnis	116
10	Abkürzungsverzeichnis	119
11	Danksagung	123
12	Lebenslauf	124

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms

Kolorektale Karzinome (KRK) treten meist im höheren Lebensalter (ab 50.- 60. Lebensjahr) in den Industrieländern auf. Die Inzidenz beträgt im 4. Lebensjahrzehnt 10/ 100000 Einwohner und steigt bis zum 8. Lebensjahrzehnt bis auf 400/ 100000 Einwohner an [1]. Allgemein ist eine zunehmende Häufigkeit zu verzeichnen, welche besonders die Karzinome von Rektum und Sigmoid betrifft [2].

In der Statistik der Krebstodesfälle in Deutschland stehen KRK an zweiter Stelle. Bei Frauen ist es das zweithäufigste und bei Männern das dritthäufigste Karzinom [1]. Das Risiko an einem KRK zu erkranken, liegt in Deutschland für die Gesamtbevölkerung bei etwa 5 %. Die Inzidenz hat sich in den letzten Jahren nahezu verdoppelt [3].

Bezüglich der Häufigkeit des KRK finden sich erhebliche geographische Unterschiede: Eine hohe Inzidenz in Nordamerika und Europa, im Vergleich dazu niedrige Inzidenz in Asien, Südamerika und im südlichen Afrika. Interessanterweise sind geographische, geschlechtsbezogene und rassische Aspekte bei Kolon- und Rektumkarzinom nicht identisch. Dies weist darauf hin, dass bei bestehender enger Beziehung zwischen diesen Karzinomen Unterschiede in der Ätiologie nicht auszuschließen sind [4].

1.2 Ätiologie des kolorektalen Karzinoms

Geschätzte 10% der kolorektalen Karzinome sind durch autosomal- dominant vererbte Keimbahnmutationen (familiäre adenomatöse Polyposis, (FAP), Gardner- und Turcot-Syndrom (beides Formvarianten der FAP) und hereditäres non- polyposis colorectal carcinoma, (HNPCC)) bedingt. Die restlichen 90 % treten sporadisch auf [1]. Das Karzinom entwickelt sich aus dem Adenom mit einer durchschnittlichen Latenzzeit von ca. 10 Jahren und zeichnet sich durch langsames Wachstum und relativ späte Metastasierung aus. Fördernde Faktoren sind: genetische Faktoren (bei 20 % der Erkrankten existiert eine genetische Disposition), Sprue, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Z. n. Mamma- / Ovarial- oder Uteruskarzinom, Adipositas, Cholelithiasis und Ernährungsänderung (fettreich, ballaststoffarm). Mit einem erhöhtem Risiko belastet sind zudem Patienten, die bereits ein Kolonkarzinom hatten, und als geheilt gelten. Auch tragen bakterielle Gärungs- und

Fermentierungsprozesse in Kolon und Rektum dazu bei, dass aus Proteinen, Gallensäuren und Cholesterin karzinogene und/ oder kokarzinogene Stoffe entstehen können [4, 5]. Dadurch wird auf die Darmmucosa ein proliferativer Reiz ausgeübt, der die Karzinogenese unterstützt [4]. Als fakultative Präkanzerosen gelten Adenome, HNPCC und chronisch entzündliche Darmerkrankungen; obligate Präkanzerosen sind FAP, das Gardner- und Turcot- Syndrom.

Voraussetzung für die Entstehung eines KRRs ist die Mutation von zwei oder mehreren Genen, die Zellproliferation, Differenzierung oder programmierten Zelltod regulieren. Diese Mutationen sind überwiegend durch genotoxische Agenzien umweltbedingt [1].

Die Lokalisation befindet sich zu 40 % im Bereich des Rektums, die übrigen 60 % entfallen auf das Kolon [1] (siehe **Abbildung 1.1**).

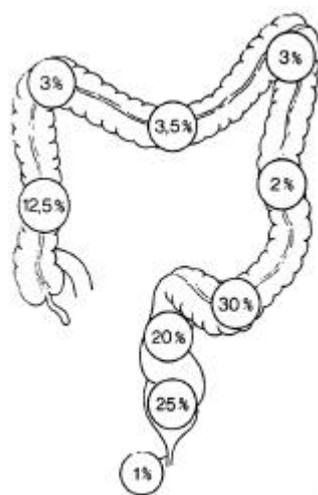


Abbildung 1.1: Häufigkeitsverteilung des kolorektalen Karzinoms; aus: [2]

1.3 Pathogenese des kolorektalen Karzinoms

Zum jetzigen Kenntnisstand geht man bei der Entstehung des kolorektalen Karzinoms von einer Adenom- Karzinom- Sequenz aus, wobei das Risiko für die Entartung und Invasivität mit zunehmender Größe ansteigt [5]. Durch invasives Wachstum penetriert es die Muscularis propria, erreicht lymphatische und vaskuläre Strukturen, und setzt auf diesem Weg Metastasen (lymphogen und hämatogen).

Das Tumorwachstum verläuft meist über lange Zeit klinisch stumm mit einer Tumorverdopplungszeit von $1 \frac{3}{4}$ Jahren [4]. In späteren Stadien kann der Tumor in die Harnblase und bei der Frau in die Vagina einbrechen oder durch Involvierung von Nerven des kleinen Beckens Ursache von starken Schmerzen in der Sakralregion sein.

1.4 Histologie und Wachstumsformen des kolorektalen Karzinoms

70 % aller KRKs sind Adenokarzinome (histologische Einteilung in tubuläre, tubulopapilläre und papilläre Adenokarzinome) [2]; der Rest setzt sich aus schleimbildenden Gallert-/ Siegelringzell-/ und Plattenepithelkarzinomen und anaplastischen Tumoren zusammen. Sehr selten sind nichtepitheliale mesenchymale Tumoren wie lipomatöse und myogene (Stroma-) Tumoren.

Nach dem Wachstumstyp lassen sich makroskopisch schüsselförmig ulzerierende, exophytische, polypoide und diffus infiltrierende Formen unterscheiden.

Im Rektum und distalen Kolon wächst der Tumor mehr zirkulär stenosierend, während er im Zaekum und proximalen Kolon mehr polypös und blumenkohlartig ausgeprägt ist [4].

1.5 Einteilung und Klassifikation

Die Klassifikation erfolgt nach Dukes (Stadien A- D) oder der TNM- Klassifikation (*Staging*) oder selten nach Astler- Coller. Zusätzlich werden 4 verschiedene Differenzierungsgrade (*Grading, G*) unterschieden: G1: gut differenziert; G2: mäßig differenziert; G3: schlecht differenziert und G4: entdifferenziert. G1 und G2 werden zu den niedrigmalignen Karzinomen gezählt, während G3 und G4 zu den hochmalignen Karzinomen gehören.

1.6 Klinik des kolorektalen Karzinoms

1.6.1 Symptome

Eine klinische Symptomatik tritt erst spät auf und ist abhängig von der Ausdehnung und Lokalisation des Tumors (siehe **Tabelle 1.1**).

Häufig kommt es bei den Patienten durch Exulzerationen des Tumors zu okkulten oder manifesten Blutungen, welche oft eine mikrozytäre hypochrome Anämie bedingen, sowie zu Blähungen, Änderungen der Stuhlgewohnheiten (Obstipation und Diarrhoe im Wechsel) und Schleimauflagerungen. Zusätzlich klagen viele Patienten über einen Leistungsknick und Gewichtsverlust [1, 2, 4].

Symptom	Ursache	Lokalisation
Allgemeinsymptome (Schwäche, Kurzatmigkeit)	Mikroblutung	Rechtes Kolon
Obstruktion	Zirkuläres Tumorwachstum	C. descendens und Sigmoid
Abdominale Koliken	Obstruktion	C. descendens und Sigmoid
Wechselnde Stühle (Obstipation und Diarrhoe)	Obstruktion	Rektum
Tenesmen	Obstruktion	Rektum

Table 1.1: Symptome in Abhängigkeit von der Lokalisation des kolorektalen Karzinoms [4]

1.6.2 Komplikationen

Komplikationen des KRK sind prästenotische Dilatationen mit Subileus- und Ileussyndromatik und selten eine größere Blutung, die die operative Revision erfordert.

1.6.3 Vorsorge- und Screeninguntersuchungen

Vorsorge- und Screeninguntersuchungen umfassen Anamnese (Frage nach Auftreten von erblichen Syndromen wie FAP, HNPCC oder Colitis ulcerosa; Adenome oder kolorektales Karzinom), Inspektion (Analkarzinom) und Palpation (20 % aller Rektumkarzinome liegen im tastbaren Bereich). Ab dem 50. Lebensjahr sollte jährlich eine Stuhluntersuchung auf okkultes Blut (Hämoccult- Test) und alle 3- 5 Jahre eine flexible Sigmoidoskopie oder Koloskopie durchgeführt werden.

1.6.4 Diagnostik bei kolorektalem Karzinom

Die Diagnosesicherung erfolgt als Kombination aus Laboruntersuchungen (Serumdiagnostik) und Bildgebung. Als Zieluntersuchungen werden eine Koloskopie mit gleichzeitiger bioptischer Sicherung, ein Computertomographie (CT) des Abdomens zur Lymphknoten- und Lebermetastasensuche, ein Röntgen- Thorax zum Ausschluss von Lungenbeteiligung und

gegebenenfalls eine Sonographie zur Metastasensuche und zum Ascitesnachweis durchgeführt [2]. In der Labordiagnostik können eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und eine Hyposiderinämie feststellbar sein. Die Untersuchung des Patientenserums umfasst unter anderem folgende Parameter:

1.6.4.1 Serumparameter

Die Bestimmung der Serumtransaminasen *Glutamat- Oxalat- Dehydrogenase* (GOT) und der *Glutamat- Pyruvat- Transaminase* (GPT) gehört zu der Basisdiagnostik von Lebererkrankungen, sowie deren Verlaufsbeurteilung. Die Funktion dieser Enzyme besteht darin, durch Transfer von Amino- (NH₂)- Gruppen die Umwandlung von einer α - Ketosäure zur Aminosäure und umgekehrt zu katalysieren. Dabei handelt es sich meist um α -Ketoglutarat. GPT hat eine größere spezifische Aktivität in der Leber als GOT, da GOT in der Leber in einer 10 mal höheren Konzentration als im Herz- oder Muskelgewebe vorkommt. Es ist bevorzugt im Zytoplasma lokalisiert und ein weitgehend spezifisches Zeichen einer Leberläsion. GOT liegt in großer Konzentration mitochondrial (zu 70 %) im Herz- und Muskelgewebe vor und ist aus diesem Grund weniger spezifisch und kann daher sowohl bei chronischen Lebererkrankungen als auch bei Herz- und Skelettmuskelnekrosen erhöht sein. Aufgrund der unterschiedlichen Lokalisation dieser beiden Enzyme kommt es im Verlauf einer Leberschädigung zu einem zeitversetzten Anstieg: leichte Leberzellschädigungen führen eher zu einem Anstieg des zytoplasmatischen Enzyms GPT, während schwere Leberzellschädigungen mit einem Anstieg des mitochondrialen Enzyms GOT einhergehen. Durch Bildung des De Ritis- Quotienten (GOT/ GPT) können Aussagen über das Ausmaß über den Schweregrad des Schadens gemacht werden. Ein De Ritis- Quotient > 1 ist ein Zeichen besonders für den Übertritt der GOT ins Plasma und zeigt somit den Untergang von Hepatozyten an [6-8].

Die *g- Glutamyl- Transferase* (γ - GT) ist ein Enzym, welches vorwiegend auf der Zellmembran lokalisiert ist und mit hohen Aktivitäten in der Niere, Pankreas, Leber, Gehirn, Mamma, Lunge, Dünndarm, Milz, Testes und Prostata vorkommt. Es findet sich nicht im Muskel, in Erythrozyten und im Knochen. Die höchste spezifische Aktivität entwickelt sie in der Niere, das Organ mit der höchsten Enzymmenge ist allerdings die Leber. Daher gilt die γ -GT bei einem Serumanstieg als leberspezifisch. Die Aufgabe dieses Enzyms besteht darin, im

γ - Glutamylzyklus unter Verbrauch von Glutathion Aminosäuren aus den Körperflüssigkeiten aufzunehmen [6-9].

Bei der *Lactatdehydrogenase* (LDH) handelt es sich um ein ubiquitäres zytoplasmatisches Enzym, welches aus zwei monomeren Untereinheiten (H- und M- Kette) besteht und in fünf LDH- Isoenzymformen mit jeweils unterschiedlicher Substratspezifität vorkommt. Leberspezifisch ist das Isoenzym LDH₅ mit kurzer Halbwertszeit. LDH katalysiert die Reduktion von Pyruvat zu Lactat mit Hilfe von NADH/ H⁺ in der Glykolyse. Ein Anstieg dieses Enzyms im Serum kann ein Hinweis auf einen erhöhten Zellerfall z. B. bei einer Leber- oder Nierenerkrankung, einem Herzinfarkt, einer Neoplasie, Embolie oder einer Hämolyse sein. Die Bedeutung des LDHs liegt dabei schwerpunktmäßig in der Verlaufsbeurteilung dieser Erkrankungen [6-8, 10].

Die *Alkalische Phosphatase* (AP) ist ein uneinheitliches Enzym. Die Aktivität der Serum-Alkalischen Phosphatase ist die Summe verschiedener Isoenzyme. Dabei handelt es sich um die Leber- AP, die Knochen- AP, die Gallengangs- AP und die Dünndarm- AP. In der Schwangerschaft lässt sich in der 2. Schwangerschaftshälfte zusätzlich noch eine Plazenta- AP nachweisen. Bei einigen Tumoren beobachtet man außerdem das Auftreten einer tumorspezifischen AP. Zur Gesamtktivität tragen im normalen Serum überwiegend das Leber- und Knochenisozym bei. Viele Lebererkrankungen und besonders cholestatische Zustände gehen mit einer Erhöhung der Serum- AP einher. Setzt man dieses Enzym in Relation zu den Serumtransaminasen, können sich Aufschlüsse über die Art der Schädigung ergeben [6-9].

Tumormarker sind Substanzen, deren Auftreten oder erhöhte Konzentration im Serum (meist) einen Zusammenhang mit dem Vorhandensein und/ oder Verlauf von bösartigen Tumoren aufweisen (z. B. Tumorantigene, Enzyme, Hormone) und als Marker in der Diagnostik oder im Verlauf benutzt werden. Sie werden von den Tumorzellen selbst gebildet oder der Tumor induziert ihre Bildung. Tumormarker lassen sich häufig immunhistochemisch im Gewebe und/ oder biochemisch im Blut oder teilweise in Exkrementen nachweisen [5]. Zur Diagnose von malignen Erkrankungen nach Auftreten von Symptomen sind Tumormarker in Verbindung mit anderen Diagnoseverfahren geeignet.

Zu den Tumormarkern des kolorektalen Karzinoms gehören CEA (Carcinoembryonic Antigen), CA 19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9) und CA 72-4 (Carbohydrate Antigen 72-4)

und werden zum präoperativen Staging, zur postoperativen Verlaufskontrolle und zur Rezidiverkennung eingesetzt.

CEA ist ein normaler Bestandteil der kolorektalen Schleimhaut. Die höchsten *CEA*-Gewebskonzentrationen finden sich in primär kolorektalen Karzinomen und deren Lebermetastasen.

CA 19-9 ist ein Antigen (Hapten), das sich immunhistochemisch in Magen-, Pankreas und Gallengangszellen sowie in Epithelien von Magen und Kolon, Endometrium und Speicheldrüsen nachweisen lässt. Hohe Konzentrationen finden sich in normalem Pankreassaft und in Samenflüssigkeit sowie in der Galle bei Patienten mit benignen Erkrankungen. Daher ist *CA 19-9* nicht tumorspezifisch.

CA 72-4 ist ein mit Tumoren assoziierter Glykoprotein-Komplex, der auch auf fetalem Gewebe vorkommt und an der Außenseite vieler Epithelien lokalisiert ist.

Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom war *CEA* in 54 %, *CA 19-9* in 36 % und *CA 72-4* in 25 % der Fälle erhöht [11]. Die Sensitivität für *CEA* beim KRK liegt bei 83 %, für *CA 19-9* bei 53 % und für *CA 72-4* bei 56 %, während die Spezifität für *CEA* bei 72 %, für *CA 19-9* bei 86 % und für *CA 72-4* bei 100 % liegen. Die Sensitivität bei Kombination dieser Marker liegt für KRK bei 89 % [12]. Ihnen kommt zudem eine prognostische Bedeutung zu: erhöhte präoperative Spiegel von *CEA*, *CA 19-9* und *CA 72-4* korrelieren mit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien und einem schlechterem klinischem Outcome [13, 14]. Sie eignen sich allerdings nicht zum Screening asymptomatischer Karzinomträger.

1.6.5 Therapiemöglichkeiten

Für die Therapie des kolorektalen Karzinoms eignen sich im folgenden drei Therapieformen:

1. chirurgische Therapie
2. Chemotherapie
3. Strahlentherapie

1.6.5.1 Chirurgische Therapie

Als angestrebte kurative Therapieform ist – besonders im Stadium II und III – die radikale chirurgische Resektion des tumortragenden Darmabschnitts, einschließlich des Lymphdrainagesystems und der lokalen Lymphknoten, das Mittel der Wahl [4]. Das Ausmaß der Resektion wird durch den Tumor (besonders Größe und Lage), die arterielle Blutversorgung des betroffenen Darmabschnitts und die Verteilung der regionalen Lymphknoten bestimmt. Als Operationverfahren kommen eine rechtsseitige bzw. linksseitige Hemicolektomie, Transversumresektion, subtotale Kolektomie, Sigmaresektion, tiefe anteriore Rektumresektion, Rektumextirpation und eine endständige Sigmoidostomie in Betracht. In einigen Fällen kann die Anlage eines Anus praeternaturalis notwendig werden. Die Gesamtoperationsquote beträgt über 90 %, allerdings sind ca. 25 % aller kolorektalen Karzinome wegen Fernmetastasierung oder dem Alter des Patienten inkurabel [2]. In diesen Fällen wird eine palliative lokal radikale Tumorextirpation durchgeführt. Im Anschluss erfolgt oft eine Chemotherapie.

1.6.5.2 Chemotherapie

Chemotherapien werden als adjuvante oder palliative Therapien durchgeführt. Dazu wird 5-Fluoruracil (5-FU) mit Folinsäure in unterschiedlichen Kombinationen mit Levamisol, Leucovorin, Irinotecan (CPT-11), Oxaliplatin, 17-1A-Antikörper oder Capecitabine (orales 5-FU-Analogon) verabreicht [3]. Die eingesetzten Chemotherapien, deren Charakteristika und Erfolgsraten werden unter 1.9.3.2 näher beschrieben.

Voraussetzung für die Einleitung einer adjuvanten Therapie ist der Ausschluss von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der als kurativ angesehenen Operation, ein ausreichender Allgemeinzustand und das Fehlen von fortgeschrittenen Zusatzerkrankungen [15]. Durch eine derartige Weiterbehandlung sollen Mikrometastasen, die zum Zeitpunkt der Operation bereits vorliegen und weder mit klinischen noch mit bildgebenden Verfahren erfasst werden können, verringert werden.

Für das Rektumkarzinom zeichnet sich eine postoperative kombinierte Radiochemotherapie für die Stadien Dukes B2 und C ab. Als Chemotherapeutikum wird ebenfalls 5-Fluoruracil eingesetzt. Eine Kombination mit niedrig dosierter Folinsäure ist möglich [4].

Ist das Karzinom nicht mehr kurativ operabel, hat die palliative Chemotherapie das Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern und bei klinischer Symptomatik die Lebensqualität zu verbessern. Auch in diesem Fall wird 5- FU und Folinsäure eingesetzt.

1.6.5.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie findet sowohl prä- als auch postoperativ Einsatz bei fortgeschrittenen Tumoren (Dukes B2 und C), wobei die Rezidivraten deutlich gesenkt werden können [4]. Palliativ können Schmerzen oder Blutungen strahlentherapeutisch angegangen werden. Die Kombination mit 5- FU als adjuvante Therapieform beim Rektumkarzinom hat sich als günstig erwiesen.

1.7 Überlebensraten von Patienten mit kolorektalem Karzinom

Die 5- Jahres- Überlebensrate ist weitgehend abhängig von dem Stadium der Erkrankung, in dem sie diagnostiziert wurde. Eine bedeutende Rolle spielen hierbei die Tumorausbreitung (TNM- Klassifikation), Tumordifferenzierung (Grading) und das Vorliegen eines möglichen Residualtumors (Stadium I: 85 %; Stadium II: 50- 60 %; Stadium III: 25- 35 %). Bei nichtkurativer Tumorresektion und bei Vorhandensein von Fernmetastasen (Dukes D bzw. Stadium 4) in Leber oder/ und Lunge sinkt die 5- Jahres- Überlebensrate auf 0- 5 % [2] (siehe **Abbildung 1.2**).

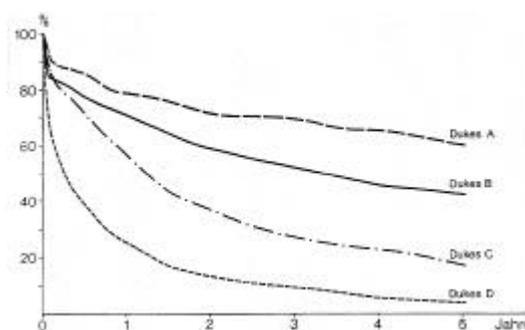


Abbildung 1.2: Überlebenszeit beim kolorektalen Karzinom, Abhängigkeit von der Dukes-Klassifikation; aus: [2]

Rezidive sind relativ häufig (durchschnittlich 50 %), werden meist durch Anstieg der Tumormarker diagnostiziert und ereignen sich zu 70 % im ersten Jahr [2]. Die prozentuale

Rezidivhäufigkeit des Kolonkarzinoms ist vom Primärtumorstadium abhängig: T1 N0 4 %, T2 N0 10 %, T3 N0 14 %, T4 N0 21 %, T1/ 2 N+ 8 %, T3 N + 25 %, T4 N+ 30 %. Zusätzlich beeinflussen klinische Faktoren wie Tumorperforation, Obstruktion und Höhe der präoperativen CEA- Serumkonzentration das Rezidivrisiko [16]. 50 % aller Patienten mit einem Kolonkarzinom versterben an ihrer Erkrankung [16].

1.8 Metastasierungswege

Die Metastasierung erfolgt erst, wenn der Tumor die Muscularis mucosae durchbrochen hat. Das KRK metastasiert vorwiegend hämatogen in die Leber. Allerdings ist der Weg der Metastasierung abhängig von der Gefäßversorgung des jeweiligen tumorbefallenen Darmabschnitts:

Karzinome des Zäkums, Kolons, Sigmas und des oberen Rektumanteils setzen ihre Metastasen über die V. mesenterica superior et inferior und die V. portae hepatis in die Leber und eventuell später in die Lunge (Portatyp). Befindet sich das Karzinom in den oberen zwei Dritteln des Rektums, kommt zusätzlich die Metastasierung in die Brust- und Lendenwirbelsäule in Frage. Im Gegensatz dazu metastasiert das tiefsitzende Rektumkarzinom über die Vv.rectales mediae et inferiores, Vv. iliacae interni und V.cava inferior direkt in die Lunge (Cavatyp).

Zusätzliche Metastasierung erfolgt in beiden Fällen in regionale und paraaortale Lymphknoten und Gehirn.

1.9 Patienten mit Lebermetastasierung bei kolorektalem Karzinom

Wie schon erwähnt, metastasiert das KRK am häufigsten in die Leber. Metastasen von Kolorektalkarzinomen sind die häufigsten malignen Lebertumoren [5].

1.9.1 Symptomatik bei Lebermetastasierung

Meist haben die Patienten keine oder nur eine milde Symptomatik [17]; nur bei größeren Metastasen und im fortgeschrittenem Stadium verspüren die Patienten ein Druck- / Schmerzgefühl im rechten Oberbauch, was zu Kompressionssyndromen wie Ikterus und portaler Hypertension führen kann [18].

Hinzu können ein plötzlicher ungewollter Gewichtsverlust sowie oft eine erhebliche Hepato- und Splenomegalie kommen. Ein Ikterus kann bei fortgeschrittener Lebermetastasierung vorliegen. In diesem Fall können auch Ödeme, Pleuraergüsse und Lymphknotenschwellungen gefunden werden. Eventuell treten bei den Patienten durch den hohen Glucosebedarf des Tumors hypoglykämische Zustände auf.

1.9.2 Diagnostik der Lebermetastasierung

Im Rahmen der endgültigen Diagnosestellung einer Lebermetastasierung geben die Serumparameter, Tumormarker und die bildgebenden Verfahren einen Aufschluss über das Ausmaß der Metastasierung. Im Laborbefund ist der Anstieg von γ -GT als erstes Zeichen für das Vorliegen einer Lebermetastasierung zu werten. Im Anschluss steigen auch LDH, AP und Aminotransferasen. Auch der Anstieg von CEA, CA 19-9 und CA 72-4 kann auf eine Lebermetastasierung hinweisen. Können bereits eine Hyperbilirubinämie und andere hepatische Synthesestörungen gefunden werden, ist von einer ausgedehnteren Metastasierung auszugehen.

Die weitere Diagnostik erfolgt über Sonographie, Computertomographie (CT) mit Kontrastmittelgabe und Magnetresonanztomographie (MRT), um die Operabilität der Metastasen festzustellen.

Vor einer definitiven Therapieentscheidung muss jede Leberläsion sicher charakterisiert werden, da bei bis zu 15- 20 % der Bevölkerung bösartige Lebertumoren vorkommen können [19].

1.9.2.1 Bildgebung

Am Beginn der bildgebenden Diagnostik steht zumeist die Sonographie. Sie kann Informationen über die Leberform und -größe, parenchymatöse und vaskuläre Strukturen sowie lokale Leberläsionen in über 90 % der Fälle geben [20]. Die Sensitivität dieses Verfahrens ist allerdings der CT und der Magnetresonanztomographie (MRT) – insbesondere bei der Diagnostik kleinerer Leberläsionen unterlegen. Davon ausgenommen ist die intraoperative Ultraschalluntersuchung (IOUS), der besonders für die Erkennung kleinerer, auch tiefer gelegener Herde eine besondere Bedeutung zukommt. Ein Nachteil ist die Invasivität dieses Verfahrens [21].

Die Indikation zur Computertomographie oder Magnetresonanztomographie wird hauptsächlich zur weiteren Abklärung der Lokalisation und Spezifizierung bei Vorliegen von

sonographisch verdächtigen Befunden der Leber gestellt. Für die CT- Untersuchung lassen sich drei Methoden unterscheiden: a) konventionelle CT (siehe **Abbildung 1.3**); b) Spiral- CT und c) invasive CT nach arterieller Kontrastmittelgabe (CTAP).

Bei der konventionellen CT wird ein jodhaltiges Kontrastmittel injiziert, was die Leberläsionen hypodens erscheinen lässt. Die Sensitivität dieses Verfahrens liegt bei 85 %. Ein Vorteil der Spiral- CT- Technik ist, dass auch dünnere Schichten rekonstruiert werden können und damit auch kleine Läsionen sicher erkannt werden können.



Abbildung 1.3: Lebermetastasen. CT, Kontrastscan. Bessere Darstellung der Metastasen durch Bolusinjektion, aus: [20]. Die Metastasen lassen sich hypointens abgrenzen; V = Vena cava inferior; A = Aorta abdominalis

Bei Patienten mit weniger als drei bis vier Leberläsionen wird die CT- Portographie (CTAP) eingesetzt, bei der auch Herde < 1 cm erkannt werden können. Man führt dazu einen Angiographiekatheter in die A. mesenterica sup. oder die A. lienalis ein, über den ein jodhaltiges Kontrastmittel appliziert wird. Die Rate falsch- positiver Befunde liegt bei bis zu 15 %, während die Rate falsch- negativer Befunde mit ca. 10 % beziffert wird. Das Verfahren der CTAP gilt derzeit als die sensitivste Methode zum Nachweis fokaler Leberläsionen. Nachteile sind die Invasivität und die daraus resultierende notwendige Hospitalisation des Patienten. Weiterhin ist eine Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen der Leber nicht möglich [21].

Die Sensitivität der MRT ohne Anwendung von Kontrastmitteln zur Erkennung von Lebertumoren ist der des konventionellen CTs leicht überlegen. Zusätzlich ermöglicht die MRT zu einem erheblichen Prozentsatz bereits in der Nativuntersuchung die Charakterisierung einiger Läsionen (Hämangiome, fokale noduläre Hyperplasie, Leberzellkarzinom). Allerdings ist eine breite Überschneidung zwischen verschiedenen

Diagnosen möglich [22]. Ein großer Vorteil dieser Methode ist der hohe Weichteilkontrast [19].

Die Entwicklung von neuen, z. T. leberspezifischen Kontrastmitteln (KM) lässt eine gesteigerte Sensitivität erwarten. Die Detektion fokaler Leberläsionen verbesserte sich nach Injektion von diesen neuen KM besonders bei Metastasen anderer Primärtumoren und bei hepatozellulären Karzinomen signifikant ($p = 0,01$) [23]. Durch Einsatz geeigneter T2-gewichteter Gradientenechosequenzen kann so eine der invasiven CTAP vergleichbaren Sensitivität erzielt werden [21].

Als relativ neue Methode ist die Magnetresonanz- Spektroskopie (MRS) darüber hinaus in der Lage, Informationen über die metabolische Kapazität der Leber und deren pathologische Veränderung ohne Kontrastmittelverwendung zu geben [20].

1.9.3 Therapiemöglichkeiten bei Lebermetastasierung

Zur Behandlung von Lebermetastasen im Rahmen von KRK stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung:

1. chirurgische Therapie
2. Chemotherapie
3. sonstige Behandlungsformen

1.9.3.1 Chirurgische Therapie

Bei Vorliegen von Lebermetastasen können diese – nach erfolgter kurativer Tumorresektion des Primarius – reseziert werden, wenn die Patienten nicht mehr als vier Lebermetastasen aufweisen, die sich in nicht mehr als vier Lebersegmenten befinden. Der Befall sollte auf einen Leberlappen begrenzt sein [21]. Eine weitere Voraussetzung ist, dass nach der Resektion mehr als 30 % intaktes Leberparenchym erhalten werden können [19]. Das Vorliegen einer Leberzirrhose oder weiterer Fernmetastasen verbietet die Metastasenchirurgie [18]. Auch sollte von einer chirurgischen Therapie abgesehen werden, wenn sich die Metastasen in beiden Leberlappen ohne Prädominanz einer Seite befinden [24].

Als Operationsverfahren werden (atypische) Segmentresektionen, (erweiterte) Hemihepatektomien und Trisegmentektomien durchgeführt [2]. Das Ausmaß der Resektion wird zusätzlich durch mögliche mannigfaltige Variationen der Leberarterien und der V.-portae- Äste bestimmt.

1.9.3.2 Chemotherapie

Die Behandlung von inoperablen Lebermetastasen kolorektaler Karzinome erfolgt in erster Linie durch eine palliative Chemotherapie.

Wirkungsweisen einiger Chemotherapeutika

5- Fluoruracil ist ein Uracil- bzw. Thyminantagonist. Es blockiert nach Umwandlung in 5-Fluordesoxyuridin- Monophosphat die Thymidilatsynthese und als Folge die Methylierung von Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure. Die Folge ist eine Hemmung der DNA- Synthese in der S- Phase. Daneben wird 5- Fluordesoxyuridin- Monophosphat in die RNA eingebaut [25].

Levamisol wird eine immunmodulatorische Wirkung zugeschrieben, wobei der Wirkungsmechanismus jedoch nicht bekannt ist [16].

Leucovorin (Folinsäure, N⁵- Formyltetrahydrofolsäure), aus der Klasse der biochemischen Modulatoren, ist als ein Derivat der Folsäure an der Übertragung von C¹- Resten beteiligt.

Irinotecan (- Hydrochlorid- Trihydrat) (*CPT- 11*) kann chemisch als (+) -7- ethyl- 10- hydroxy- camptothecine 19- (1,4- biperidine)-1'-carboxylat,- hydrochlorid, -trihydrat bezeichnet, bzw. durch C₃₃ H₃₈ N₄ O₆ HCl, 3 H₂O beschrieben werden. Dabei handelt es sich um ein semisynthetisches Camptothecine- Derivat aus der Klasse der Topoisomerase I- Inhibitoren [26]. Es wirkt spezifisch auf die S- Phase des Zellzyklus [27], indem es irreversible Doppelstrangbrüche induziert [28] und damit den Zelltod hervorruft. Wichtige Nebenwirkungen sind Neutropenien und eine verzögerte Diarrhoe.

Aus der Reihe der Platinanaloga mit einem 1, 2- diaminocyclohexan- (DACH)- Carrier- Liganden [16] kommt das *Oxaliplatin*. Es inhibiert – weitestgehend phasenunspezifisch – die DNA- Synthese durch Vernetzungen von DNA- Strängen und hemmt auf diese Weise die Zellteilung. Oxaliplatin hat zu Cisplatin oder Carboplatin keine Kreuzresistenzen [29]. Als Nebenwirkungen können Neurotoxizität, Diarrhoe, Neutro-/ und Thrombozytopenie, Übelkeit und Erbrechen auftreten [29-31]. Oxaliplatin weist ein breites Spektrum antineoplastischer Aktivität auf.

Ergebnisse einzelner Chemotherapiestrategien

Die Kombination aus 5- Fluoruracil (5- FU) und Folinsäure (FS) an fünf Tagen hintereinander (verabreicht mit Wiederholung alle vier Wochen) ist die am häufigsten angewandte Chemotherapie beim metastasierten Karzinom. Sie führt zu Remissionsraten zwischen 20 und 30% und zu einer medianen Überlebenszeit aller Patienten von ca.12 Monaten (370 Tage). Die wöchentliche hochdosierte 5- FU/ FS- Applikation führt im Vergleich zur fünftägigen Therapie mit konventionell dosiertem 5- FU/ FS zu einer geringen, aber statistisch signifikanten längeren Überlebenszeit (463 Tage) [32]. Das Ziel dieser Therapien ist eine Lebensverlängerung und/ oder eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.

Durch eine postoperativ durchgeführte Chemotherapie kann eine Reduktion der Sterblichkeit um über 30 % erzielt werden [4]. Eine zu diesem Zeitpunkt durchgeführte Therapie mit Levamisol und 5- FU zur Verringerung des Rezidivrisikos über zwölf Monate resultiert in einer signifikanten Verbesserung des Überlebens bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium III. Vergleichbare Effekte lassen sich durch eine sechsmonatige adjuvante Chemotherapie mit Leucovorin/ 5- FU erzielen. Als ein Vorteil der Leucovorin-/ 5- FU- Kombination ist die verkürzte Therapiedauer anzusehen [16].

Die Kombination Irinotecan (CPT 11), 5- FU und Calciumfolinat führt zu einer signifikant erhöhten Ansprechrates und einer verlängerten Überlebenszeit [28]. Kein anderes Therapieschema zeigte bisher eine vergleichbare Antitumor- Effektivität und zeigte einen deutlichen Überlebensvorteil bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Primarius. Dieses Schema ist für die Zukunft als Standard- Chemotherapie anzusehen [33].

Oxaliplatin wird als Monotherapie, aber auch in Kombination mit 5- FU und Folinsäure eingesetzt und kann als „First- Line- Therapy“ oder auch als „Second- Line- Therapy“ bei metastasiertem kolorektalem Karzinom angewandt werden [34]. Die Kombination weist durch synergistische Wirkung [29] höhere Ansprechraten und verlängerte Überlebenszeiten auf als die Monotherapie mit Oxaliplatin [35] oder die Standardtherapie mit 5- FU und Folinsäure [36, 37].

Das Konzept einer postoperativen Immuntherapie mittels monoklonaler Antikörper (z. B. 17- A- Antikörper) wird in Studien bei Patienten mit kurativ resezierten kolorektalen Karzinom im Stadium Dukes C postoperativ in der adjuvanten Situation bei sehr geringem Tumolvolumen angewandt. Nach fünf Jahren sank die Todesrate um 30 %; es traten allerdings im Vergleich zu der nur operierten Gruppe mehr Lokalrezidive auf [38].

Eine weitere Möglichkeit ist die neoadjuvante Therapie (Verkleinerung der Tumorgöße und anschließende Operation) als kurativer Ansatz.

In der Ambulanten Onkologie der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie der WWU Münster werden derzeit zwei verschiedene Behandlungsschemata durchgeführt: eine standardmäßige (5- Fluoruracil und Folinsäure) und eine experimentelle (z. B. zusätzlich Irinotecan (CPT-11)) Chemotherapie. Diese Kombination scheint nach bisher publizierten Daten eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Standardtherapie zu zeigen [3, 28].

1.9.3.3 sonstige Behandlungsformen

Eine weitere Behandlungsform stellt die Chemoembolisation dar. Dazu wird ein arterieller, passagerer oder permanenter Verschluss der tumorversorgenden Leberarterien vorgenommen und ein Embolisat aus Lipiodol und einem Zytostatikum transarteriell möglichst peripher appliziert, um die Wirksamkeit des Therapeutikums vor Ort zu verbessern und eine Kollateralzirkulation zu verhindern. Allerdings sind die Ergebnisse bei Metastasen eher enttäuschend [4].

Als neues Verfahren scheint sich die magnetresonanztomographisch (MR-) gesteuerte laserinduzierte interstitielle Thermotherapie von Lebermetastasen zu etablieren. Dazu werden Nd:YAG- und Halbleiterlaser der Wellenlänge 940 bis 980 nm eingesetzt, die sich durch optimale Tiefenwirkung durch ausreichende Absorption durch Wasser und Hämoglobin auszeichnen. Die Eindringtiefe der Photonen in das Gewebe ist abhängig von der Absorption. Die sich daraus entwickelnde Temperaturerhöhung wird durch Wärmeleitungsprozesse wesentlich vergrößert. Maligne Zellen zeigen sich gegenüber der thermischen Exposition signifikant höher sensibel als im Vergleich die normalen gesunden Zellen [39]. Allerdings wurde kein Patient unseres Patientenkollektivs mittels dieses neuen Verfahrens therapiert.

1.9.4 Verlaufskontrolle bei Lebermetastasierung

Der nicht vorhersagbare Therapieerfolg wird bisher durch eine CT und eine körperliche Untersuchung nach zwei abgeschlossenen Chemotherapiezyklen evaluiert. Zusätzlich wird bei den Patienten während jedes Zyklus ein Blutbild, klinische Serumchemie und die Tumormarker CEA, CA 19-9 und CA 72-4 zur Verlaufsbeurteilung [40] bestimmt.

1.9.5 Überlebenszeiten bei Lebermetastasierung

Die Anzahl der vorliegenden Metastasen ist als prognostischer Faktor zu werten. Patienten mit einer oder zwei Metastase(n) weisen nach Leberteileresektion krankheitsfreie Fünfjahresüberlebensraten in ca. 34 % der Fälle auf [21].

Liegen bereits mehrere Läsionen vor und können diese Metastasen vollständig entfernt werden, sinkt die 5- Jahres- Überlebensrate bereits auf 20- 30 %. Die mediane Überlebenszeit bei Vorliegen von Lebermetastasierung liegt unbehandelt bei 7,5 Monaten (1- Jahres- Überlebensrate: 31 %, und 2- Jahres- Überlebensrate: 7,9 %), bei ausschließlicher Behandlung mit Chemotherapie bei 11,1 bis 12,7 Monaten [39] und bei chirurgischer Intervention bei 23- 30 Monaten [2].

Zudem ist der Zeitraum zwischen Erstoperation und Auftreten der Metastasen für die Prognose von Bedeutung: Lange Distanz steht für langes Überleben, natürlich vorausgesetzt, dass diese Metastasen entfernt wurden [18].

1.10 Magnetresonanzspektroskopie

Durch die ^1H - Magnetresonanzspektroskopie (^1H - MRS) ist – im Gegensatz zur Bildgebung – eine Charakterisierung der unterschiedlichen, am MR- Signal beteiligten, chemischen Verbindungen möglich. Sie ist bisher eher im Bereich von angeborenen und erworbenen Veränderungen des Gehirns, in der Neuropädiatrie, bei Demenzen und in der Lokalisationsdiagnostik von Epilepsien angewandt worden [41].

Die Bedeutung der *in vivo*- ^1H - Magnetresonanzspektroskopie liegt darin, dass sie ein nicht invasives, chemisch- analytisches Verfahren darstellt, das ohne Kontrastmittel, Medikamente oder sonstige Patientenvorbereitung auskommt. Im Spektrum werden unterschiedliche chemische Verbindungen als getrennte Resonanzen sichtbar und graphisch dargestellt. Damit lässt sich eine Art Fingerabdruck des untersuchten Gewebes herstellen. Es existieren bisher keine Anhaltspunkte dafür, dass dieses Untersuchungsverfahren schädlich für den menschlichen Organismus ist [41].

Die ^1H - MRS der Leber wurde in der hier vorliegenden Arbeit eingesetzt, um auf nicht- invasivem Wege die Stoffwechselprozesse des Leberparenchyms unter Chemotherapie zu

erfassen und damit die Aussagekraft dieses Verfahrens im Vergleich zu den Standarduntersuchungen und klinischen Verlaufskontrollen zu bewerten.

1.11 Stand der Forschung

1.11.1 ³¹P- NMR- Spektroskopie

Mögliche Einsatzgebiete der ³¹P- NMR- Spektroskopie sind z. B. die Messung des Phosphor-Metabolismus und der Untergang von Neuronen bei einer Vielzahl von Gehirnerkrankungen. Auch kann diese Form der Spektroskopie bei verschiedenen Erkrankungen des Skelettmuskels herangezogen werden. Zur Zeit ist die ³¹P- MRS die geeignetste Untersuchungsform, um Erkrankungen des Myokards zu evaluieren. Im Bereich der Leber scheint sie unspezifischer und nicht sehr sensitiv zu sein [42].

Phospholipide (u. a. bestehend aus Phosphomonoestern (PME) und Phosphodiestern (PDE)) können ein biochemischer Indikator für Tumorprogression oder Therapieansprechbarkeit *in vivo* sein. So lässt sich auch *in vitro* nachweisen, dass eine erhöhte Konzentration von PME sowie des Verhältnisses von Phosphoethanolamin zu Phosphocholin mit einer erhöhten Zellmembransynthese und zellulärem Wachstum einhergeht. Diese Aussagen konnten für mehrere Tumorarten (Mamma, Hirn und Lymphome) validiert werden [43].

Die Studie von Möller et al. [44] befasste sich mit dem Phospholipidmetabolismus von Tumoren und konnte anhand von malignen muskuloskeletalen Tumoren zeigen, dass es während der Chemotherapie in der Gruppe der Nonresponder zu einem Anstieg der Phosphomonoester durch Phospholipidhydrolyse und zu einem starken Abfall von Phosphokreatin und Nucleosid- 5'- Triphosphat (NTP) durch hohen Energieumsatz kommt. Damit können diese Metabolite als Marker für Tumoransprechbarkeit gewertet werden. Im unbehandelten Tumor fiel zudem ein leicht alkalischer pH- Wert auf, der allerdings keine prognostische Aussagen ermöglichen kann.

Bei unbehandelten Mamma- Karzinomen zeigte sich in der Studie von Twelves et al. ebenfalls eine erhöhte Konzentration von Phosphomonoestern im Tumorgewebe [45]. Dieser erhöhte PME- Peak war zwar charakteristisch für Malignität, aber kein spezifisches Zeichen. Weiterhin wurden ³¹P- MRS- Untersuchungen während des Chemotherapieverlaufs durchgeführt. 80 % der Therapie- Responder wiesen einen Abfall der PME- Konzentrationen

auf, 20 % verzeichneten einen Anstieg dieser Resonanzen. Daraus schlossen die Autoren, dass die Verlaufskontrolle dieses Metabolits nicht für den klinischen Gebrauch eingesetzt werden kann.

Bislang liegen nur sehr wenige Arbeiten über den Einsatz dieser Methode in der Leber vor. Bisher veröffentlichte Studien versuchten, eine Aussage über die Veränderung des Energiestoffwechsels unter einer Chemotherapie zu treffen [46, 47]. Es konnte gezeigt werden, dass durch den Einfluß der Chemotherapie auf den Stoffwechsel der Leber die DNA-Synthese unterbunden und damit der ATP- Verbrauch reduziert wird. Weitere Veränderungen betreffen den Phospholipid- und Glucosemetabolismus: Phosphomonoester (PME) zeigten sich bei Vorliegen eines Tumors signifikant erhöht, während Phosphodiester (PDE) abnahmen. Die Gluconeogenese scheint bei Patienten mit einem malignen Primarius in einem anderen Organ erhöht zu sein.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Saeki et al. [48]. Bei der Untersuchung von 19 Patienten mit malignen Lebertumoren mittels ^{31}P - MRS konnte gezeigt werden, dass bei diesen Patienten die PME- Resonanzen im Spektrum im Vergleich zur gesunden Leber erhöht waren. Zusätzlich wiesen diese Gewebe vor Therapiebeginn einen leicht alkalischen pH auf (7,32 +/- 0,08). Die Signalintensität der PME- Resonanzen war bei neun Patienten nach Chemoembolisation reduziert. In drei Fällen sprach der Tumor gut auf die Therapie an und zeigte einen Abfall der PME und des ATPs nach Therapieabschluss. Zusammenfassend konnte somit gezeigt werden, dass die MR- Spektroskopie für die Aussage über den Therapieerfolg ein wichtiges Hilfsmittel darstellen könnte.

Heindel et al. [49] zeigten in ihrer Studie, dass das Verhältnis aus PME- Resonanzen und β - Nucleosidtriphosphat (β - NTP) bei Patienten mit histologisch gesicherter hepatischer Infiltration eines Lymphomes gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe erhöht ist. Weiterhin konnten Patienten mit unspezifischer Leberinfiltration von gesunden Probanden spektroskopisch unterschieden werden. Damit kann die ^{31}P - MRS ein Verfahren zur Detektion von Leberläsionen bei Systemerkrankungen wie M. Hodgkin darstellen.

Auch eine Studie von Meyerhoff et al. [50] fand als akute Reaktion auf die Chemoembolisation einen Abfall der ATP-/ PME-/ und/ oder PDE- Konzentration und einen relativen Anstieg oder keine Veränderung des anorganischen Phosphats.

Brinkmann et al. untersuchten den Einfluss von unterschiedlich langen Fastenperioden auf gesunde Lebern und auf metastatische Patientenlebern mittels *in vivo* ^{31}P - MRS. Sie setzten gesunde Probanden und Patienten mit Lebermetastasierung unterschiedlichen Fastenzeiten (a. 3- 5 h und b. über die Nacht) aus, führten im Anschluss eine *in vivo*- ^{31}P - MRS der Leber durch, und kamen zu dem Ergebnis, dass in den Spektren der Patienten mit Lebermetastasierung – im Gegensatz zu den Gesunden – das Verhältnis der PME zu β - NTP und der Phosphodiester (PDE) zu β - NTP signifikant nach Fasten erhöht war [51]. Allerdings ist zu bedenken, dass diese beiden Verhältnisse bereits auch ohne vorangehende Fastenperiode bei Tumorpatienten erhöht sind und auf eine Progression der Erkrankung zumindest bei Mamma- Tumoren und Lymphomen hinweisen [43].

Eine weitere Arbeit von Brinkmann et al. [52] befasste sich mit dem Einfluss auf den Phosphormetabolismus nach hepatischen Tumor- Probeentnahmen (PEs). Das Verhältnis der PME zu β - Adenosin- Triphosphat (ATP) und der PDE zu β - ATP war nach Probeentnahme signifikant erhöht. Oberflächliche fokale Leberläsionen konnten mittels einer Oberflächenspule innerhalb des Radius dieser Spule entdeckt werden. Die ^{31}P - NMR- Spektroskopie kann allerdings nicht zur Differenzierung zwischen einzelnen Tumortypen eingesetzt werden [53].

1.11.2 ^{19}F - NMR- Spektroskopie

Zusätzlich wurden Studien durchgeführt, die sich mit der Kinetik der lokalen Medikamentenverteilung nach interstitieller Applikation mittels ^{19}F - NMR- Spektroskopie befasst haben [54].

Andere Studien verfolgen den hepatischen Metabolismus von 5- Fluoruracil mittels ^{19}F - NMR- Spektroskopie [55]. Es konnte gezeigt werden, dass die Spektren von Patienten, die mit 5- FU behandelt wurden, eine Erhöhung von Mono-, Di-, und Triphosphaten im gesunden als auch im Tumorgewebe und eine verlängerte Gegenwart von 5- FU aufweisen. Diese Veränderung ist durch 5- Ethynyluracil (5- EU), ein Stoffwechselprodukt von 5- FU, bedingt. Damit verlängert 5- EU die Halbwertszeit von 5- FU um 4- 6h, was zusätzlich zu einer Veränderung der Fluornukleotidformation führt.

Es konnte weiter gezeigt werden, dass eine regionale Therapie mit hochdosiertem 5- FU höhere Ansprechraten als eine systemische Therapie verzeichnen kann. Allerdings zeichnen

sich keine Unterschiede in den Überlebenszeiten ab [56]. Die hepatische Pharmakokinetik wurde durch Positronen- Emissions- Tomographie (PET) und ^{19}F - MRS evaluiert.

1.11.3 ^1H - Magnetresonanztomographie

Die Protonen- Spektroskopie (^1H - MRS) wurde z. B. bei vielen Gehirnerkrankungen in der Tumordiagnostik eingesetzt. Auch bei Skelettmuskelerkrankungen wurde sie erfolgreich angewendet [42]. Es gibt auch hier nur wenige ^1H - MRS- Arbeiten, die sich mit Leberuntersuchungen beschäftigen. In einigen Arbeiten wurde die Spektroskopie zur Bestimmung des Lipidgehalts der Leber eingesetzt [57]. Es wurden dort Abhängigkeiten des Lipidgehalts der Leber vom Geschlecht und vom Body Mass Index (BMI) gefunden [57] und dem histologischen Grad der Leberverfettung nachgewiesen.

Zudem zeichnet ab, dass die MRS auch erfolgreich bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen des Kolons, der Cervix, der Mamma und der Prostata eingesetzt werden kann [58].

In einer Studie [59] bei Kaninchen mit Lebertumoren (hepatocelluläres Karzinom und cholangiocelluläres Karzinom) stellten die Autoren mittels ^1H - MRS (STEAM- Sequenz) eine Korrelation zwischen dem Verhältnis der Lipidgruppensignale (fat fraction; FF) und dem Auftreten einer Fettleber heraus. Sie korrelierten weiterhin die Ergebnisse des Lipidgehalts in den Leber- Histologien mit den Ergebnissen der ^1H - MRS und fanden eine 100 %ige Sensitivität bei einer Spezifität von 83 % (Genauigkeit 86 %) für die Diagnose einer Fettleber. Damit ist die ^1H - MRS dem CT (Sensitivität 43 %; Spezifität 90 %; Genauigkeit 81 %) in der Diagnostik einer Fettleber deutlich überlegen.

Bell et al. konnten nachweisen, dass *in vitro* die Spektren der Lebertumoren eine signifikante Erhöhung des Phosphoethanolamins, Phosphocholins, Taurins, Citrats, Alanins, Lactats und des Glycins zeigten. Zugleich waren Metaboliten wie Glycerophosphoethanolamin (GPE), Glycerophosphocholin (GPC), Kreatin und Threonin im Vergleich zum gesunden hepatischen Gewebe signifikant erniedrigt. Histologisch normales Gewebe von tumorös durchsetzten Lebern zeigte eine signifikante Erhöhung des Phosphoethanolamins und Phosphocholins als mögliche systemische Beeinflussung des Stoffwechsels von gesundem Lebergewebe durch Vorhandensein eines Tumors [60].

1.12 Ablauf und Ziel dieser Studie

Da der Stoffwechsel von Lebermetastasen während einer Chemotherapie einer Änderung durch Auftreten anderer Stoffwechselprodukte und evtl. veränderter Oxygenierung bei Therapieerfolg unterliegen sollte, wurde im Rahmen dieser Studie der Verlauf dieser pathologischen Veränderungen unter der Chemotherapie mittels ^1H - MRS verfolgt.

In dem Mittelpunkt des Interesses standen Änderungen der Phosphomonoester und der Lipide im Therapieverlauf als Indikator für eine geänderte Membranstoffwechselaktivität des Tumors. Von Interesse waren auch Änderungen in der Glutaminmenge, da Glutamin Aufschluss über die Leistungsfähigkeit der Leber (z. B. Ammoniakfixierung) [10] geben kann.

Das Ziel dieser Studie war die Evaluation der ^1H - MRS in der Diagnostik von Lebermetastasen in Bezug auf ihre Aussagekraft bei Ansprechbarkeit auf die palliative Therapie. Es sollte versucht werden, die spektroskopisch gemessenen Lebermetabolitkonzentrationen zu verstehen, ihre Spezifität und Sensitivität für Veränderungen der Leberfunktion vor und im Verlauf der Chemotherapie zu evaluieren und damit die Frage zu beantworten, ob die Leberspektroskopie als eine sinnvolle Ergänzung der Verlaufsdagnostik bei Chemotherapie von Patienten mit kolorektalem Karzinom und Lebermetastasen gewertet werden kann.

Unserem Wissen nach ist eine derartige Studie mit diesem Forschungsansatz noch nicht durchgeführt worden.

Es wurden bei 11 Patienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen, vor und nach Beginn dieser Therapie die Leber spektroskopiert. Die klinischen Untersuchungsbefunde (Blutbild, Tumormarker, klinischer Verlauf) wurden mit den Ergebnissen der ^1H - MRS korreliert, um folgende Fragen beantworten zu können:

1. Gibt es geschlechts-, alters- und/ oder gewichtsabhängige Konzentrationsunterschiede für Lebermetabolite in der Leber von Normalprobanden und Patienten?

2. Gibt es Korrelationen zwischen Serumlaborparametern und den gemessenen spektroskopischen Ergebnissen?
3. Treten Veränderungen in spektroskopisch gemessenen Lebermetabolit-Konzentrationen, insbesondere der Lipidkonzentrationen und der Konzentration der Phosphomonoester als Marker für Proliferationsprozesse, auf?
4. Korrelieren die spektroskopisch bestimmten Metabolitkonzentrationen der Leber mit den Computertomographiebefunden und den Standardlaborparametern (inklusive Tumormarker)?
5. Ist die Leber-Spektroskopie eine sinnvolle Ergänzung der Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit inoperablen Lebermetastasen und kolorektalem Karzinom unter palliativer Chemotherapie?

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungskollektiv

Insgesamt wurden in dieser Studie 61 spektroskopische Leberuntersuchungen durchgeführt, davon entfielen 38 Untersuchungen auf das Patientenkollektiv. Im Durchschnitt unterzogen sich die Patienten vier Untersuchungen, dabei schwankten die individuellen Werte zwischen 1- 8 Untersuchungen pro Patient. Die restlichen 23 Untersuchungen wurden in der Gruppe der Normalprobanden durchgeführt. Sie wurden jeweils nur einmal untersucht.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Münster genehmigt, und vor jeder MR- spektroskopischen Untersuchung lag eine schriftliche Einverständniserklärung zur spektroskopischen Leberuntersuchung der zu untersuchenden Probanden (Normalprobanden und Patienten) vor, nachdem die vollständige Untersuchungsmethode ihnen verständlich erklärt worden war.

2.1.1 Normalprobanden

Das Alter der Kontrollgruppe (N = 23) betrug zwischen 21 und 68 Jahre mit einem Durchschnittsalter von 38.6 ± 14.28 Jahren. Dieses Kollektiv bestand aus 12 Männern (Durchschnittsalter: 40 Jahre) und 11 Frauen (Durchschnittsalter: 37 Jahre). Das durchschnittliche Körpergewicht in der Gruppe der Normalprobanden betrug $74.82 \text{ kg} \pm 16.34 \text{ kg}$.

2.1.2 Patientenkollektiv

In dem Zeitraum vom 13.04.00 bis zum 30.04.01 wurden 11 Patienten mit einem kolorektalem Karzinom und gleichzeitiger Lebermetastasierung vor und während der Chemotherapie evaluiert. Die Patienten für die Studie wurden von der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie der Universitätsklinik Münster (N = 8) (Direktor: Prof. Dr. med. N. Senninger; Leiter der ambulanten Onkologie: Prof. Dr. med. P. Preusser), von Herrn Dr. med. Jürgen Wehmeyer; Haus Sentmaring; Sentmaringer Weg 55; 48151 Münster (N = 2), und von der Klinik für Innere Medizin des Evangelischen Krankenhauses Lengerich (N = 1) (Chefarzt:

Dr. med. P. Schröder) betreut und an das Institut für Klinische Radiologie der Universitätsklinik Münster (Direktor: Prof. Dr. med. W. L. Heindel) überwiesen. Dort wurde die Leber mittels ^1H -Magnetresonanztomographie evaluiert.

Das Kollektiv aus Patienten mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom und diagnostizierten Lebermetastasen setzte sich aus 4 Frauen und aus 7 Männern zusammen, wobei das Durchschnittsalter der Patienten insgesamt bei 55.71 Jahren bei einer Standardabweichung σ von 8.4 (Frauen: 51.25 ± 8.49 Jahre; Männer: 58.26 ± 7.3 Jahre) lag. Das durchschnittliche Körpergewicht des Patientenkollektivs betrug 72.12 kg ($\sigma = 13.42$), wobei die weiblichen Patienten im Durchschnitt 64.03 kg ($\sigma = 4.75$) und die männlichen Probanden 76.76 kg ($\sigma = 14.59$) wogen. Somit war das durchschnittliche Gewicht der Patienten mit dem Gewicht der Normalprobanden vergleichbar.

Der histologische Befund wurde bei acht Patienten mit pT3 N2 M1 GII und bei drei Patienten durch pT3 N1 M1 GII eingestuft. Davon wiesen neun Tumore Charakteristika eines Adenokarzinoms und zwei Tumore die eines Plattenepithelkarzinoms auf. Bei vier Patienten war der Tumor im Sigmabereich des Kolons lokalisiert, drei Patienten erkrankten an einem Rektumkarzinom, bei zwei Patienten konnte ein Tumor im Colon ascendens nachgewiesen werden und jeweils bei einem Patienten trat ein Tumor im Colon- descendens bzw. Colon transversum- Bereich auf.

Die Patienten unterzogen sich vor Beginn der Chemotherapie einer Operation zur Resektion des kolorektalen Primarius. Bei den meisten Patienten entschied sich intraoperativ während der laparatomischen Exploration, dass die Lebermetastasierung auf operativen Wege nicht kurabel war. Im Anschluss erfolgte daher die chemotherapeutische Weiterbehandlung.

Alle Patienten wurden vor Beginn und im Verlauf der Chemotherapie laborchemisch untersucht und erhielten zur Evaluation des Therapieerfolgs der Chemotherapie eine Computertomographie (CT). Die MR- spektroskopisch gemessenen Lebermetabolite wurden mit den Serumlaborparametern GOT, GPT, γ - GT, LDH und AP und den Tumormarkern CEA, CA 19-9 und CA 72-4 korreliert, um die Sensitivität und Spezifität der Leberspektroskopie bei Veränderungen im Verlauf der Chemotherapie zu prüfen.

Die individuellen Krankheitsverläufe der einzelnen Patienten sind im Anhang I aufgeführt.

Die ^1H - MRS- Untersuchung erfolgte zu folgenden Zeitpunkten:

- zur Zeit des stationären Aufenthalts (prä- Chemotherapie)
- nach dem ersten vollendeten Chemotherapiezyklus und

- nachfolgend nach entsprechender Evaluation des Therapieerfolgs durch eine CT.

Zur Evaluation der Ansprechbarkeit auf die Therapie wurden die Patienten nach zwei Kriterien ausgewertet. Zunächst wurde die Einteilung in Therapieerfolg ja/ nein nach dem Kontroll- CT gemacht: Größenregression wurde als Therapieerfolg bewertet, während Größenprogression und keine Größenänderung als Misserfolg bewertet wurden. Des Weiteren dienen die WHO- Kriterien bei der Beurteilung in Responder/ Non- Responder als Grundlage, was ein viel strengeres Kriterium darstellt:

Complete Response (CR):

- völliges Verschwinden der intrahepatischen Läsionen bei zweimaliger Darstellung und gleichem Ergebnis im Abstand von vier Wochen
- diese Veränderungen müssen durch ein objektives Verfahren evaluierbar und reproduzierbar sein

Partial Response (PR):

- Größenregression der hepatischen Läsionen um mehr als 50 % bei zweimaliger Darstellung und gleichem Ergebnis im Abstand von vier Wochen
- es müssen sich nicht alle Läsionen um 50 % verkleinert haben, allerdings darf keine vorhandene Läsion eine Größenprogression zeigen oder neu hinzugekommen sein
- diese Veränderungen müssen durch ein objektives Verfahren evaluierbar und reproduzierbar sein

No Change (NC):

- Größenregression von $< 50\%$ und \neq Progression $< 25\%$ bei zweimaliger Darstellung und gleichem Ergebnis im Abstand von vier Wochen
- kein Auftreten von neuen Metastasen
- diese Veränderungen müssen durch ein objektives Verfahren evaluierbar und reproduzierbar sein

Progressive disease (PD):

- Größenzunahme auf $> 25\%$ bei zweimaliger Darstellung und gleichem Ergebnis im Abstand von vier Wochen
- Auftreten von neuen Läsionen
- Auftreten von Aszites und Pleuraerguss bei positiver Zytologie

- (Auftreten von pathologischen Frakturen- kein sicherer Hinweis!)
- Diese Veränderungen müssen durch ein objektives Verfahren evaluierbar und reproduzierbar sein
- Auftreten von Hirnmetastasen, auch wenn die Therapie sonst Erfolg zu haben scheint und andere Metastasen sich in Regression befinden

Nach der Einordnung nach CT- Befund wurden drei Patienten als Therapieerfolg/ Responder gewertet. Nach Beurteilung durch die WHO- Kriterien wurden im Vergleich dazu keine Responder gefunden; die meisten klinischen Verläufe wurden als „no change“ eingestuft.

Im Verlauf der Chemotherapie verstarben in der Untersuchungsperiode vier Patienten (zwei weibliche und zwei männliche) an ihrer Erkrankung, wobei die durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung des Tumors 358 Tage betrug.

Bei vier Patienten wurde die Therapie (zunächst mit CPT-11) auf eine Second- Line- Chemotherapie mit 5- FU und Folinsäure wegen Erfolglosigkeit umgestellt; zwei von ihnen erhielten sogar im Anschluss daran noch eine Third- Line- Therapie mit Oxaliplatin. Drei Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus 5- FU und Folinsäure und jeweils ein Patient wurde mit einer First- Line- Therapie aus Oxaliplatin bzw. aus einer Kombination mit Irinotecan/ 5- FU und Folinsäure behandelt. Zwei Patienten konnten nach abgeschlossener Chemotherapie einer Leberresektion zugeführt werden (siehe **Tabelle 2.1**). Ein Patient erhielt keine Therapie, da seine Prognose so aussichtslos war, dass er nach kürzester Zeit verstarb. Während der Chemotherapie kam es überraschenderweise nur bei vier Patienten zu einer Gewichtsabnahme zwischen 0.5 und 6 kg (durchschnittliche Gewichtsabnahme pro Patient 1.5 kg). Drei Patienten konnten sogar im Therapieverlauf eine Gewichtszunahme zwischen 0.5 und 1.2 kg (durchschnittliche Gewichtszunahme pro Patient 0.25 kg) verzeichnen. Bei vier Patienten treten während der Therapiedauer keine Änderungen des Körpergewichtes auf. Damit ergibt sich für den einzelnen Patienten eine durchschnittliche Gewichtsänderung von insgesamt $-1.25 \text{ kg} \pm 2.68 \text{ kg}$. Diese Gewichtsänderung im Therapieverlauf ist nicht signifikant.

Patientennummer	Anzahl der spektroskopischen Messungen	Therapieschemata
1	8	CPT-11 → 5- FU/ FS
2	7	CPT-11 → 5- FU/ FS → Oxaliplatin
3	5	CPT-11 → 5- FU/ FS → Oxaliplatin
4	3	CPT-11/ 5- FU/ FS → Leberresektion
5	1	CPT-11 → Leberresektion
6	1	5- FU/ FS
7	5	CPT-11 → 5- FU/ FS
8	3	Oxaliplatin
9	1	keine
10	2	5- FU/ FS
11	2	5- FU/ FS

Tabelle 2.1: Anzahl der spektroskopischen Messungen und Therapieschemata des Patientenkollektivs
5- FU: 5- Fluoruracil; FS: Folinsäure; CPT-11: Irinotecan

2.2 MR- Tomographie

Das Verfahren der MR- Tomographie und MR- Spektroskopie basiert auf dem 1946 von Bloch und Purcell entdeckten Phänomen der Kernspinresonanz (engl.: **nuclear magnetic resonance, NMR**). 1974 gelang es P. C. Lauterbur das erste magnetresonanztomographische Bild eines lebenden Wesens, einer Maus, zu erhalten. P. Mansfield konnte 1977 erstmals eine MR- Tomographie am Menschen – ein Bild des Brustkorbs – anfertigen [61].

2.3 Grundlagen und Prinzipien der NMR- Spektroskopie

Die NMR- Spektroskopie wird an einem Kernspintomographen durchgeführt. Die Bedeutung der Spektroskopie liegt in der Tatsache, dass es sich hierbei um eine Methode handelt, die auf nicht- invasive Weise Stoffwechselfvorgänge am lebenden Objekt untersuchen kann, ohne in diese selber einzugreifen.

Die Patienten im Vergleich zur invasiven Leberpunktion unterziehen sich keinem erhöhten Risiko, wenn die Kontraindikationen (z. B. Herzschrittmacher, Metallimplantate) beachtet werden. Sie ist nicht schmerzhaft und es können keine Komplikationen wie Nachblutung, Perforation anderer Organe, Infektion o. ä. wie bei Punktion auftreten. Patienten mit einer Gerinnungsstörung oder mit subkapsulären Hämangiomen können problemlos untersucht werden, da das Blutungsrisiko entfällt. Bei der Feinnadelpunktion sind Patienten mit starkem Ascites ausgeschlossen, was hier keine Kontraindikation darstellt. Auch können bei einem derartigen invasiven Eingriff, wie bei der Punktion, Tumorzellen verschleppt und iatrogene Metastasen gesetzt werden. Zusätzlich bleibt die ärztliche Nachbetreuung der Patienten aus, weshalb die Untersuchung auch ambulant durchgeführt werden kann.

2.3.1 Physikalische Grundlagen

Bei diesem Verfahren unterscheidet man die Resonanzen der Protonen- (^1H -) Kerne unterschiedlicher Metaboliten.

Die kernresonanzspektroskopische Differenzierung von Metaboliten jeweils einer Kernart ist aufgrund der chemischen Verschiebung möglich. Die Kerne eines Elements werden nicht alle genau bei der gleichen Frequenz angeregt. Ebenso haben die Bindungsverhältnisse und benachbarte Atome im Molekül einen Einfluss auf die Resonanzfrequenz des jeweiligen Atomkerns. Demnach existieren nicht nur Unterschiede in den Anregungsfrequenzen unterschiedlicher Kernarten, sondern auch Unterschiede in den Anregungsfrequenzen ein und derselben Kernart in Abhängigkeit von den Bindungsverhältnissen. Daher ergeben sich bei identischen Isotopen kleinste Abweichungen der Resonanzfrequenzen in Abhängigkeit von der molekularen Bindung und dem Einfluss benachbarter Kerne, welche spezifische Änderungen des lokalen Magnetfeldes hervorrufen. Diese Frequenzunterschiede werden als „Chemical Shift“ bezeichnet und sind im Spektrum als getrennte Resonanzen sichtbar. Ihr Ausmaß wird in Einheiten von 10^{-6} (**parts per million, ppm**) auf der Abzisse graphisch aufgetragen. Die Signalintensität und Metabolitenkonzentration werden auf der Ordinate eingezeichnet [62]. Somit wird – wie in **Abbildung 2.1** am Beispiel einer gesunden Leber dargestellt – eine Art „metabolischer“ Fingerabdruck des untersuchten Gewebes erzeugt und wiedergegeben.

Das empfangene NMR-Signal entspricht der Antwort der Spins auf die Anregung durch eine Hochfrequenzspule. Die Flächen der Signale entsprechen der Anzahl der angeregten bzw. signalauslösenden Protonen. Durch Integration wird die relative Signalintensität errechnet, die wiederum ein Zeichen für die Konzentration der angeregten Teilchen ist. Die Präzision der

Messungen kann durch häufige Wiederholung und Aufsummieren der Datenaufnahme gesteigert werden.

2.3.2 Shimming

Magneten haben gewisse Toleranzen in der Magnetfeldhomogenität. Dazu kommen die Einflüsse der Umwelt (z. B. Stahl in der Raumkonstruktion). Dieser Effekt muss durch ein Shimssystem ausgeglichen werden. Es werden zusätzlich Spulen angebracht, die in die Öffnung des Magneten eingebaut werden und aus einer Anordnung von konventionellen Widerstandsspulen bestehen. Zum Ausgleich von kleinen Inhomogenitäten wird dem Hauptmagnetfeld das Magnetfeld dieser Shim- Spulen überlagert. Auf diesem Weg ist eine Homogenität von bis zu 0,3 ppm für Protonen bei Verwendung von Oberflächenspulen möglich [61]. Der Vorgang des Festlegens der Korrekturfelder wird Shimming genannt und muss bei jeder MRS- Untersuchung durchgeführt werden. Für die Spektroskopie hat das Shimming eine besondere Bedeutung, da durch dieses Verfahren eine erhöhte Auflösung der einzelnen chemischen Verbindungen möglich ist.

2.3.3 ¹H- MRS der Leber

Ein Problem der spektroskopischen Messungen im Abdomenbereich sind die starken Wassersignale, die die interessierenden Signale der Stoffwechselprodukte (z. B. Phosphomonoester) überlagern und infolge der gegenüber Wasser wesentlich geringeren Konzentration nur schwer zu detektieren sind. Die Resonanzlinien des Wassers müssen durch spezielle wasserunterdrückende frequenzselektive 90°- Pulse (**Chemical Shift Selective Pulse**, **CHESS**- Pulse) verringert werden. Dieser Puls wird in alle drei Raumrichtungen geschaltet. Um die Detektion der Metabolite, die ihre Resonanz in der Nähe der Wasserresonanz haben, nicht zu verhindern, wird eine Halbwertsbreite von 100 Hz gewählt.

Ein wichtiges Problem der ¹H- MR- Spektroskopie des Abdomens ist, dass einige Organe (Leber, Milz, Magen, Nieren und Nebennieren) durch Vitalitätszeichen wie Herzschlag, Atmung und Peristaltik einer ständigen Bewegung unterliegen, was zu Veränderungen der Frequenz, Phase und Lokalisation zwischen den einzelnen Aufnahmen führen kann. Dieses Problem betrifft besonders die Organe des Abdomens (Leber, Milz, Magen, Nieren mit Nebennieren). Da die Leber im Bereich der Area nuda mit dem Zwerchfell verwachsen ist und sich auch in Herznähe befindet, gilt für dieses Organ das Problem ganz besonders. Durch

diese Bewegungen befindet sich das Voxel bei jedem Meßdurchlauf und bei jeder Atem- und Herzbewegung in einem anderen Abschnitt des Leberparenchyms.

Daher behilft man sich bei der *in vivo*- ¹H- MRS bei besonders stark bewegten Organen, wie z. B. bei der Leber und Niere, mit Sequenzen mit Elektrokardiogramm- (EKG)- Triggerung und Atemgating [20, 39]. Es wurde ein EKG mit bipolaren Brustwandableitungen angelegt, und die Aufnahme auf die erste R- Zacke des EKG nach Ausatmung getriggert. Um die Atembewegungen registrieren zu können, wurde ein Atmungsgürtel um das Abdomen der Patienten befestigt. Es erfolgt nur bei konstant der gleichen Atemexkursion (Ausatmung) und Herzaktion (R- Zacke) eine Messung. Lipide werden nicht unterdrückt. Die ¹H- Spektroskopie der Leber kann vor allem Lipide (0.6 ppm, 1.3 ppm, 2.1 ppm, chemische Verschiebung der Gesamtlipide), Phosphomonoester bei 3.32 ppm (PME), Glutamin- Glutamat (glugn), Glykogen und Glucose (glyk/ gluc) detektieren.

Am Beispiel eines Leberspektrums eines gesunden Normalprobanden werden die Peak-Zuordnungen in tabellarischer Form (**Tabelle 2.2**) und im Spektrum (**Abbildung 2.1**) gezeigt.

Chemische Verschiebung in parts per million (ppm)	Zuordnung der chemischen Verbindung	Abkürzungen
0.6 bis 0.8 ppm	Methylgruppen der Lipide (= „bewegliche“/ „mobile“ Lipide)	(CH ₃)
1.2 bis 1.5 ppm	Aliphatische Methylengruppen der Lipide (= gesättigte Lipide)	(CH ₂) _n
1.9 bis 2.3 ppm	Methylengruppen der Lipide (= ungesättigte Lipide)	(CH ₂ =CH-CH ₂)
2.2 bis 2.6 ppm	Glutamin und Glutamat	(γ- CH ₂)
3.0 bis 3.2 ppm	Phosphatidylcholin/ -kreatin und Phosphatidyletholamin (Ptc/ Pte)	(PME)
3.4 bis 3.9 ppm	Glykogen und Glucose	(Glyk/ Gluc)
4.2 bis 4.8 ppm	Wasser	(H ₂ O)

Tabelle 2.2: Zuordnung der Spektroskopie- Peaks zu ihren Metaboliten (nach Seemann)

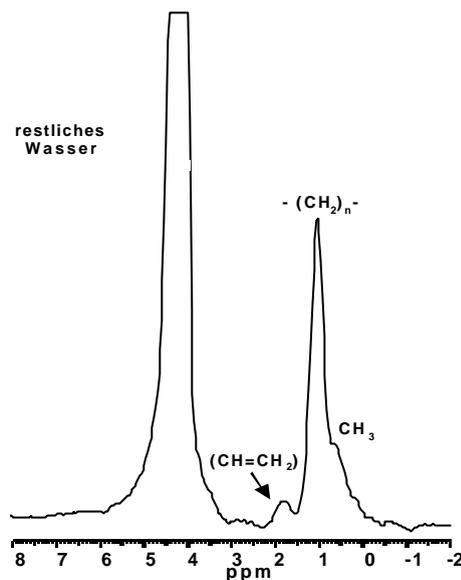


Abbildung 2.1: ^1H -MR- spektroskopisch ermittelte Peaks der Lebermetabolite bei einem gesunden Normalprobanden;

Zuordnungen: $-(\text{CH}=\text{CH}_2)$: ungesättigte Lipide bei 2.1 ppm; $-(\text{CH}_2)_n-$: gesättigte Lipide bei 1.3 ppm; $-\text{CH}_3$: mobile Lipide bei 0.6 ppm

Zusätzlich muss bei dieser speziellen Untersuchung eine Oberflächenspule verwendet werden, da so ein optimales Signal zu Rauschverhältnis (S/ N) erzielt werden kann [21]. Ein Nachteil ist allerdings die höhere Inhomogenität der Sende- und Empfangscharakteristik. Daher verwendet man die Ganzkörperspule wegen ihres homogeneren elektromagnetischen Wechselfeldes als Sende- und die Oberflächenspule als Empfangsantenne.

2.3.4 Untersuchungsprotokoll

Alle MR- Untersuchungen wurden an einem 1.5 Tesla Ganzkörper- Kernspin- Tomographen MAGNETOM 63 SP der Firma Siemens AG, Erlangen, mit Spektroskopie- Zusatz durchgeführt.

Anhand der Spin- Echo- Technik werden zunächst vor der eigentlichen spektroskopischen Untersuchung T1- gewichtete MRT- Aufnahmen der Leber gemacht. Die Aufnahme der Lokalisationsbilder erfolgt durch eine **FLASH**- Sequenz (**F**ast **L**ow **A**nge **S**hot). Das sogenannte **Field Of Interest (FOV)** wird mit einer Kantenlänge von 360 mm aufgenommen (je acht Schichten; Schichtdicke 10 mm in transversaler, koronarer und sagittaler Ebene). Die Echozeit betrug $\text{TE} = 6 \text{ ms}$, bei einer Repetitionszeit von $\text{TR} = 148 \text{ ms}$ und einem

Anregungswinkel von 60° [63]. Dieses Referenzbild dient zur genauen Platzierung des zu untersuchenden Volumenelements (**Volume Of Interest, VOI**) in einem Bereich des Leberparenchyms. Durch Einsatz des VOI können gezielt Informationen über einen bestimmten pathologisch veränderten Bereich der Leber und dessen Stoffwechsel anhand von Messungen von einigen Stoffwechselprodukten gewonnen werden. Die Platzierung des VOI ist in **Abbildung 2.2** dargestellt.

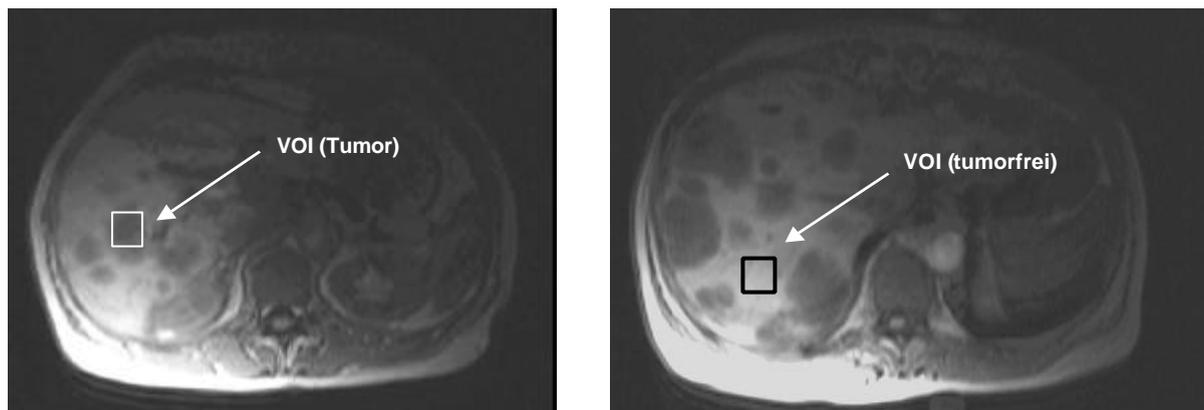


Abbildung 2.2: Versuchsordnung einer MR-Leberspektroskopie. Der Patient befindet sich in Rückenlage. Das gewünschte Voxel wird in der Leber entweder in das tumoröse (links) oder in das radiologisch unauffällige Gewebe positioniert. Lebermetastasen stellen sich entsprechend hypointens in T1w MR-Bildern dar [21]. Die Oberflächenspule war rechts platziert, daher ist nur diese Seite deutlich zu beurteilen. Weil die Anregung einer Oberflächenspule nach oben exponentiell abfällt, ist das S/N-Verhältnis im oberen Teil des Bildes deutlich reduziert.

Dieses VOI wurde im Verlauf der Messungen

1. in eine metastasenverdächtige Läsion und
2. in morphologisch gesundes Lebergewebe

platziert. Bei den Wiederholungsmessungen unter Therapie wurde versucht, die Positionierung an der gleichen Stelle wie bei der vorangegangenen Messung vorzunehmen. Dies war allerdings bei Progredienz der Befunde im Therapieverlauf bezüglich des morphologisch gesunden Lebergewebes nicht immer möglich – es wurde jedoch versucht, der ursprünglichen Position weitgehend nahe zu kommen.

Die Patienten wurden so positioniert, dass sie mit dem Rücken in Höhe der Projektionsstelle der Leber über der Oberflächenspule lagen. Zur Messung wurde unter der Spule ein Lipidphantom platziert (siehe **Abbildung 2.3**).

Die verwendete MR- spektroskopische Messsequenz **Stimulated Acquisition Echo Mode (STEAM)** basiert auf stimulierten Echos. Die räumliche Auflösung wird durch die drei schichtselektiven 90°- Pulse in Gegenwart von orthogonalen Magnetfeldgradienten erzeugt. Das Schnittvolumen der drei angeregten Schichten entspricht dem vorher bestimmten VOI, in dem nun die Messung durchgeführt wird. Die Echozeit betrug 30 ms und die Mischzeit (TM) 15 ms.

Die Spektren wurden bei einer Repetitionszeit, die größer als 2500 ms war, aufgenommen. Diese Messzeit kam dadurch zustande, dass sie durch die Atem- und EKG- Triggerung individuellen und interindividuellen Schwankungen unterlag. Jedes Voxel wurde in 100 Messdurchläufen bei einer Voxelgröße von 8 cm³ (2* 2* 2cm) gemessen.

2.3.5 Quantifizierung

Um die gemessenen Metabolite quantifizieren zu können, wurde ein externer Standard eingesetzt. Dieser externe Standard besteht aus einem mit Pflanzenöl gefüllten *Phantom*, welches an einem definierten Ort der Empfängerspule angebracht wurde. Die molare Konzentration der einzelnen Lipide des Pflanzenöls war unbekannt, weswegen nur eine relative Quantifizierung der gemessenen Leberlipidkonzentration vorgenommen werden konnte. Für die Gesamtheit der Phantom- Lipidresonanzen wurde eine Signalintensität von 10000 relativen Einheiten (**RE**) als Vergleichsstandard festgesetzt.

Die Messungen des externen Standards erfolgten unter den gleichen Bedingungen wie die *in-vivo*- Messungen der Probanden. Während beider Messungen verblieb der Patient im Tomographen.

Durch diese Vorgehensweise wird ein direkter ortsunabhängiger Vergleich zwischen den Signalen der beiden Spektren aus den unterschiedlichen Messregionen und auch bei unterschiedlichen Patienten ermöglicht. Auf dieser Grundlage wird ein Rückschluss auf die Konzentrationsverhältnisse im Messvolumen möglich.

Der Versuchsaufbau ist schematisch in **Abbildung 2.3** aufgezeigt.

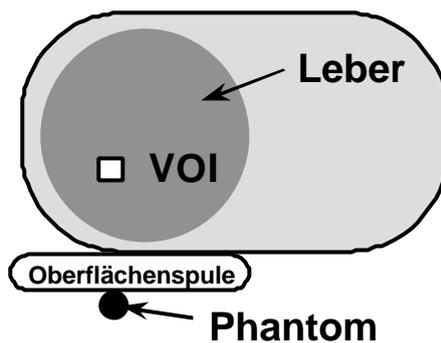


Abbildung 2.3: Ansicht des Messaufbaus zur Quantifizierung mit Hilfe des externen Standards bzw. Phantoms bei der in vivo-Messung (aus [63])

Ein sogenannter Positionskorrekturfaktor wurde bei jeder Messung miteinbezogen, um die Messungen der verschiedenen Lebersegmente miteinander vergleichbar machen zu können. Dieser Positionskorrekturfaktor wurde durch ein Programm erstellt, welches von Dr. Michael Stanka mittels Turbo Pascal geschrieben wurde [63].

Die relativen Metaboliteneinheiten, welche die Konzentration der gemessenen Parameter, wie z. B. PME, Gesamtlipide, Glykogen und Glucose, im Messvolumen widerspiegeln, wurden durch Integration der Peakflächen der ^1H - Spektren mit der „Numaris- Software“ Version 2 der Firma Siemens Erlangen erstellt und mit Hilfe eines PCs nachbearbeitet [63]. Die Zuordnung der Resonanzen erfolgte anhand ihrer charakteristischen chemischen Verschiebung (siehe **Tabelle 2.2**).

2.4 Erfassungsbogen und statistische Auswertung

Um vergleichbare und statistisch auswertbare Daten erheben zu können, wurde ein Erfassungsbogen (Anhang II) über den Verlauf vor und während der Chemotherapie (Labor, CT- Befunde etc.) entwickelt, der nach jedem Chemotherapiezyklus mit den Patienten zusammen besprochen und durch weitere Daten aus Labor- und CT- Befunden, körperlicher Untersuchung und aus spektroskopischen Messungen ergänzt wurde.

Die anhand des Fragebogens erhobenen Daten wurden mit Hilfe der Computerdatenbank SPSS Inc. 10.0 für Windows [64] verwaltet.

Auch die statistische Auswertung (Mittelwerte, Standardabweichungen, Korrelationsberechnungen) erfolgte mit diesem Programm.

Das gesamte Untersuchungskollektiv wurde

1. in gesunde Kontrollpersonen (Normalprobanden) und
2. in Patienten, bei denen jeweils tumoröse und tumorfreie Leberanteile untersucht wurden, aufgeteilt.

Die auf diesem Wege entstandenen Gruppen wurden miteinander verglichen und auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede geprüft. Mit Hilfe der ANOVA- (ANalysis Of VAriance)- Methode wurden die Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen auf Signifikanzen untersucht. Die Nullhypothese wurde nicht mehr akzeptiert, wenn der Quotient von Treatment, in der Teststatistik als „F“ (Fehlervarianz) bezeichnet, wesentlich größer als 1 war.

Als nichtparametrische Tests wurden für unverbundene (ungepaarte) Stichproben der Mann-Whitney- U- Test und für verbundene (gepaarte) Stichproben der Wilcoxon- Test verwendet. Der Mann- Whitney- U- Test kam bei Vergleichen zwischen den Normalprobanden und dem Patientenkollektiv zum Einsatz, während der Wilcoxon- Test bei Vergleichen innerhalb einer Gruppe durchgeführt wurde. Das vorgegebene Testniveau lag bei 5 % mit einem angezeigten Signifikanzniveau von $p < 0.05$.

Mit Hilfe der „Spearman- Korrelation“ wurden die Korrelationen zwischen den spektroskopisch gemessenen Werten und dem Alter, dem Geschlecht und dem Gewicht in beiden Untersuchungskollektiven, sowie den Serumparametern im Patientenkollektiv untersucht und der Korrelationskoeffizient r und die Irrtumswahrscheinlichkeit berechnet. Das Signifikanzniveau p wurde mit < 0.05 festgesetzt.

3 Ergebnisse

Zuallererst sollen hier typische ^1H -MR-Spektren eines Patienten mit Lebermetastasierung bei einem kolorektalem Karzinom vorgestellt werden.

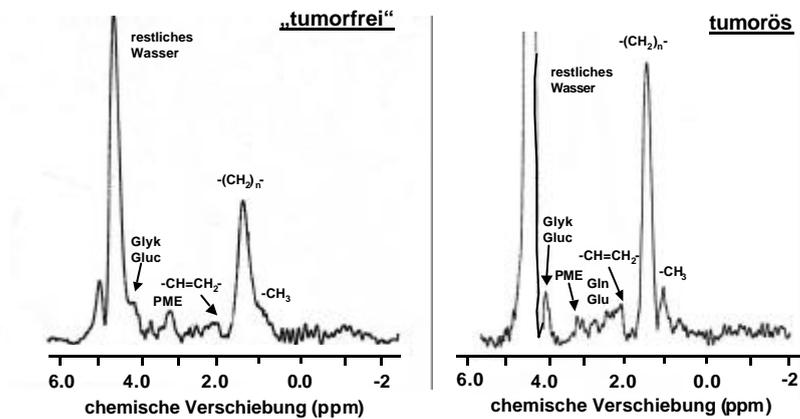


Abbildung 3.1 a und 3.1 b: ^1H -MR-spektroskopisch sichtbare Resonanzen der Lebermetabolite bei Patient Nr. 9 mit kolorektalem Karzinom und fortgeschrittener Lebermetastasierung vor Chemotherapie (Relative Einheiten) im radiologisch tumorfreien (links) und im radiologisch metastatischen (rechts) Gewebe im Vergleich. Die Voxelpositionen sind in Abbildung 2.2 dargestellt; Zuordnungen: Glyk/ Gluc: Glykogen/ Glucose; PME: Phosphomonoester; $-\text{CH}=\text{CH}_2$: gesättigte Lipide bei 1.3 ppm; $-(\text{CH}_2)_n$: ungesättigte Lipide bei 2.1 ppm; $-(\text{CH}_3)$: mobile Lipide bei 0.6 ppm; Gln/ Glu: Glutamin/ Glutamat

Anhand dieser beiden Spektren sieht man, dass gegenüber dem tumorfreien hepatischen Areal das tumoröse Gewebe erhöhte Menge an ungesättigten Lipiden aufweist, was auf eine gesteigerte Membransynthese hinweisen könnte. Auch sind die beweglichen Lipide ($-(\text{CH}_3)$) dort deutlich mehr vorhanden und besser abgrenzbar. Dasselbe gilt auch für das tumorfreie Lebergewebe im Vergleich zum Normalprobanden (siehe **Abbildung 2.1**). Es wird sehr deutlich, dass sich tumorfreies und metastatisches Lebergewebe vor Therapiebeginn metabolisch bereits sehr ähneln und es – mit Ausnahme der Menge an beweglichen Lipiden – keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geweben gibt.

Um unsere Aussagemöglichkeiten zu erweitern, haben wir uns nicht darauf beschränkt, nur die einzelnen Leberresonanzen wiederzugeben und auszuwerten. Zusätzlich haben wir auch Quotienten der Metabolitresonanzen gebildet und diese mit in die Auswertung einbezogen.

Durch dieses Vorgehen der Quotientenbildung konnte die Trennschärfe erhöht und neue Informationen – besonders über den Funktionszustand der Leber – gewonnen werden.

3.1 Vor Chemotherapie

3.1.1 Normalprobanden

Um Patienten und Kontrollprobanden sinnvoll miteinander vergleichen zu können, wurde als erstes in der Gruppe der Normalprobanden der Einfluß von Alter, Geschlecht und Gewicht als mögliche Ko- Faktoren auf die gemessenen Lebermetabolite untersucht.

Zuerst ordneten wir die untersuchten Probanden zwei Altersgruppen Gruppen zu (1. Gruppe: Lebensalter < 40 Jahre; 2. Gruppe: Lebensalter = 40 Jahre) und setzten diese beiden Gruppen in Beziehung zu den gemessenen Spektroskopiewerten. Daraus ergab sich ein signifikanter Unterschied (Mann- Whitney- Test) bei den mobilen Lipidresonanzen bei 0.6 ppm ($p = 0.011$) (siehe **Abbildung 3.2**) und den Gesamtlipiden ($p = 0.017$). Bei den gesättigten Lipidresonanzen (1.3 ppm) zeichnet sich ein Trend ab ($p = 0.054$; $N = 20$). Auch hier kommt es zu einer Zunahme dieser Metabolitkonzentration im höheren Alter.

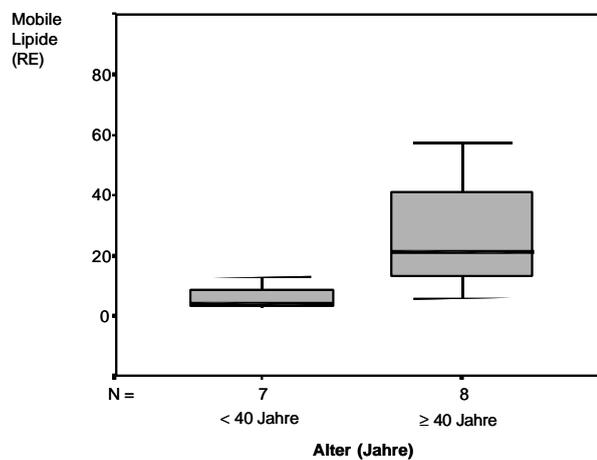


Abbildung 3.2: Verteilungsmuster der Resonanzen der mobilen Lipide (0.6 ppm) der Normalprobanden in Abhängigkeit vom Alter; RE: Relative Einheiten

Daran wird deutlich, dass der Lipidgehalt der Leber im Alter zunimmt. In den untersuchten Lebern der jüngeren Probanden < 40 Jahre wurden signifikant geringere Lipidresonanzen gemessen. Die Verteilungsbreite der Lipidresonanzen ist im höheren Alter in der Gruppe der Normalprobanden ebenfalls größer.

Innerhalb der Gruppe der Normalprobanden zeigt das Alter nur mit der spektroskopisch bestimmten Menge der beweglichen Lipide bei 0.6 ppm (Spearman; $p= 0.029$; $r = 0.564$; $N = 15$) (siehe **Abbildung 3.3**) eine lineare Abhängigkeit.

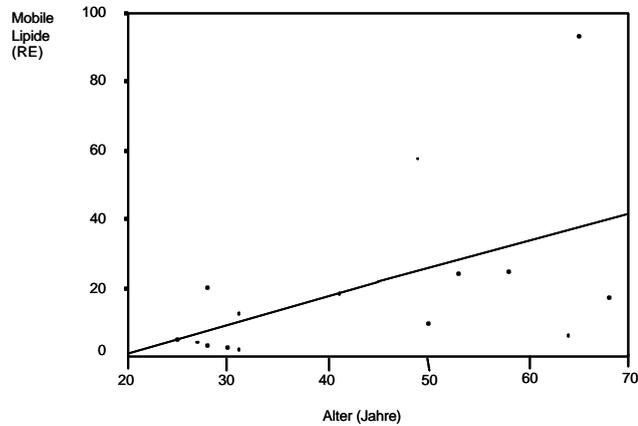


Abbildung 3.3: Abhängigkeit der Resonanzen der mobilen Lipide bei 0.6 ppm vom Alter in der Gruppe der Normalprobanden; RE: Relative Einheiten

In der Gruppe der Normalprobanden konnte – im Gegensatz zum Patientenkollektiv – kein Einfluss des Geschlechts auf die Verteilung der Lebermetabolite nachgewiesen werden.

Betrachtet man den Einfluss des Gewichtes (siehe **Tabelle 3.1**) zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen den mobilen Lipiden (siehe **Abbildung 3.4**) und dem Gewicht. Die anderen gesättigten Lipidresonanzen und die Gesamtlipide als Summe der einzelnen Lipide werden ebenso vom Gewicht beeinflusst, aber es besteht kein linearer Zusammenhang. Je höher das Körpergewicht des Probanden ist, desto höher ist der Anteil dieser spektroskopisch gemessenen Lipide in seiner Leber (siehe **Tabelle 3.1**).

Resonanzen der Lebermetabolite	F ^a	p ^a	r ^b	p ^b	N
Mobile Lipide (0.6 ppm)	7.12	0.019	0.56	0.03	15
Gesättigte Lipide (1.3 ppm)	12.39	0.030	0.38	0.01	20
Gesamtlipide	13.25	0.028	0.36	0.12	20

^a: ANOVA

^b: Nichtparametrische Korrelation (Spearman)

Tabelle 3.1: Lebermetabolitresonanzen der Normalprobanden, deren Menge signifikant vom Gewicht beeinflusst wird, N: Anzahl der Normalprobanden

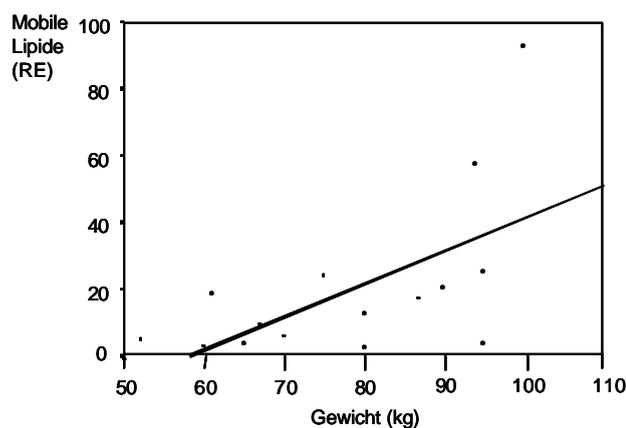


Abbildung 3.4: Korrelation der mobilen Lipidresonanzen bei 0.6 ppm mit dem Gewicht in der Gruppe der Normalprobanden; RE: Relative Einheiten

3.1.2 Patientenkollektiv vor Chemotherapie – Einfluß von Alter, Gewicht und Geschlecht

Um den Vergleich der Patienten zur Kontrollgruppe zu ermöglichen, wurde dort ebenfalls das Alter, Gewicht und Geschlecht als mögliche Einflussfaktoren auf die Verteilung der Leberstoffwechselprodukte in der Patientengruppe untersucht. Die Analyse ergab, dass in der Gruppe der Patienten das Alter, das Geschlecht und Gewicht als mögliche Kofaktoren ebenfalls nicht für alle Metaboliten ausgeschlossen werden können. Bei der Untersuchung auf

Korrelation von Alter und Gewicht mit den gemessenen Lebermetaboliten in der Patientengruppe können mehrere signifikante Beziehungen dargestellt werden.

Es besteht wie bei den Normalprobanden ein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Menge der beweglichen Lipide bei 0.6 ppm (ANOVA; $p = 0.014$; $N = 8$), der Menge der ungesättigten Lipide im tumorösen Gewebe (ANOVA; $p = 0.021$; Spearman; $p = 0.045$; $r = 0.68$; $N = 9$) und im tumorfreien Gewebe (Spearman; $p = 0.031$; $r = 0.76$; $N = 8$), den Gesamtlipiden im Tumor (Spearman; $p = 0.026$; $r = 0.73$; $N = 9$) und Glutamin ebenfalls im erkrankten Lebergewebe (Spearman; $p = 0.006$; $r = 0.83$; $N = 8$) (siehe **Abbildung 3.5**). Die Beziehung zwischen dem Lebensalter der Patienten und den mobilen Lipiden ist allerdings nicht linear, da p (Spearman) = 0.092, $r = 0.594$ beträgt.

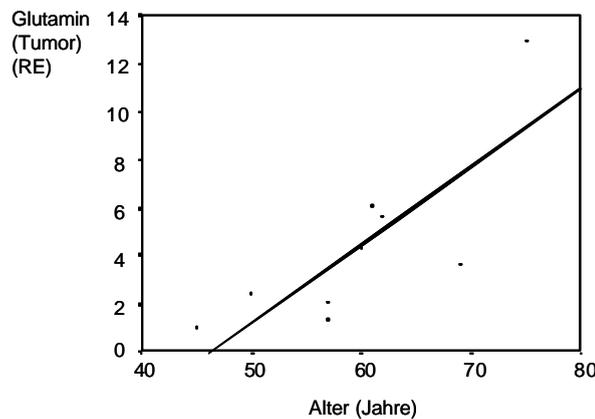


Abbildung 3.5: Korrelation des Alters mit den Glutaminresonanzen im radiologisch metastasenveränderten Leberanteil in der Patientengruppe vor Beginn der Chemotherapie; RE: Relative Einheiten

Die Einteilung in zwei altersabhängige Gruppen (1. Gruppe: Alter < 40 Jahre; 2. Gruppe: Alter = 40 Jahre) konnte in der Patientengruppe nicht durchgeführt werden, da alle Patienten das 40. Lebensjahr bereits erreicht hatten und damit kein Patient der ersten Gruppe angehören würde.

Bei der Analyse der Messwerte bezogen auf den Faktor Geschlecht ergaben sich ebenfalls einige signifikante Zusammenhänge. Der Einfluss des Geschlechtes kommt bei den gesättigten Lipiden bei 1.3 ppm (Mann-Whitney; $p = 0.027$; $N = 9$), den ungesättigten Lipiden bei 2.1 ppm im erkrankten Leberanteil (Mann-Whitney; $p = 0.014$; $N = 9$) und als Summe der einzelnen Lipide auch bei den Gesamtlipiden im Tumor (Mann-Whitney; $p =$

0.027; N = 9) (siehe **Abbildung 3.6**) zum Tragen. Die Menge der Lipide ist in diesen Fällen signifikant bei den männlichen Patienten im Vergleich zu den weiblichen Patientinnen erhöht.

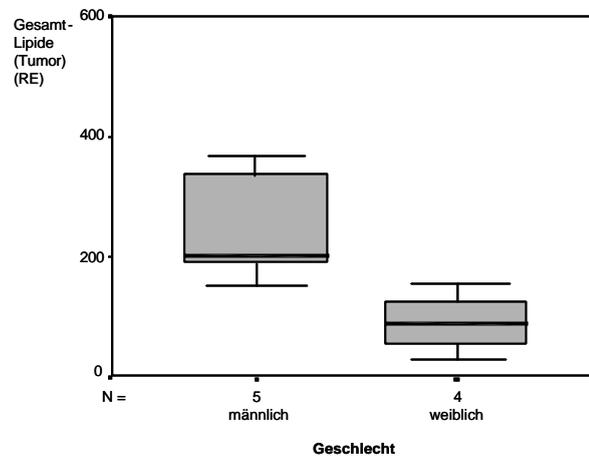


Abbildung 3.6: Einfluß des Geschlechts auf die Menge der Gesamtlipide im tumorösen Leberanteil in der Patientengruppe vor Beginn der Chemotherapie; RE: Relative Einheiten

Wir untersuchten die Beziehung des Body-Mass-Indexes (BMI, Quotient aus Körpergewicht in kg/ Körpergröße² in m²) zu der Verteilung der spektroskopisch bestimmten Lebermetabolite. Der BMI korreliert signifikant mit der Höhe der Gesamtlipide im metastatischen Leberareal (Spearman; p = 0.025; r = 0.73; N = 9) und mit dem Resonanzverhältnis der Phosphomonoester bei 3.32 ppm zu den mobilen Lipiden (Spearman; p = 0.014; r = -0.78; N = 9).

Diese Untersuchung kann leider in der Gruppe der Normalprobanden nicht durchgeführt werden, da die – zur Ermittlung des BMIs notwendige – Körpergröße nicht erfasst wurde.

Es fand sich weiterhin eine Assoziation zwischen einigen Leberstoffwechselprodukten und dem Gewicht der untersuchten Patienten (siehe **Tabelle 3.2; Abbildung 3.8**).

Resonanzen der Lebermetabolite	F^a	p^a	r^b	p^b	N
Gesättigte / ungesättigte Lipide (gesunder Anteil)	11.9	0.014	0.79	0.021	8
Phosphomonoester 3.32 ppm / mobile Lipide 0.6 ppm (tumoröser Anteil)	366.28	0.04	-0.75	0.02	8
mobile Lipide 0.6 ppm * (gesunder Anteil)	13.16	0.036	-0.41	0.36	7
gesättigte Lipide 1.3 ppm * (tumoröser Anteil)	5.23	0.015	0.54	0.21	7
Gesamtlipide * (tumoröser Anteil)	17.63	0.025	0.68	0.090	7

^a: ANOVA

^b: Nichtparametrische Korrelation (Spearman)

*: Daten ohne Extremwerte als Grundlage

Tabelle 3.2: Lebermetabolite, deren Menge signifikant vom Gewicht abhängt in der Patientengruppe;
N: Anzahl der Patienten

Wie bei den Normalprobanden hat besonders das Körpergewicht der Patienten Einfluss auf den Lipidgehalt der Leber. Das Resonanzverhältnis der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden korreliert im tumorfreien Leberanteil signifikant mit dem Gewicht (siehe **Abbildung 3.7**). Außerdem kommt es zu einem linearen Zusammenhang zwischen dem Gewicht und dem Resonanzverhältnis der Phosphomonoester bei 3.32 ppm zu den beweglichen Lipiden im metastatischen Leberareal (siehe **Tabelle 3.2**).

Einer unserer Patienten verfügt über Extremwerte im Bereich der mobilen Lipide bei 0.6 ppm, der gesättigten und ungesättigten Lipide im tumorfreien und auch im tumorösen Leberanteil. Zieht man seine Messwerte nicht in die Berechnungen ein, wird deutlich, dass das Gewicht auch signifikant die Höhe der Gesamtlipide und gesättigten Lipide beeinflusst (siehe **Tabelle 3.2***).

Zusammenfassend wird deutlich, dass ein höheres Körpergewicht der Patienten mit einer höheren Lipidmenge in der Leber vergesellschaftet ist. Es besteht allerdings meist kein linearer Zusammenhang.

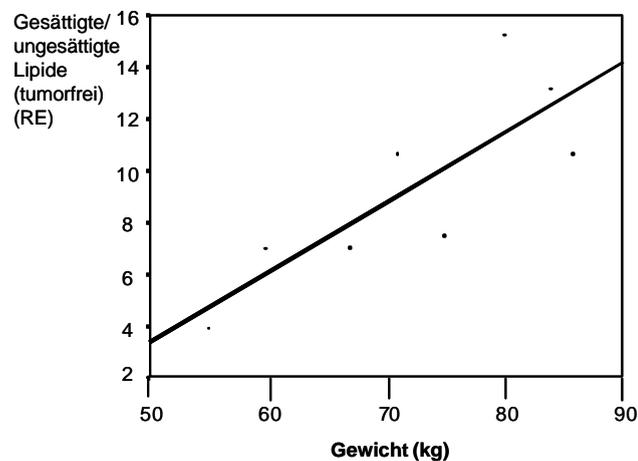


Abbildung 3.7: Einfluss des Gewichts auf das Resonanzverhältnis der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden im tumorfreien Leberanteil in der Patientengruppe; RE: Relative Einheiten

Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten betrug vor Therapiebeginn $73.53 \text{ kg} \pm 11.72 \text{ kg}$ und nach Therapieabschluss $72.33 \text{ kg} \pm 12.68 \text{ kg}$. Die durchschnittliche Gewichtsabnahme von $1.25 \text{ kg} \pm 2.68 \text{ kg}$ ist mit keiner signifikanten Gewichtsänderung unter der Chemotherapie im Vergleich zum Ausgangsgewicht verbunden. Auch zum Kollektiv der Normalprobanden (durchschnittliches Gewicht = $74.82 \pm 16.34 \text{ kg}$) lassen sich keine signifikanten Unterschiede zum Durchschnittskörpergewicht feststellen. Da das Gewicht keinen wichtigen Ko- Faktor darstellt, kann somit ausgeschlossen werden, dass eine Gewichtsänderung unter Therapie die Metabolitenkonzentrationen beeinflussen kann.

3.1.3 Serumlaborparameter und Lebermetabolite

Bei den Patienten wurde vor Chemotherapie und in regelmäßigen Abständen unter Chemotherapie Standard- Laborparameter (Tumormarker, Leberwerte, Blutbild, Gerinnung etc.) bestimmt, um den Therapieverlauf laborchemisch zu dokumentieren. Die Messung dieser Werte erfolgte mit unseren spektroskopischen Messungen in zeitlich vergleichbaren Abständen.

Wir korrelierten in einem weiteren Schritt die verschiedenen Laborwerte der Patientengruppe vor Beginn ihrer Chemotherapie mit unseren spektroskopischen ermittelten Lebermetaboliten.

Dabei fanden sich mehrere Korrelationen (siehe **Tabelle 3.3 a** und **3.3 b**; **Abbildung 3.8**).

Vor Chemotherapie: Laborparameter vs. Resonanzen der Lebermetabolite (<i>Tumor</i>)	r^a	p^a	N
LDH – Glutamin / mobile Lipide 0.6 ppm	0.72	0.045	8
GOT – gesättigte / ungesättigte Lipide	-0.79	0.02	8
Alkalische Phosphatase – Phosphomonoester / mobile Lipide 0.6 ppm	0.73	0.04	8

^a : Nichtparametrische Korrelation (Spearman)

Tabelle 3.3 a: Vergleich der gemessenen Leberresonanzen mit Laborstandardparametern im metastatischen Lebergewebe in der Patientengruppe vor Beginn der Chemotherapie; N: Anzahl der Patienten, LDH: Lactatdehydrogenase, GOT: Glutamat- Oxalacetat- Transferase

Auffällig ist, dass die Tumormarker CEA, CA 19-9 und CA 72-4 nicht signifikant mit der Verteilung der gemessenen Lebermetaboliten korrelieren. Auch kommt es nur bei wenigen Laborwerten des metastatischen Leberanteils zu einer Korrelation mit den gemessenen Leberspektroskopiewerten (Ausnahme: Glutamin/ mobile Lipide zu LDH; Resonanzverhältnis der gesättigten zu den ungesättigten Lipide zu GOT) (siehe **Tabelle 3.3 a**).

Vor Chemotherapie: Laborparameter vs. Resonanzen der Lebermetabolite (<i>tumorfrei</i>)	r ^a	p ^a	N
LDH – Phosphomonoester / mobile Lipide	0.92	0.003	7
GPT – Glutamin	0.77	0.041	7
GPT – Glutamin / mobile Lipide	0.95	0.001	7
GPT – Glykogen	0.77	0.041	7
γ- GT – Glutamin	0.86	0.014	7
γ- GT – Glutamin / mobile Lipide	0.79	0.036	7
γ- GT – Glykogen	0.90	0.037	5

^a: Nichtparametrische Korrelation (Spearman)

Tabelle 3.3 b: Vergleich der gemessenen Leberresonanzen mit Laborstandardparametern im tumorfreien Lebergewebe in der Patientengruppe vor Beginn der Chemotherapie; N: Anzahl der Patienten, LDH: Lactatdehydrogenase, GPT: Glutamat- Pyruvat- Transferase, γ GT: γ Glutamyltransferase

Mit den im Labor bestimmten typischen Leberwerten (GOT, GPT, γ - GT) korrelieren fast ausschließlich Metabolite der tumorfreien Leberareale (siehe **Tabelle 3.3 b**), da dort die Syntheseleistung in dem tumorfreien Gewebe über der des Tumorgewebes liegt und die Funktionsfähigkeit noch weitgehend vom Vorhandensein eines Tumors unabhängig zu sein scheint.

LDH als typischer bei Tumorerkrankungen mit großem Zellumsatz erhöhter Marker war nur mit den Resonanzen des Quotienten aus Glutamin/ bewegliche Lipide bei tumoröser Leber (siehe **Tabelle 3.3 a; Abbildung 3.8**) und mit den spektroskopischen Werten des Quotienten aus Phosphomonoester/ mobile Lipide im tumorfreien Leberareal assoziiert (siehe **Tabelle 3.3 b**).

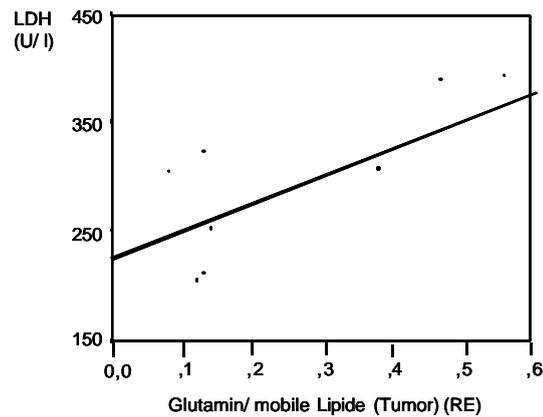


Abbildung 3.8: Korrelation von LDH und den Resonanzen des Quotienten aus Glutamin und den beweglichen Lipiden bei 0.6 ppm im metastatisch veränderten Leberanteil in der Patientengruppe; U/l: Units pro Liter; RE: Relative Einheiten

3.1.4 Vergleich zwischen den Patienten vor Chemotherapie und den Normalprobanden

Vergleicht man spektroskopisch ermittelte Lebermetabolitwerte in den entsprechenden Gruppen (radiologisch tumorfreies und tumoröses Leberareal in der Patientengruppe mit dem altersangeglichenen gesunden Lebergewebe der Normalprobanden) miteinander, kommt es zu einem unerwarteten Ergebnis.

Im nichtparametrischen Mann-Whitney-Test und ANOVA lässt sich weder ein signifikanter Unterschied zwischen der Menge der Lebermetabolite bei gesunden Normalprobanden und Patienten im radiologisch metastasenfremem Gewebe noch bei Normalprobanden und Patienten in tumorösem Leberareal herausarbeiten. Damit gibt es keine spektroskopisch messbaren Unterschiede zwischen den Lebermetaboliten eines Probanden und eines Tumorpatienten (siehe **Abbildung 3.9** und **Abbildung 3.10**). Der Meridian ist in allen drei Gruppen (Normalproband, tumorfreie und metastatische Leberareale) vergleichbar, nur die Verteilungsbreite ist in der Gruppe der Probanden größer als bei den Patienten.

Bei der Untersuchung der Patientengruppe stellten wir zudem das magnetresonanztomographisch „gesunde“ Lebergewebe der Patienten dem metastasendurchsetzten Anteil im gleichen Patienten gegenüber, um mögliche Unterschiede zwischen diesen beiden Geweben aufzudecken. Durch den nichtparametrischen Wilcoxon-Test lässt sich hier zeigen, dass es nur einen einzigen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Lebergeweben der Patienten (bewegliche Lipide bei 0.6 ppm; gepaarter Wilcoxon-Test; $p = 0.036$; $Z = 2.1$; $N = 8$; siehe **Abbildung 3.11**) gibt. Allerdings unterscheiden sie sich nicht von den Werten der

Normalprobanden. Auch hier ist die Verteilungsbreite der Lipidresonanzen in der Gruppe der Normalprobanden deutlich größer als in der Patientengruppe.

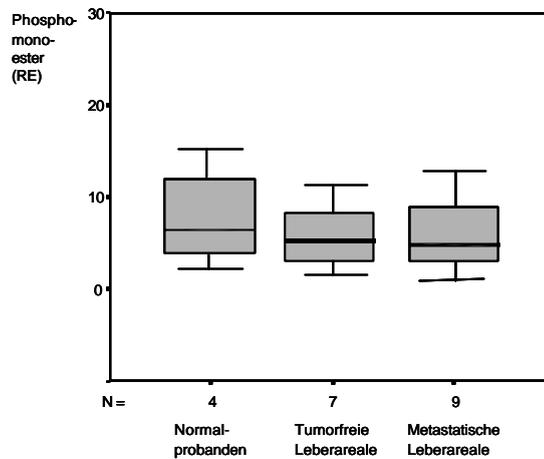


Abbildung 3.9: Menge der Phosphomonoester-Resonanzen bei 3.32 ppm in der Gruppe der Normalprobanden und im Vergleich zum tumorfreien und tumorösen Leberareal in der Patientengruppe; RE: Relative Einheiten

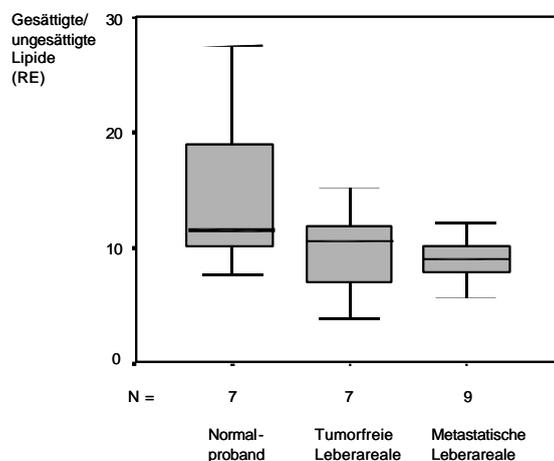


Abbildung 3.10: Menge der gesättigten zu den ungesättigten Lipidresonanzen in der Gruppe der Normalprobanden und im Vergleich zum tumorfreien und tumorösen Leberareal in der Patientengruppe; RE: Relative Einheiten

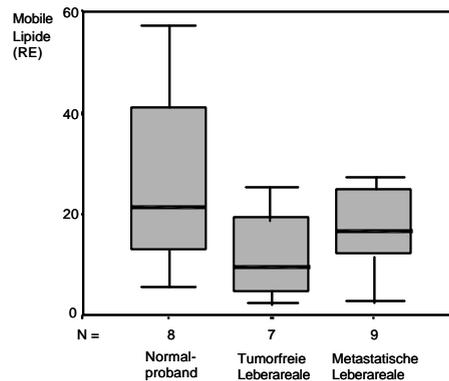


Abbildung 3.11: Menge der beweglichen Lipidresonanzen bei 0.6 ppm in der Gruppe der Normalprobanden und im Vergleich zum tumorfreien und tumorösen Leberareal in der Patientengruppe; RE: Relative Einheiten

Auch wenn sich die Konzentrationen der spektroskopisch ermittelten Lebermetaboliten sich zwischen Normalprobanden und Patienten nicht unterscheiden, treten Unterschiede im Verteilungsmuster der gemessenen Stoffwechselprodukte auf (siehe **Tabelle 3.4; Abbildung 3.12**).

So kommen z. B. Glykogenresonanzen in 78 % des Metastasengewebes vor, während Normalprobanden diesen Peak nur in 20 % aller Fälle aufweisen. Ebenso verhält es sich mit den Resonanzen der Phosphomonoester bei 3.32 ppm. In allen untersuchten Metastasenlebern können diese nachgewiesen werden, während im Vergleich dazu sich bei nur 40 % der Probanden diese finden lassen (**Abbildung 3.12**). Können in einer Läsion Phosphomonoesterresonanzen nicht detektiert werden, kann ausgeschlossen werden, dass die Läsion als „maligne“ einzustufen ist. Die Glutaminresonanzen und die Lipidresonanzen bei 2.1 ppm kommen ebenfalls vermehrt im Lebergewebe der Tumorpatienten vor (**Tabelle 3.4**).

Resonanzen der Lebermetabolite	Proband	Tumorfrei (Patient)	Tumor (Patient)	N	p	Chi ² (Pearson)
Ungesättigte Lipide	50 %	100 %	100 %	26	0.007	9.90
Glutamin	50 %	85.7 %	100 %	24	0.035	6.63
Phosphomonoester	40 %	100 %	100 %	26	0.002	12.48
Glykogen	20 %	71.4 %	77.8 %	26	0.023	7.55

Table 3.4: Häufigkeit des Vorkommens der Lebermetabolitresonanzen im radiologisch tumorfreien und im tumorösen Leberanteil der Patienten und in der Gruppe der Normalprobanden; N: Anzahl der gemessenen Probanden

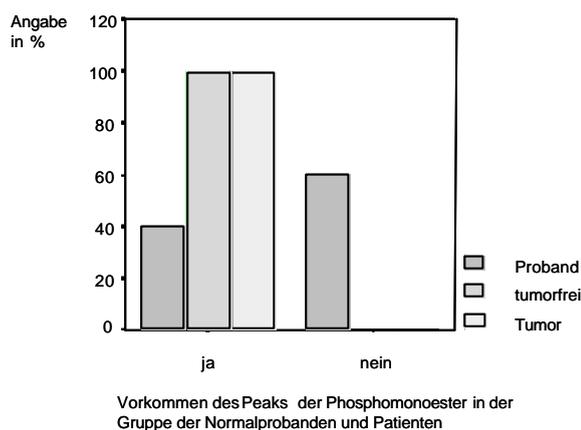


Abbildung 3.12: Vorkommen der Peaks der Resonanzen der Phosphomonoester bei 3.32 ppm in der Gruppe der Normalprobanden und der Patienten im tumorfreien und tumorösen Leberareal (Angabe in %)

Zusammenfassend wird anhand dieser Daten deutlich, dass sich im radiologisch gesunden Leberareal bereits eine Änderung der Stoffwechselwege vollzogen hat und sich dieses Gewebe immer mehr den metastatischen Anteil angleicht. Wenn sich jedoch bestimmte Metabolite spektroskopisch in den gesunden Lebern nachweisen lassen, sind die Metabolitkonzentrationen von Patienten und Normalprobanden annähernd gleich.

3.2 Während der Chemotherapie (Patienten)

3.2.1 Chemotherapieverlauf einzelner Patienten

Zur Dokumentation des Chemotherapieverlaufs wurde eine Kontroll- Computertomographie (CT) in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Größenregression im CT wurde als Therapieerfolg bewertet, während eine Größenprogression und keine Größenänderung als Misserfolg bewertet wurden.

In den **Abbildungen 3.13 a bis 3.14 d** ist der Therapieverlauf am Beispiel zweier Patienten anhand des Verhältnisses der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden (siehe **Abbildung 3.13 a bis 3.13 d**) und der Phosphomonoester bei 3.32 ppm (siehe **Abbildung 3.14 a bis 3.14 d**) im radiologisch tumorösen und tumorfreien Lebergewebe dargestellt.

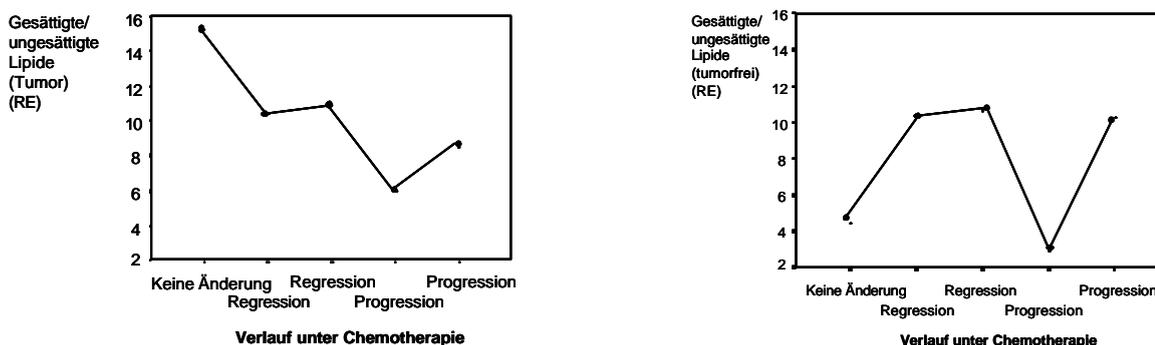


Abbildung 3.13 a und 3.13 b: Patient Nr. 1: Verlauf der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden im tumorösen (linke Abbildung; 3.13 a) und im tumorfreien (rechte Abbildung; 3.13 b) Lebergewebe während der Chemotherapie; RE: Relative Einheiten

Es ist auffällig, daß bei dem Patient Nr. 1 die Lipidresonanzen während der Regression im tumorfreien und im tumorösen Leberareal annähernd gleich verteilt sind. Dann kommt es in der Phase der Progression zunächst in beiden Geweben zu einem Absinken dieses Lipidverhältnisses, welches im weiteren Verlauf bei Progression wieder ansteigt. So ähneln sich die Werte der Lipidverhältnisse des metastatischen Leberareals (siehe **Abbildung 3.13 a**) und die im tumorfreien Areal (siehe **Abbildung 3.13 b**).

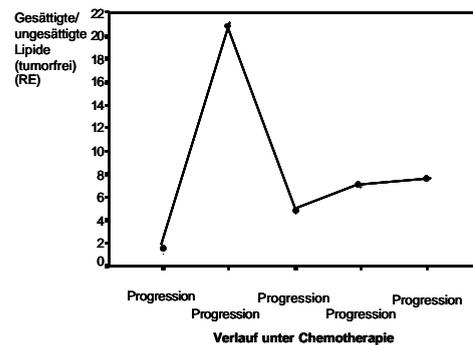
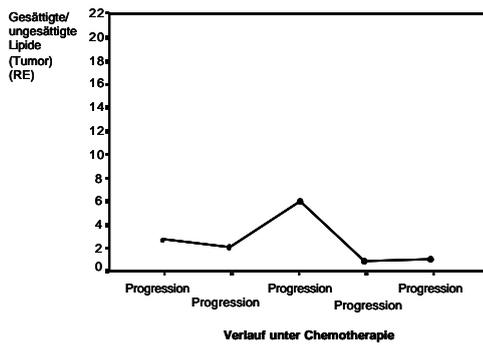


Abbildung 3.13 c und 3.13 d: Patientin Nr. 3: Verlauf der gesättigten zu den ungesättigten Lipidresonanzen im tumorösen (linke Abbildung; 3.13 c) und im tumorfreien (rechte Abbildung; 3.13 d) Leberanteil während der Chemotherapie; RE: Relative Einheiten

Der Tumor der Patientin Nr. 3 verhält sich äußerst aggressiv. Der Therapieverlauf ist daher stets durch ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung gekennzeichnet. Bemerkenswert ist, dass bei dieser Patientin die Resonanzen des Verhältnisses der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden im Tumorgewebe stets auf einem geringeren Niveau persistieren (siehe **Abbildung 3.13 c**) als im tumorfreien Gewebe. Dort kommt es sogar im Verlauf der Therapie zu einem Ansteigen dieser Resonanzen (siehe **Abbildung 3.13 d**).

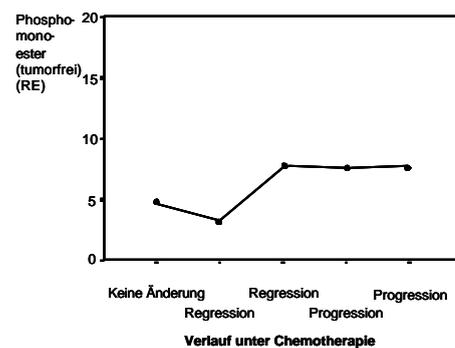
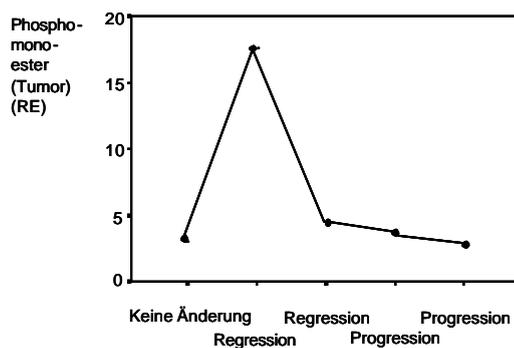


Abbildung 3.14 a und 3.14 b: Patient Nr. 1: Verlauf der Phosphomonoester-Resonanzen bei 3.32 ppm im tumorösen (linke Abbildung; 3.14 a) und tumorfreien (rechte Abbildung; 3.14 b) Leberanteil während der Chemotherapie; RE: Relative Einheiten

An diesem Beispiel des Patienten Nr. 1 (siehe **Abbildung 3.14 a** und **3.14 b**) wird erneut deutlich, dass sich das radiologisch tumorfreie Lebergewebe unter Chemotherapie immer mehr dem metastatischen Lebergewebe spektroskopisch angleicht. Während es in dem

Tumorgewebe bereits innerhalb der Phase der Regression nach anfänglicher Konzentrationszunahme zu einem Sinken der Phospholipidkonzentration kommt (siehe **Abbildung 3.14 a**), ist dieser Effekt im tumorfreien Gewebe zunächst nicht zu beobachten (siehe **Abbildung 3.14 b**): hier kommt es unter Regression zu einem Anstieg der Phosphomonoester. Vor der Progressionsphase kommt es im Tumorgewebe zu einem deutlichen Abfall der Phosphomonoester-Resonanzen, während sich im tumorfreien Lebergewebe zunächst kaum Veränderungen der Höhe der Phosphomonoester-Resonanzen ergeben.

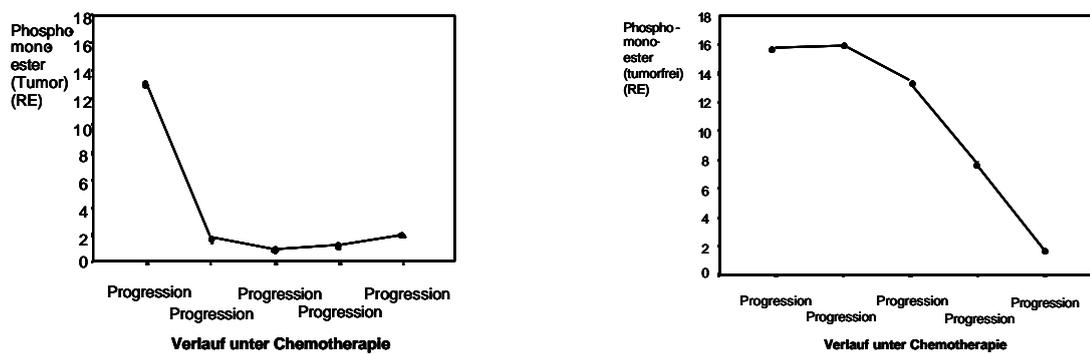


Abbildung 3.14 c und 3.14 d: Patientin Nr. 3: Verlauf der Phosphomonoester-Resonanzen bei 3.32 ppm im tumorösen (linke Abbildung; 3.14 c) und im tumorfreien (rechte Abbildung; 3.14 d) Leberanteil während der Chemotherapie; RE: Relative Einheiten

Bemerkenswert bei der Patientin Nr. 3 ist, dass die Konzentration der Phosphomonoester bei 3.32 ppm im metastatischen Leberanteil während der Chemotherapie sehr schnell abfällt (**Abbildung 3.13 c**). Der tumorfreie Anteil reagiert aufgrund besserer Kompensationsmechanismen wesentlich langsamer, was durch ein langsames Absinken der Phosphomonoester gekennzeichnet ist (**Abbildung 3.13 d**). Allerdings wird deutlich, daß sich – wie im Falle des Patienten 1 – unter Therapie das tumorfreie Gewebe immer mehr den Metastasen angleicht und bei Progression des Befundes kein Unterschied zwischen den Geweben mehr erkennbar ist.

3.2.2 Lebermetabolite versus Standardlaborparameter

Die in regelmäßigen Abständen unter Chemotherapie bestimmten Standard- Laborparameter (Tumormarker, Leberwerte, Blutbild, Gerinnung etc.) wurden auch während des

Therapieverlaufs mit den spektroskopisch ermittelten Lebermetaboliten auf mögliche Zusammenhänge untersucht.

Dabei kam es nach Überprüfung der Korrelationen zu folgenden Ergebnissen (**Tabelle 3.5 a** **Abbildung 3.15**):

Während der Chemotherapie: Laborparameter-Resonanzen der Lebermetabolite (Tumor)	r^a	p^a	N
CA 19-9 – gesättigte / ungesättigte Lipide	-0.499	0.008	27
CA 19-9 – Glykogen / Phosphomonoester 3.32 ppm	0.549	0.012	20
CA 72-4 – gesättigte Lipide	-0.581	0.006	21
GOT – gesättigte / ungesättigte Lipide	-0.554	0.001	30
GPT – gesättigte / ungesättigte Lipide	-0.515	0.002	34
γ- GT – gesättigte / ungesättigte Lipide	-0.448	0.012	31
Alkalische Phosphatase – gesättigte / ungesättigte Lipide	-0.401	0.019	34

^a: Nichtparametrische Korrelation (Spearman)

r: rho

Tabelle 3.5 a: Vergleich der gemessenen Leberresonanzen mit Laborstandardparametern in der Patientengruppe im Verlauf der Chemotherapie (radiologisch metastatischer Leberanteil der Patienten; N: Anzahl der Patienten, CA 19.9: Carboanhydrate Antigen 19-9 bzw. Cancer Antigen 19-9, CA 72.4: Carboanhydrate Antigen 72-4 bzw. Cancer Antigen 19-9, GOT: Glutamat- Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat- Pyruvat- Transferase, **g** GT: **g** Glutamyltransferase

In den tumorösen Leberarealen ergeben sich im Gegensatz zu den tumorfreien Anteilen (siehe unten) besonders häufig signifikant negative Korrelationen von Tumormarkern und Leberstandardlaborparametern für das Verhältnis der gesättigten/ ungesättigten Lipide: CA 19-9 (Spearman; r = -0.5; p = 0.008; N = 27), GOT (Spearman; r = -0.55; p = 0.001; N = 30) (siehe **Abbildung 3.15**), GPT (Spearman; r = -0.52; p = 0.002; N = 34), γ- GT (Spearman; r = -0.45; p = 0.012; N = 31). Je höhere Werte z. B. des Tumormarkers CA 19- 9 erreicht werden,

desto mehr sinkt der Wert für das Verhältnis der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden. Damit wird die Aussage erneut untermauert, dass ein Progress der Erkrankung mit einer Abnahme dieses Lipidverhältnisses bzw. einer Änderung des Verhältnisses in der Leber von gesättigten zu ungesättigten Lipiden einherzugehen scheint.

Auch korreliert der Tumormarker CA 72- 4 signifikant mit den gesättigten Lipidresonanzen (Spearman; $p = 0.006$; $r = -0.58$; $N = 21$). Auch in diesem Fall ist die Abnahme der gesättigten Lipide bei 1.3 ppm mit einem ansteigenden Wert dieses Markers und damit einem Fortschreiten der Erkrankung vergesellschaftet (siehe **Tabelle 3.5 a**). Ebenso tritt ein höherer Wert des Leberstandardlaborparameters GOT mit einem abnehmenden Verhältnis dieser Lipidresonanzen auf (siehe **Abbildung 3.15**).

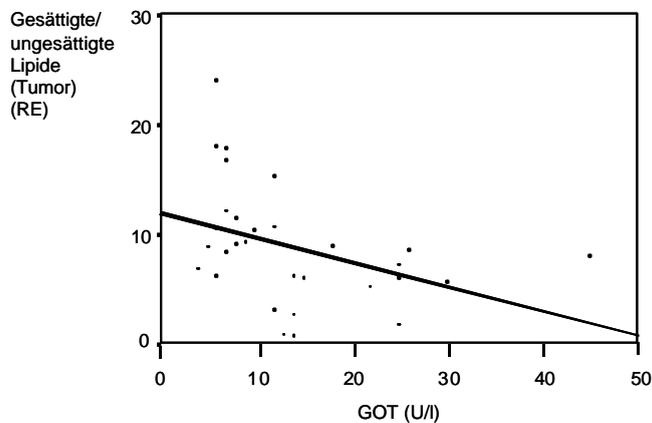


Abbildung 3.15: Korrelation von GOT mit dem Verhältnis der gesättigten Lipide zu den ungesättigten Lipiden im radiologisch metastatisch veränderten Leberanteil der Patienten unter Chemotherapie; U/ml: Units pro Milliliter; RE: Relative Einheiten

Auffällig ist, dass es bei den Patienten bei der Leberspektroskopie der radiologisch *gesunden* Leber im Vergleich zur Spektroskopie des radiologisch metastatischen Leberanteils vermehrt zu signifikanten Korrelationen mit den Laborwerten kommt (siehe **Tabelle 3.5 b** (Anhang); **Abbildung 3.16** und **3.17**). Daran sieht man, dass die tumorfreien Leberareale noch funktionstüchtiger als die metastatisch durchsetzten Areale sind.

Eine besondere Rolle scheinen unter Therapie dabei die beweglichen Lipidresonanzen zu spielen. Sie korrelieren signifikant negativ mit dem Tumormarker CA 72- 4 (Spearman; $p = 0.036$; $r = -0.39$; $N = 29$) und LDH als Marker für einen erhöhten Zellumsatz (Spearman; $p = 0.036$; $r = -0.39$; $N = 29$) (siehe **Abbildung 3.16**). Im Gegensatz dazu resultiert eine *positive*

Korrelation bei der Gegenüberstellung der mobilen Lipidresonanzen bei 0.6 ppm und GPT (Spearman; $p = 0.038$; $r = 0.39$; $N = 29$) (siehe **Tabelle 3.5 b**; Anhang I).

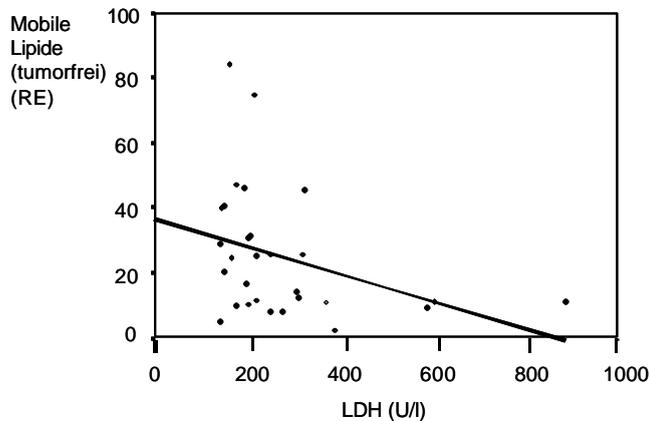


Abbildung 3.16: Korrelation der mobilen Lipidresonanzen bei 0.6 ppm mit LDH im radiologisch tumorfreien Leberanteil der Patienten unter Chemotherapie; U/l: Units pro Liter; RE: Relative Einheiten

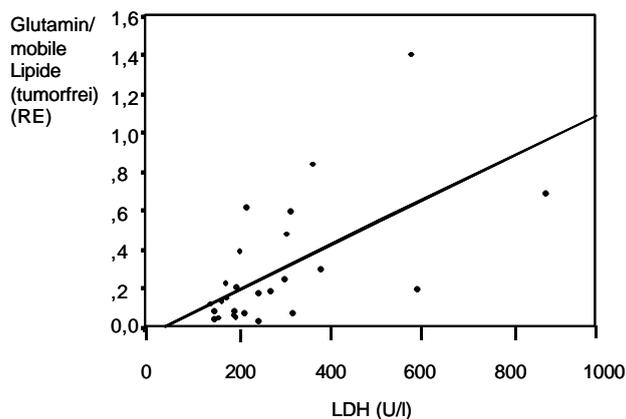


Abbildung 3.17: Korrelation des Verhältnisses von Glutamin zu den mobilen Lipidresonanzen bei 0.6 ppm und LDH in dem radiologisch tumorfreien Leberanteil der Patienten unter Chemotherapie; U/l: Units pro Liter; RE: Relative Einheiten

Während vor Chemotherapie Lebermetabolite mit LDH korrelieren (siehe **Tabelle 3.3 a** und **3.3 b**), kommt es im Verlauf zu einer Veränderung: die Korrelationen dieser Resonanzen mit LDH treten während der Chemotherapie nicht mehr im Tumorgewebe auf, sondern Korrelationen sind nur noch im radiologisch tumorfreien Leberanteil zu finden (LDH- Phosphomonoester 3.32 ppm/ Lipide 0.6 ppm: Spearman; $p = 0.006$; $r = 0.513$; $N = 27$ und LDH- Glutamin/ Lipide 0.6 ppm: Spearman; $p = 0.001$; $r = 0.612$; $N = 26$) (siehe **Tabelle 3.5**

b; Anhang I). Es können keine signifikanten Korrelationen dieser Werte zum Tumor nachgewiesen werden.

3.2.3 Korrelation der Lebermetabolite mit dem Therapieerfolg

Die Spektroskopiewerte wurden mit den CT- Befunden korreliert (Therapieerfolg = Größenregression; Therapiemisserfolg = Größenprogression und keine Veränderung). Bei dem Vergleich der Ergebnisse der Resonanzen der Lebermetabolite mit den Befunden der jeweiligen Kontroll- CTs ergab sich ein signifikanter Einfluss (ANOVA) nur für wenige ¹H-MRS- Werte (siehe **Tabelle 3.6**).

Zusätzlich zur Korrelation mit den Computertomographie- Befunden haben wir die Ergebnisse der Leberspektroskopie mit den strengeren Kriterien für die Bewertung des Therapieverlaufs der Weltgesundheitsorganisation (WHO) verglichen. Dabei konnte keine signifikante Beziehung gefunden werden.

Resonanzen der Lebermetabolite	F^a	p^a	N	Tendenz (Regression)
Gesättigte / ungesättigte Lipide (tumoröser Leberanteil)	3.407	0.03	33	↑
Phosphomonoester / mobile Lipide (tumorfreier Leberanteil)	3.03	0.05	26	↓

^a: ANOVA

Tabelle 3.6: Zusammenhang der ¹H- MRS- Leberresonanzen mit dem CT- Befund; N: Anzahl der Patienten

↑: Metabolitverhältnis bei Regression im Vergleich zu vor Beginn der Chemotherapie erhöht,
 ↓: Metabolitverhältnis bei Regression im Vergleich zu vor Beginn der Chemotherapie erniedrigt

Bei Anwendung eines Bonferroni- Mehrfachvergleichstests wurden folgende signifikante Unterschiede zwischen dem Therapieverlauf von „Regredienz“ mit „Progredienz“ bei dem Verhältnis der gesättigten zu den ungesättigten Lipidresonanzen (p = 0.02) und von „Regredienz“ mit „keine Änderung“ bei dem Verhältnis der Phosphomonoester bei 3.32 ppm zu den beweglichen Lipiden bei 0.6 ppm (p = 0.045) gefunden.

3.2.4 Vergleich gesunde und metastatische Leberareale

Um Aufschluss darüber zu erhalten, wie sich tumorfreies und tumoröses Lebergewebe desselben Patienten unter Chemotherapie verändern, verglichen wir mit Hilfe des gepaarten Wilcoxon- Testes die Ergebnisse unserer ¹H- MR- spektroskopischen Messungen jeweils mit den kranken und tumorfreien Gewebearealen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Kontroll- CT- Befunde der Patienten (siehe **Tabelle 3.7**, **Abbildung 3.18** und **Abbildung 3.20**).

Resonanzen der Metabolite der tumorfreien und tumorösen Leberareale	CT- Befund	Z ^b	p ^b	N	Tendenz tumorfrei - tumorös
Gesamtlipide	<i>Regression</i>	-1.96	0.05	11	↑
Phosphomonoester	<i>Regression</i>	-2.7	0.007	11	↓
Glutamin / mobile Lipide	<i>Regression</i>	-2.52	0.012	8	↓
Phosphomonoester / mobile Lipide	<i>Regression</i>	-2.49	0.013	9	↓
Glykogen / mobile Lipide	<i>Regression</i>	-2.02	0.043	5	↑
Gesamtlipide / Phosphomonoester	<i>Regression</i>	-2.52	0.012	8	↓
Gesättigte / ungesättigte Lipide	<i>Progression</i>	-2.13	0.033	11	↑
Glykogen / Phosphomonoester	<i>Progression</i>	-2.03	0.043	7	↓

^b: Nichtparametrischer Test (Wilcoxon)

Tabelle 3.7: Vergleich der Konzentration der Lebermetabolite des radiologisch tumorfreien mit dem tumorösen Lebergewebes in Abhängigkeit vom CT- Befund (Wilcoxon); N: Anzahl der Patienten
 ↑: Metabolitmenge im tumorfreien Lebergewebe gegenüber dem tumorösen Lebergewebe erhöht;
 ↓: Metabolitmenge im tumorfreien Lebergewebe gegenüber dem tumorösen Lebergewebe erniedrigt

Anhand dieser Daten wird deutlich, dass sich während der Chemotherapie das Lebergewebe der Patienten in Abhängigkeit vom Therapieerfolg und der Art des Gewebes (tumorfrei vs. Tumor) der Patienten unterschiedlich verhalten. Besonders in der Regression treten in den beiden Gewebstypen signifikante Unterschiede zwischen den Geweben hervor (siehe **Abbildung 3.18**, **Abbildung 3.19 a** und **3.19 b**).

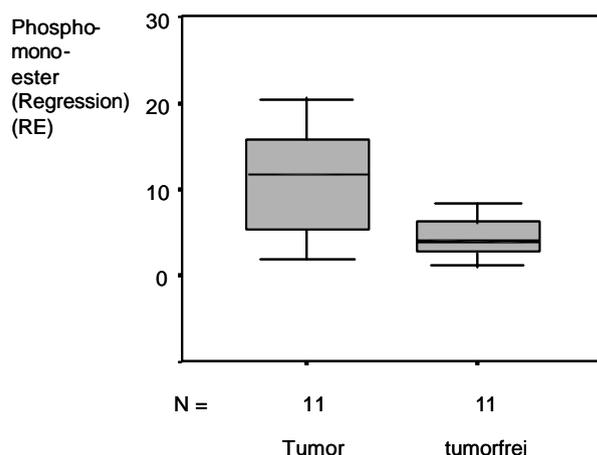


Abbildung 3.18: Vergleich der Phosphomonoester- Resonanzen bei 3.32 ppm im metastatischen und tumorfreien Leberareal in der Regressionsphase; RE: Relative Einheiten

Stellt man die Spektren des tumorfreien und des tumorösen Lebergewebes eines Patienten mit Aussicht auf Therapieerfolg einander gegenüber (siehe **Abbildung 3.19 a** und **3.19 b**), kristallisieren sich im Chemotherapieverlauf deutliche Unterschiede zwischen den Geweben heraus. Auffallend ist besonders die sinkende Konzentration der ungesättigten Lipide im Vergleich zu vor Therapiebeginn (siehe **Abbildungen 3.1 a** und **3.1 b**). Die Glutamin-Resonanzen fallen sogar im tumorfreien Areal unter die spektroskopische Nachweisgrenze. Diese Beobachtung kann auch durch die **Tabelle 3.8 a** und **3.8 b** bestätigt werden.

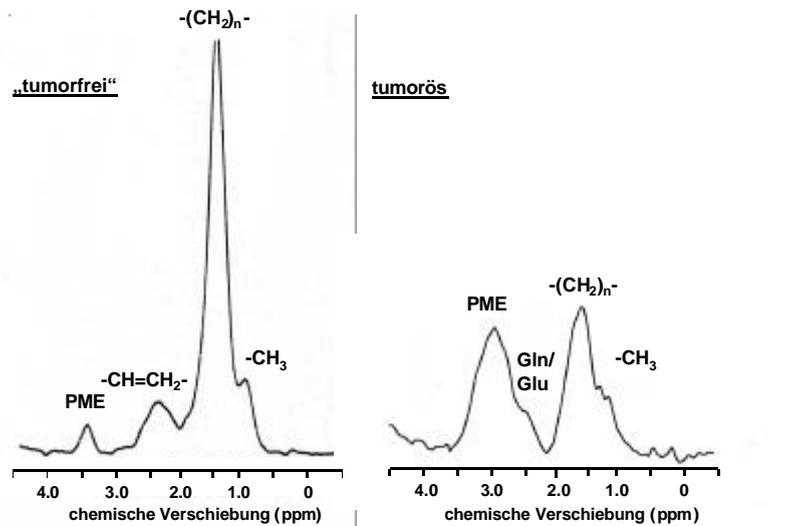


Abbildung 3.19 a und 3.19 b: Spektrum des Patienten Nr. 4 mit kolorektalem Karzinom und fortgeschrittener Lebermetastasierung unter Chemotherapie in der Regressionsphase im radiologisch tumorfreien (links) und im tumorösen (rechts) Lebergewebe im Vergleich. Beide Gewebe unterscheiden sich deutlich in ihrer Zusammensetzung.

Zuordnungen: PME: Phosphomonoester bei 3.32 ppm, $-CH=CH_2-$: gesättigte Lipide bei 1.3 ppm, $-(CH_2)_n-$: ungesättigte Lipide bei 2.1 ppm, $-CH_3$: mobile Lipide bei 0.6 ppm, Gln/ Glu: Glutamin/ Glutamat

Unterschiede sind in der Progressionsphase nur noch bei dem Resonanzverhältnis der gesättigte/ ungesättigte Lipide (siehe **Abbildung 3.20**) und bei dem Verhältnis von Glykogen und den Phosphomonoestern bei 3.32 ppm vorhanden (siehe **Tabelle 3.7 a**). Bei den weiteren Lebermetaboliten kommt es im tumorfreien bzw. tumorösen Gewebe zu keinem signifikanten Unterschied unter Therapie abhängig vom Therapieverlauf.

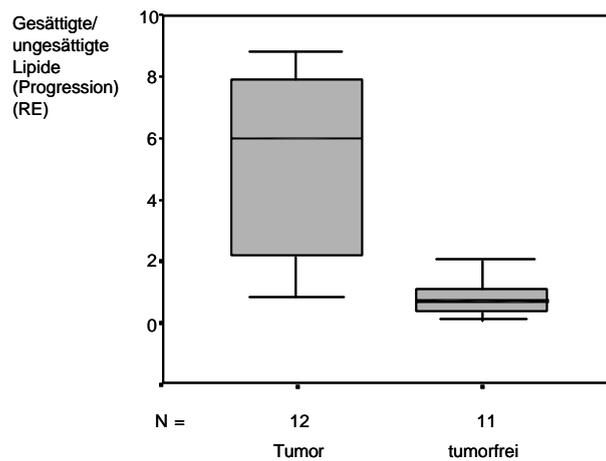


Abbildung 3.20: Vergleich des Resonanzverhältnisses der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden im metastatischen und tumorfreien Leberareal in der Progressionsphase; RE: Relative Einheiten

Die geringe Anzahl von linearen Beziehungen, die das metastatische Lebergewebe betreffen (siehe **Tabelle 3.7**), sind durch die gedrosselte hepatische Stoffwechselaktivität und die geringen Kompensationsmöglichkeiten der Leber begründet und auch spektroskopisch erkennbar (siehe **Abbildung 3.21**).

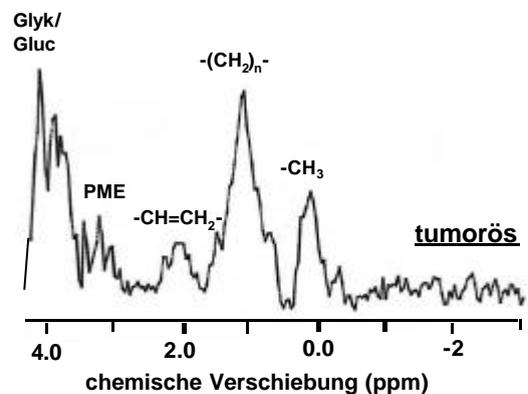


Abbildung 3.21: Spektrum des Patienten Nr. 3 (tumoröses Lebergewebe) mit kolorektalem Karzinom und fortgeschrittener Lebermetastasierung unter Chemotherapie in der Progressionsphase; Zuordnungen: Glyk/ Gluc: Glykogen/ Glucose, PME: Phosphomonoester bei 3.32 ppm, $-CH=CH_2-$: gesättigte Lipide bei 1.3 ppm, $-(CH_2)_n-$: ungesättigte Lipide bei 2.1 ppm, $-CH_3$: mobile Lipide bei 0.6 ppm

An diesem Spektrum zeigt sich eindrucksvoll die geringe hepatische Restaktivität bei relativ hohen Glykogen- Resonanzen (siehe **Tabelle 3.7**) und geringer Restlipidkonzentration.

Resonanzen Lebermetabolite Chemotherapie	der vor	Resonanzen Lebermetabolite Chemotherapie	der unter	Z ^b	p ^b	N	Tendenz (Verlauf)
Gesättigte Lipide (Tumor)		Gesättigte Lipide (Tumor); Progression		-2.55	0.011	9	↓
Gesättigte Lipide (Tumor)		Gesättigte Lipide (Tumor); Regression		-2.20	0.028	6	↑
Gesamtlipide (Tumor)		Gesamtlipide (Tumor); Regression		-2.02	0.043	5	↑
Phosphomonoester (Tumor)	3.32 ppm	Phosphomonoester ppm (Tumor); Regression	3.32	-2.023	0.043	5	↑
Gesättigte Lipide (tumorfrei)		Gesättigte Lipide (tumor- frei); Regression		-2.023	0.043	5	↑
Gesamtlipide (tumorfrei)		Gesamtlipide (tumorfrei); Regression		-1.999	0.046	6	↑

^b: Nichtparametrischer Test (Wilcoxon)

N: Anzahl der Patienten

Tabelle 3.8 a: Vergleich der Lebermetabolite vor Beginn der Chemotherapie mit den Metabolitenmengen während des Therapieverlaufs in Abhängigkeit vom CT- Befund

↑: Metabolitenmenge im tumorfreien Lebergewebe im Verlauf erhöht;

↓: Metabolitenmenge im tumorfreien Lebergewebe im Verlauf erniedrigt

Unsere Daten zeigen zudem, dass besonders die Menge der Lipide und der Phosphomonoester vor Therapie eine Änderung des Leberstoffwechselmetabolismus unter Chemotherapie aufweisen (siehe **Tabelle 3.8 a**). Es scheint so zu sein, dass die Ausgangsmenge bestimmter Metabolite deren Konzentration im Therapieverlauf einerseits, und möglicherweise eine Ansprechbarkeit auf die Chemotherapie bedingen (siehe **Abbildung 3.22, 3.23** und **Tabelle**

3.8 b). Die Metabolite unterliegen in erster Linie in der Phase der Regression einer Veränderung.

Resonanzen der Lebermetabolite vor Chemotherapie	Resonanzen der Lebermetabolite unter Chemotherapie	p^a	r^a	N
gesättigte Lipide (Tumor)	gesättigte Lipide (Tumor); Regression	0.001	0.971	6
gesättigte Lipide (Tumor)	gesättigte Lipide (Tumor); Progression	0.003	0.853	6
Gesamtlipide (Tumor)	Gesamtlipide (Tumor); Regression	0.014	0.949	5
Phosphomonoester bei 3.32 ppm (Tumor)	Phosphomonoester bei 3.32 ppm (Tumor); Regression	0.005	0.975	5

^a: Nichtparametrische Korrelation (Spearman)

r: rho

Tabelle 3.8 b: Korrelation der Lebermetabolite vor Beginn der Chemotherapie und im Verlauf (Tumor); N: Anzahl der Patienten

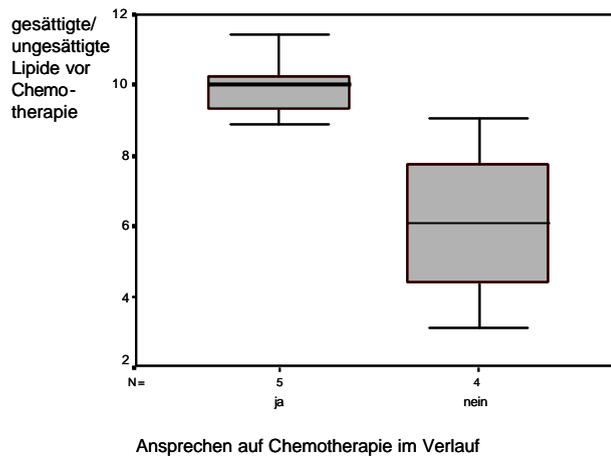


Abbildung 3.22: Vergleich der Konzentrationen der Resonanzen von gesättigten zu ungesättigten Lipiden vor Chemotherapie und im Verlauf (Mann-Whitney-Test, $p = 0.027$). Bei einem Nichtansprechen auf die Therapie liegen im Vergleich zur Regression signifikant geringere Lipidkonzentrationen vor.

Hohe Lipidmengen vor Chemotherapie korrelieren mit hohen Lipidmengen unter Chemotherapie und möglicherweise mit einer besseren Ansprechbarkeit (siehe **Abbildung 22**).

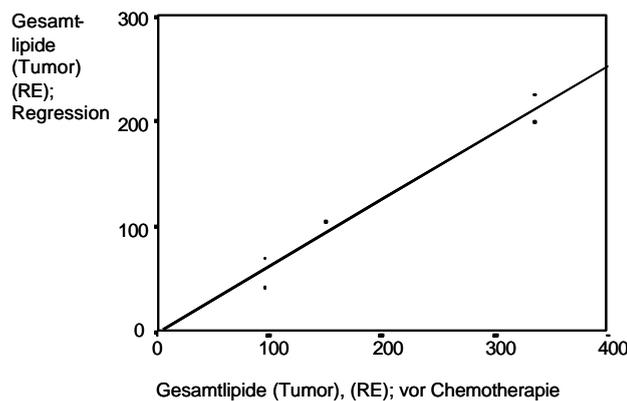


Abbildung 3.23: Korrelation der Resonanzen der Gesamtlipide (Tumor) vor Beginn der Chemotherapie und unter Regression; RE: Relative Einheiten

Die **Abbildungen 3.24 a** und **3.24 b** zeigen zur Illustration die prozentuale Änderung für das Resonanzverhältnis der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden im Tumorgewebe im Vergleich zum Therapiebeginn und im Therapieverlauf.

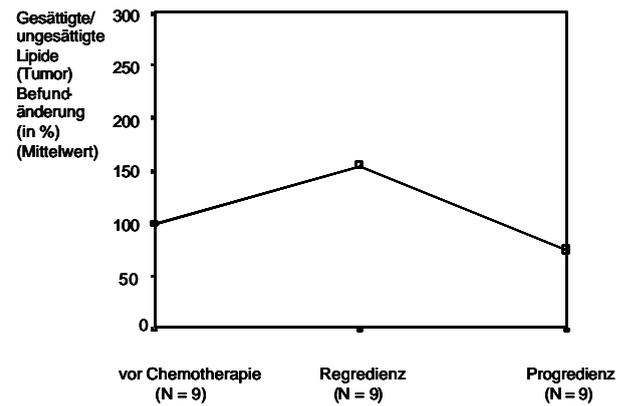
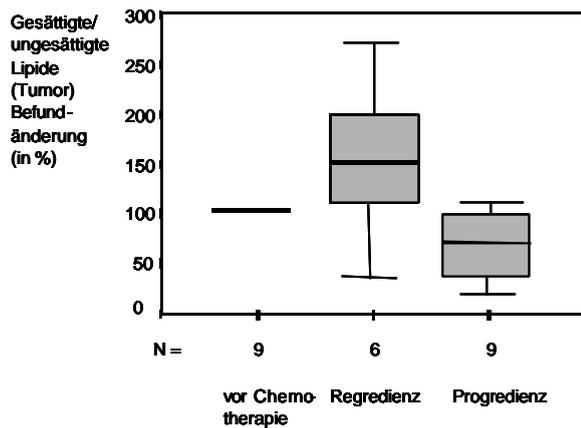


Abbildung 3.24 a und 3.24 b: Änderung des Resonanzverhältnisses der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden bezogen auf den Wert vor Beginn der Chemotherapie (= 100 %) im tumorösen Gewebe im Chemotherapieverlauf in Abhängigkeit vom CT- Befund (Abbildung rechts; 3.24 b: Mittelwert) (Angabe in %)

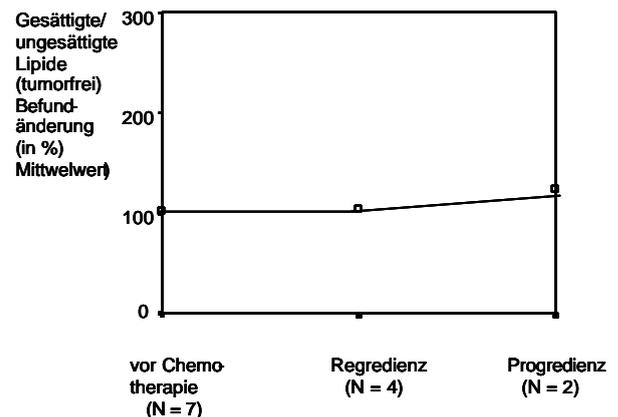
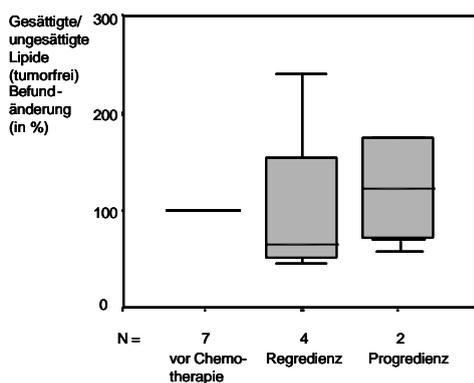


Abbildung 3.25 a und 3.25 b: Änderung des Resonanzverhältnisses der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden bezogen auf den Wert vor Beginn der Chemotherapie (= 100 %) im tumorfreien Gewebe im Chemotherapieverlauf in Abhängigkeit vom CT- Befund (Abbildung rechts; 3.25 b: Mittelwert) (Angabe in %)

An der **Abbildung 3.24** wird deutlich, dass im erkrankten Gewebe in der Progredienzphase ein prozentualer Abfall des Resonanzverhältnisses der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden sogar unter den Ausgangswert vor Chemotherapiebeginn vergesellschaftet ist. Im umgekehrten Fall kommt es bei einer im CT befundeten Regredienz der Tumore zu einem prozentualen Ansteigen dieses Lebermetabolitverhältnisses.

Bemerkenswert ist, dass es im radiologisch gesunden Gewebe in der Regressionsphase zudem auch zu keinem prozentualen Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert vor Chemotherapie

kommt (siehe **Abbildung 3.25**), sondern es zeigen sich fast keine prozentualen Befundveränderungen im Vergleich zu Chemotherapiebeginn.

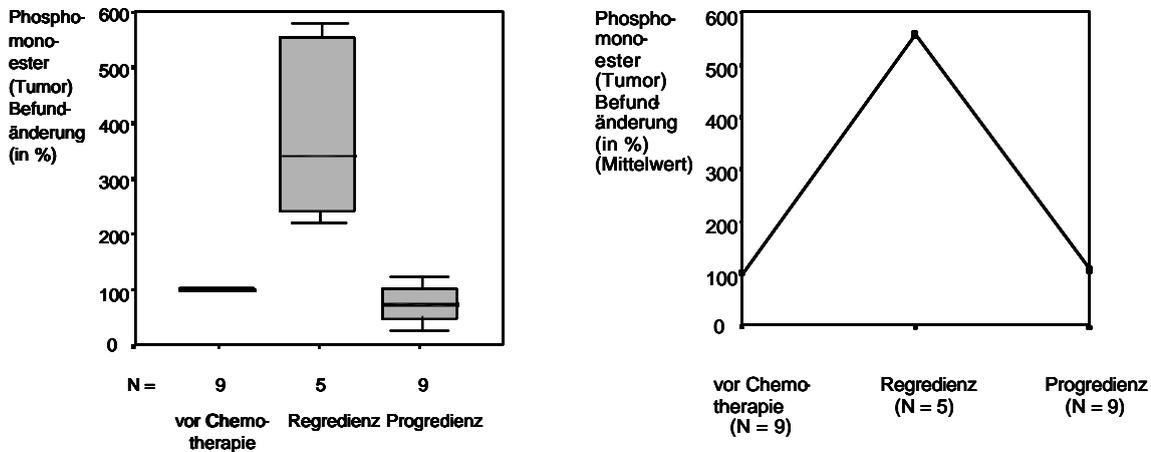


Abbildung 3.26 a und 3.26 b: Änderung der Phosphomonoester-Resonanzen bei 3.32 ppm bezogen auf den Wert vor Beginn der Chemotherapie (= 100 %) im tumorösen Gewebe im Chemotherapieverlauf in Abhängigkeit vom CT- Befund (Abbildung rechts; 3.26 b: Mittelwert) (Angabe in %)

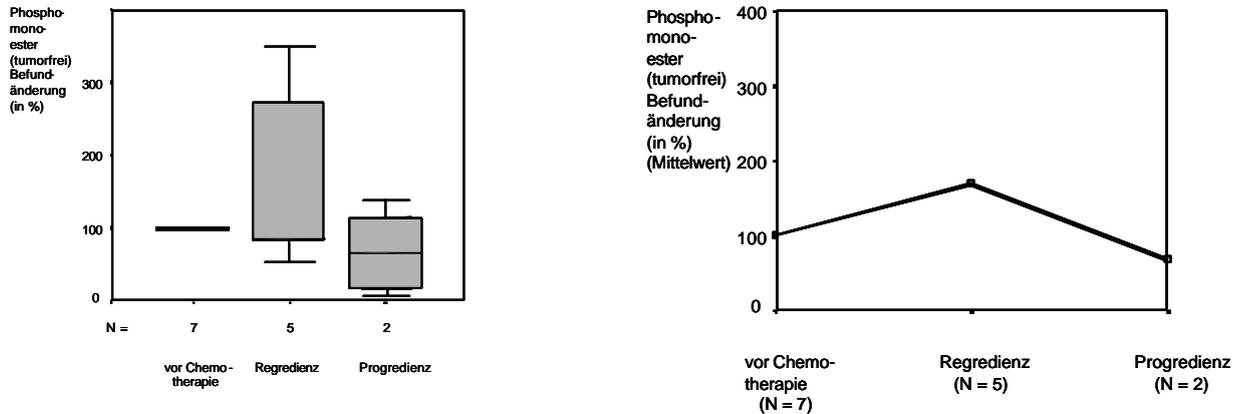


Abbildung 3.27 a und 3.27 b: Änderung der Phosphomonoester-Resonanzen bei 3.32 ppm bezogen auf den Wert vor Beginn der Chemotherapie (= 100 %) im tumorfreien Gewebe im Chemotherapieverlauf in Abhängigkeit vom CT- Befund (Abbildung rechts; 3.27 b: Mittelwert) (Angabe in %)

Etwas anders verhält es sich mit den Phosphomonoestern bei 3.32 ppm (siehe **Abbildungen 3.26** und **3.27**). Hier kommt es in der Regressionsphase im tumorösen *und* abgemildert im tumorfreien Lebergewebe zu einem prozentualen Anstieg der Phosphomonoester bei 3.32 ppm. Im tumorösen Gewebe ist dieser Anstieg gegenüber dem Ausgangswert besonders

deutlich (Bonferroni- Mehrfachvergleich; $p = 0.008$). Im Vergleich dazu kommt es in der Progressionsphase in beiden Geweben zu einer negativen prozentualen Befundänderung der Phosphomonoester bezogen auf den Ausgangsbefund. Der Unterschied zwischen der prozentualen Befundänderung in der Regression und in der Progression ist im Tumor ebenfalls signifikant (Bonferroni- Mehrfachvergleich; $p = 0.009$).

Damit scheint ein Absinken des Resonanzverhältnisses der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden und der Resonanzen der Phosphomonoester bei 3.32 ppm mit einer Progredienz der Erkrankung einherzugehen (vergleiche auch **Abbildung 3.13 a**, **3.13 c**, **3.14 a** und **3.14 c**) und kann damit Aussagen über die Prognose des Krankheitsverlaufes machen.

3.2.5 Vorhersagen des Therapieerfolges

Bei zwei unserer Patienten lag zum Zeitpunkt der ^1H - MR- spektroskopischen Untersuchung kein zeitgleicher CT- Befund vor, auf den wir unsere Ergebnisse beziehen konnten. Zieht man allerdings unsere bisherigen Resultate über die Resonanzen der Phosphomonoester bei 3.32 ppm und über das Resonanzverhältnis der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden hinzu, lassen sich diese beiden ^1H - MR- Spektroskopien gut einem wahrscheinlichen Befund zuordnen:

Bei dem ersten Patienten war der Therapieverlauf im vorangegangenen CT mit „Regredienz“ befundet worden. In unserer CT- unbewerteten MR- Messung kommt es im tumorösen Lebergewebe zu einem Anstieg des Lipidverhältnisses gesättigt zu ungesättigt (23.9 RE (RE = Relative Einheiten); vorheriger Wert: 6.2 RE), im tumorfreien Gewebe zu einem Absinken der Konzentration (14.1 RE; vorheriger Wert: 25.1 RE). Bei den Phospholipidresonanzen bei 3.32 ppm kommt es im Tumorgewebe zu einem geringfügigen Absinken (6.3 RE) gegenüber des vorherigen Messwertes (11.7 RE), im radiologisch gesunden Gewebe zu einem kleinen Anstieg dieses Messparameters (5.3 RE; vorheriger Wert: 4.0 RE). Wir bewerten zusammenfassend daher diesen Befund erneut als „Regredienz“. Das nächstfolgende CT zeigt weiterhin eine Regredienz des Leberbefundes.

Bei dem zweiten Patienten wurde sein vorheriges CT mit „keine Änderung“ bewertet. Bei ihm bleibt – im Vergleich zur vorherigen ^1H - MR- spektroskopischen Messung – das Resonanzverhältnis der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden im erkrankten Gewebe ungefähr konstant (10.7 RE; vorheriger Wert: 10.4 RE), während die Phosphomonoester bereits deutlich abfallen (4.4 RE; vorheriger Wert: 17.6 RE). Im tumorfreien Gewebe verhält es sich analog für das Lipidverhältnis von gesättigt zu ungesättigt (10.7 RE; vorheriger Wert: 10.2 RE), allerdings steigen hier die Phosphomonoester bei 3.32 leicht an (7.9 RE; vorheriger

Wert: 3.2 RE). Daher würden wir hier den Verlauf als „Keine Änderung“ mit Gefahr einer Progredienz beschreiben. Das nächste CT wurde demgegenüber mit „Progredienz“ befundet, wurde allerdings erst zwei Monate nach unserer MR- spektroskopischen Messung durchgeführt.

4 Diskussion

Die ^1H - MR- Spektroskopie der Leber kann Lipide und ihre Methyl- sowie aliphatische Methylengruppen, Glutamat und Glutamin, Phosphatidylcholin / -kreatin und Phosphatidylethanolamin, die als Phosphomonoester (PME) zusammengefasst werden, Glykogen und Glucose erfassen [63].

Der Schwerpunkt dieser Arbeit wurde auf die Lebermetabolite gelegt, die bei Patienten mit inoperablen Lebermetastasen durch ein kolorektales Karzinom in den tumorösen Läsionen mittels ^1H - MRS nachgewiesen werden konnten: Lipide, Phosphomonoester, Glutamin und Glykogen. Zusätzlich zu den individuellen Messwerten wurden ihre Quotienten gebildet und mit den Ergebnissen der Computertomographien und den Standardlaborparametern (inklusive Tumormarker) korreliert. Dazu verglichen wir die radiologisch metastatischen Leberanteile mit den radiologisch tumorfreien Leberarealen in der Patientengruppe vor und während der Chemotherapie.

Das Ziel dieser Studie war die Evaluation der ^1H - MRS in der Diagnostik von Lebermetastasen in Bezug auf ihre Aussagekraft bei Ansprechbarkeit auf die palliative Therapie. Außerdem sollte die Frage beantwortet werden, ob die Erweiterung der Diagnostik um eine Leberspektroskopie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und inoperablen Lebermetastasen im Verlauf einer palliativen Chemotherapie sinnvoll ist.

Ein Problem dieser Studie stellte die geringe Anzahl der untersuchten Patienten dar, da aufgrund der eng gefassten Einschlusskriterien (Lebermetastase kolorektales Karzinom, operierter Primarius, palliative first- line- Chemotherapie, räumliche Nähe zu Münster) in einem noch vertretbaren Zeitrahmen nicht mehr Patienten eingeschlossen werden konnten. Daher zeichnete sich bei einigen Ergebnissen statistisch nur ein Trend ab, der im Anschluss an diese Studie durch ein größeres Untersuchungskollektiv in weiteren Untersuchungen statistisch bestätigt und validiert werden muss; eine fundierte statistische Aussage konnte aus diesem Grund nicht in allen Fällen gemacht werden. Auch konnte keine Spezifität und Sensitivität der ^1H - MRS mit der geringen Anzahl der Patienten sinnvoll ermittelt werden. Dennoch deuten erste vielversprechende Ergebnisse darauf hin, dass es mit Hilfe der ^1H - Magnetresonanzspektroskopie möglich werden kann, eine qualifiziertere

Therapieverlaufsbeurteilung zu machen und so schneller auf den individuellen Therapieverlauf reagieren zu können.

4.1 Abhängigkeit der Lipidkonzentration in der Leber vom Alter

In dieser Studie kommt es mit steigendem Lebensalter sowohl in der Gruppe der Normalprobanden, als auch in der der Patienten (tumorfreie und metastatische Leberareale) zu einer Zunahme der Konzentration der mobilen Lipide (Lipide bei 0.6 ppm) (siehe **Abbildung 3.2**, **Abbildung 3.3** und **Abbildung 3.5**). In der Patientengruppe fanden sich lineare Beziehungen zu den ungesättigten Lipiden im tumorfreien und tumorösen Leberanteil, sowie bei den Gesamtlipiden und bei Glutamin im erkrankten Leberanteil. Daran wird deutlich, dass ein höheres Lebensalter mit einem ansteigenden Lipidgehalt in der Leber vergesellschaftet ist. Auch die Verteilungsbreite scheint im Alter zuzunehmen (siehe **Abbildung 3.2**).

Als Erklärung für unsere Beobachtungen kommt in Frage, dass mit steigendem Lebensalter oftmals auch das durchschnittliche Körpergewicht ansteigt, was einen erhöhten Leberlipidgehalt zur Folge hat. Außerdem wird im Alter aufgrund geringerer körperlicher Aktivität und Mobilität ein Teil des Muskelgewebes durch Fettgewebe ersetzt, wodurch sich der prozentuale Anteil des Fettgewebes am Gesamtkörpergewicht erhöht. Ein weiterer Grund für einen erhöhten Lipidgehalt der Leber bei den weiblichen Probanden besteht darin, dass Lipide u. a. von den Geschlechtshormonen beeinflusst werden und bei der Frau mit steigendem Alter die Östrogenproduktion abnimmt. Damit wird die Verstoffwechslung der Lipide gedrosselt (s. u.).

Es gibt nur eine andere Studie von Tarasow et al., die sich mit diesem Thema beschäftigt [57]. Sie finden – ebenso wie wir in der Gruppe der Normalprobanden – keine signifikanten Korrelationen ($p > 0.05$) zwischen der Gesamtlipidkonzentration der Leber und dem Lebensalter. Über ungesättigte und mobile Lipide, die wir spektroskopisch gemessen haben, und bei denen wir eine Altersabhängigkeit nachweisen konnten, konnten Tarasow et al. auf Grund von unzureichender Spektrenqualität durch methodische Mängel keine Rückschlüsse ziehen.

4.2 Abhängigkeit der Lipidkonzentration in der Leber vom Geschlecht

Der Einfluß des Faktors Geschlecht auf die Lipidkonzentration wurde ebenfalls in der Studie von Tarasow et al. [57] evaluiert: Die totale Lipidkonzentration, die Konzentrationen der beweglichen und der gesättigten Lipide in der Leber waren dabei in der Gruppe der männlichen Probanden signifikant höher als in der Gruppe der weiblichen Probandinnen, während die Konzentrationen der ungesättigten Lipide, der Phosphomonoester, des Glykogens und des Glutamins bei den beiden Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede aufzeigten. In unserem Kollektiv der Normalprobanden wurden im Trend (erhöhte Lipide bei Männern) die gleichen Beobachtungen gemacht.

In der Patientengruppe kam es im metastatischen Leberanteil bei den gesättigten ($p = 0.027$) und den ungesättigten Lipiden ($p = 0.014$), sowie bei den Gesamtlipiden (siehe **Abbildung 3.6**) ($p = 0.027$) zu einem signifikanten Zusammenhang mit dem Geschlecht: die männlichen Patienten wiesen eine signifikant höhere Lipidmenge in der Leber als weibliche auf.

In der Zeit nach der Pubertät wird der Lipidmetabolismus u. a. durch die Wirkung der Geschlechtshormone beeinflusst. Bei den Frauen haben besonders die Östrogene und bei den Männern die Androgene einen Einfluß auf die Serumkonzentrationen von Triglyceriden und Cholesterin. Östrogene senken die Aktivität der Lipoproteinlipase, die ubiquitär an der Außenseite von Plasmamembranen vorkommt und intrazellulär abgelagerte Triglyceride abbaut, im Lipoproteinstoffwechsel Triglyceride aus den Chylomikronen und VLDL (very low density lipoprotein) abspaltet und so der weiteren Verstoffwechslung durch Aufnahme in die Zelle zuführt. Außerdem wird die biliäre Ausscheidung von Cholesterin durch die Galle durch Östrogene gefördert. Beide Faktoren führen damit zu einer Senkung des Serumspiegels von Triglyceriden und von Cholesterin und verringern auf diesem Wege das kardiovaskuläre Risiko. Allerdings führt die erhöhte Cholesterinkonzentration in der Galleflüssigkeit zu einer erhöhten Lithogenität, was zu einem erhöhten Vorkommen von Cholelithiasis und Choledocholithiasis beim weiblichen Geschlecht führt [25].

Im Gegensatz zu den Östrogenen führen Androgene zu einer erhöhten Aktivität der Lipoproteinlipase. Es kommt zu einer Steigerung der Triglyceridabspaltung aus den Chylomikronen und aus den VLDL, was zu einer Erhöhung des Serumspiegels führt.

Die sich daraus ergebene Hyperlipidämie gilt als Risikofaktor für eine Steatosis hepatis [57] und ist somit eine Ursache für eine erhöhte Lipidkonzentrationen in der Leber bei den männlichen Patienten.

Bei den Patienten wird der Effekt der Geschlechtshormone dadurch verstärkt, dass der Hormonmetabolismus durch krankheitsbedingte Funktionsstörungen der Leber beeinträchtigt wird. Der Östrogenabbau ist bei der Frau zu einem hohen Prozentsatz an die Leber gebunden, während bei dem männlichen Geschlecht ca. 50 % des Androgenabbaus in der Körperperipherie stattfinden kann [9]. Die steigenden Östrogenspiegel bei weiblichen Patientinnen führen zu einer Verstärkung des geschlechtsbedingten Unterschiedes und erklären die – durch die hohen Östrogenkonzentrationen bedingte – geringere hepatische Lipidkonzentration im Vergleich zu den männlichen Patienten.

4.3 Abhängigkeit der spektroskopisch bestimmten Lebermetabolite vom Körpergewicht

Das Körpergewicht des Untersuchungskollektivs korrelierte in dieser Studie (siehe **Abbildung 3.4** und **3.7**, **Tabelle 3.1** und **3.2**) mit einigen spektroskopischen Leberparametern. So zeigten die mobilen Lipide und die Phosphomonoester in dem Kollektiv der gesunden Normalprobanden eine enge Beziehung zum Körpergewicht; in der Patientengruppe wiesen die Quotienten der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden in radiologisch tumorfreien Leberarealen und der Phosphomonoester/ mobile Lipide im metastatischen Leberareal diese Abhängigkeit auf. Außerdem korrelierte im Patientenkollektiv der Body Mass Index (BMI) im Metastasengewebe mit der Konzentration der Gesamtlipide und mit der des Quotienten aus Phosphomonoestern und den mobilen Lipiden.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch die Studie von Tarasow et al. [57]. Bei Probanden mit Tendenz zu erhöhtem Körpergewicht bzw. zu Adipositas zeigt sich eine Lipidakkumulation in der Leber. Auch das Auftreten einer Steatosis hepatis wird in dieser Gruppe vermehrt angetroffen. Der erhöhte Fettgehalt der Leber steht ebenfalls in direktem Zusammenhang mit dem Verhältnis aus Körpergewicht und Hüftumfang [57].

Eine wichtige Voraussetzung um Normalprobanden und Patienten miteinander vergleichen zu können, ist die Vergleichbarkeit ihres Körpergewichts: Normalprobanden (74.82 kg) und Patientenkollektiv (72.12 kg). Daher lässt sich das Körpergewicht als möglicher Ko- Faktor auf die spektroskopisch gemessenen Metabolitenverläufe vernachlässigen.

4.4 Vergleich zwischen der Gruppe der Patienten vor Chemotherapiebeginn und der Gruppe der Normalprobanden

Ein wichtiges und unerwartetes Ergebnis dieser Studie war, dass vor Chemotherapiebeginn bei den Konzentrationen der spektroskopisch ermittelten Lebermetabolite der gesunden Normalprobanden und der Patienten weder im radiologisch tumorfreien noch im metastatischen Leberareal signifikante metabolische Unterschiede bestehen (siehe **Abbildung 3.9** und **Abbildung 3.10**). Allerdings werden Unterschiede im Verteilungsmuster der Stoffwechselmetabolite deutlich: In der Gruppe der Normalprobanden treten die Resonanzen der ungesättigten Lipide, die der Phosphomonoester und des Glykogens wesentlich seltener als im Patientenkollektiv auf (siehe **Tabelle 3.4** und **Abbildung 3.12**). Durch dieses Ergebnis wird deutlich, dass sich das radiologisch tumorfreie Lebergewebe der Patienten vor Therapiebeginn bereits deutlich von dem gesunden Lebergewebe der Normalprobanden unterscheidet und damit das vermeintlich „gesunde“ Lebergewebe der Patienten seinen Metabolismus bereits verändert und sich dem Tumorgewebe angeglichen hat. Daran wird deutlich, dass sich keine eindeutigen Unterschiede zwischen den beiden hepatischen Gewebetypen vor Therapiebeginn herauskristallisieren lassen.

Es gibt nur einen einzigen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Lebergeweben (tumorös vs. tumorfrei) der Patienten, der den Gehalt der mobilen Lipide bei 0.6 ppm (gepaarter Wilcoxon- Test; $p = 0.036$; siehe **Abbildung 3.11**) betrifft. Sie sind im Tumor erhöht. Allerdings unterscheiden sie sich nicht von den Werten der Normalprobanden.

Einige Studien befassen sich mit der Veränderung des Lipidprofils im Tumorgewebe anhand von ^1H - MRS- Untersuchungen. So treten im Tiermodell signifikante Anstiege der Resonanzen der mobilen, der gesättigten und der ungesättigten Lipide im Tumorgewebe von hepatocellulären Karzinomen auf [58]. Die beweglichen Lipide bei 0.6 ppm und die gesättigten Fettsäuren (Lipide bei 1.3 ppm) scheinen nur in den frühen Stadien der Tumordifferenzierung erhöht zu sein und sinken wieder, wenn die Differenzierung vollständig abgeschlossen ist [58]. Das könnte erklären, dass wir keine signifikanten Unterschiede zu Normalprobanden mehr messen konnten, da die Differenzierung der Karzinome zum Zeitpunkt des Studienbeginns und unserer Messung schon weit fortgeschritten war.

Am Beispiel des Cervix- Karzinoms konnte bei Patientinnen ebenfalls in einer weiteren Studie [65] nachgewiesen werden, dass sich infiltrierende Läsionen durch eine Erhöhung der

ungesättigten Fettsäure Oleat im Vergleich zum Normalgewebe auszeichnen. Diese Erhöhung der Ölsäure führt zu einer Aktivierung der Proteinkinase C (PKC), was die These des „Continuous Growth Stimulus“ in maligne entarteten Zellen zu stützen scheint. Als eine weitere Ursache für die Erhöhung von ungesättigten Fettsäuren (Lipide bei 2.1 ppm) kann gewertet werden, dass es in der Proliferationsphase zu einem Anstieg der ungesättigten Arachidonsäure durch erhöhte Aktivität der Phospholipase A₂ kommt [58]. Weitere Erklärungsmöglichkeiten weisen auf eine Beteiligung von Apoptose oder Zellnekrose hin [58].

In der Studie von Simone et al. wurde das Vorkommen von mobilen Lipiden zusammen mit einem erhöhten Verhältnis von Cholin und Kreatin in Lymphomen bei HIV- infizierten Patienten mit HIV- Encephalopathie, Lymphomen und Toxoplasmose beschrieben und stellt eine Verbindung zwischen erhöhter Membransynthese und dem Übergang in Tumorzellen her [66].

Zusammenfassend zeigen die wenigen ¹H- MRS- Studien zu diesem Thema, dass vor allem mobile Lipide eine wichtige Rolle spielen, was unsere spektroskopischen Ergebnisse bestätigen.

Mehrere Studien beschäftigen sich mit dem Tumor- Phospholipidmetabolismus, die sich zum größten Teil auf das Verfahren der ³¹P- Spektroskopie beziehen: Phospholipide (bestehend u a. aus Phosphomonoestern (PME), Phosphodiestern (PDE) und dem ¹H- MRS- Cholin- Peak) stellen einen biochemischen Indikator der Tumorprogression bzw. der Therapieansprechbarkeit *in vivo* dar. *In vitro* kann dieses Ergebnis bestätigt werden, da eine erhöhte Zellmembransynthese und vermehrtes Zellwachstum mit einem Anstieg der PME einhergeht [43]. Die erhöhten Konzentrationen von Phosphomonoestern im Tumorgewebe sind – zumindest bei Mamma- Tumoren – charakteristisch für eine vorliegende Malignität, aber keinesfalls als spezifisch anzusehen [45].

Daher ist es nicht erstaunlich, dass in Lebern mit Lebermetastasen PME- Resonanzen weitaus häufiger als bei Normalprobanden zu detektieren sind [48]. Bei Normalprobanden sind diese Verbindungen zwar vorhanden, aber unter der Nachweisgrenze der spektroskopischen Methode (siehe **Abbildung 3.12** und **Tabelle 3.4**). Dies könnte ein Grund dafür sein, dass in der Studie von Brinkmann et al. [52] die Normalprobanden ein signifikant geringeres PME/ β - NTP- und PDE/ β - NTP- Verhältnis in der Leber als das Patientenkollektiv nach einer Fastenperiode aufweisen: die Konzentration dieses Resonanzverhältnisses ist bereits schon im Normalzustand in der Patientengruppe deutlich erhöht.

Ähnliches gilt für Glykogen [9]. Es wird in der Leber, im Muskelgewebe und zu einem geringen Prozentsatz in den Nieren gespeichert und dient zur endogenen Glucosebildung bei erhöhter körperlicher Belastung bzw. bei erhöhtem Energieverbrauch, wie er bei erhöhtem Zellumsatz aufgrund einer bestehenden Tumorerkrankung vorkommen kann. Dies könnte kompensatorisch zur erhöhten Einlagerung von Glykogen in der Leber führen und damit die erhöhte Detektionsrate in der Patientengruppe erklären.

4.5 Korrelation der spektroskopisch bestimmten Lebermetabolite mit den Laborstandardparametern vor Beginn der Chemotherapie

4.5.1 Tumoröses Lebergewebe

Vor Beginn der Chemotherapie (siehe **Tabelle 3.3 a**) korrelierten im erkrankten Lebergewebe des Patientenkollektivs der Quotient aus Glutamin und den Lipiden bei 0.6 ppm mit LDH (siehe **Abbildung 3.8**). Bewegliche Lipide werden bei einem Zellzerfall des Tumors, der ab einer bestimmten Tumorgroße erwartungsgemäß auftritt, aus den untergegangenen Zellmembranen relativ früh freigesetzt und sind zudem ein Zeichen für eine gesteigerte Zellmembransynthese [66].

Die Bildung von Resonanzverhältnissen bei der Auswertung der Daten führt zu einer Erhöhung der Trennschärfe und erlaubt differenziertere Aussagen über den funktionellen Zustand der Leber, da auf diesem Wege zwei unterschiedliche Metabolite in Beziehung gesetzt werden, um zu einer gemeinsamen Aussage zu führen. Somit können auch kleine Veränderungen einfacher detektiert werden.

Der Quotient aus den gesättigten zu den ungesättigten Lipiden weist eine lineare negative Beziehung mit GOT auf. Wie bereits im Ergebnisteil deutlich wurde, ist eine absinkende Tendenz dieses Quotienten bei einer Progredienz der Metastasierung zu beobachten, da die ungesättigten Lipide bei einer erhöhten Zellmembransynthese – wie sie typisch für eine Tumorerkrankung ist – erhöht sind [58]. GOT wird als mitochondrial lokalisiertes Enzym erst bei schwerwiegenden Leberaffektionen wie z. B. einer progredienten Lebermetastasierung in erhöhter Konzentration freigesetzt. Je progredienter sich der Befund vor Chemotherapie darstellt, desto höher ist GOT und desto niedriger ist das Verhältnis der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden.

Außerdem korreliert der spektroskopisch gemessene Phosphomonoester/ mobile Lipide-Quotient mit der Alkalischen Phosphatase (siehe **Tabelle 3.3 a**). Die Resonanzen der Phosphomonoester (PME) verzeichnen als Zeichen einer erhöhten Zellmembransynthese und eines vermehrten Zellwachstums einen Anstieg bei Tumorerkrankungen [43, 46, 48, 60] und stehen daher in Beziehung zu diesem Enzym, das bei Lebererkrankungen besonders mit cholestatischen Zuständen erhöht ist oder als tumorspezifisches Isoenzym auftreten kann.

4.5.2 Radiologisch tumorfreies Lebergewebe

Folgende Korrelationen mit Laborwerten konnten für das tumorfreie Lebergewebe herausgestellt werden (siehe **Tabelle 3.3 b**):

4.5.2.1 Glutamin

Glutamin und Glutamat werden durch die mitochondriale Glutaminase abgebaut. Hohe Aktivitäten weisen z. B. die Leber, die Nieren oder Makrophagen, aber auch Tumorzellen auf [9]. Glutamin wird dabei entweder zur Energiegewinnung oxidiert oder als Aminostickstoffquelle (mit Bildung von Glutamat oder α -Ketoglutarat) zu Biosynthesezwecken verwendet. Eine erhöhte Konzentration von Glutamin kommt entweder direkt durch das hohe Auftreten von Tumorzellen in der Metastasenleber oder durch einen krankheitsbedingt reduzierten hepatischen Stoffwechsel mit Erschöpfung der Metabolisierungskapazität zustande. Damit ist eine erhöhte Glutaminkonzentration in der Leber ein Hinweis auf die Schwere der Erkrankung. Aus diesem Grund ist eine Korrelation zwischen Glutamin als auch zwischen dem Glutamin/ mobile Lipide- Quotienten und den lebertypischen Enzymen GPT und γ -GT nicht verwunderlich. Diese Enzyme sind ein labordiagnostischer Hinweis auf eine Leberschädigung und können daher bei Lebermetastasen erhöht sein. Die beweglichen Lipide sinken im Laufe einer Tumorerkrankung durch Abschließen des Differenzierungsvorganges [58]. So kommt es im Krankheitsverlauf zu einem Anstieg des Glutamin/ bewegliche Lipide- Verhältnisses.

4.5.2.2 Glykogen

Durch die tumorbedingt erhöhte Menge an gespeichertem Glykogen als Energieträger in der Leber kommt es zu einem linearem Zusammenhang mit den „Leberwerten“ GPT und γ -GT, die ebenfalls durch Leberschädigung ansteigen.

4.5.2.3 Phosphomonoester

LDH korreliert mit dem Quotienten aus Phosphomonoestern/ bewegliche Lipide (siehe **Tabelle 3.3 b**). Dieses Metabolitenverhältnis ist bei Tumorerkrankungen erhöht, da bei einer erhöhten Zellwachstumsrate die Phosphomonoester zunehmen [43, 46, 48]. Ebenso kommt es durch erhöhten Zellumsatz bei einer Tumorerkrankung zu einem Anstieg des Enzyms LDH.

4.6 Patienten während der Chemotherapie

Die Ergebnisse der Leber- Spektroskopie wurden mit den Befunden der Kontroll- CTs der Patienten korreliert. Als Therapieerfolg wurde eine im CT dokumentierte Größenregression bewertet, während im Gegensatz dazu eine Größenprogression im CT als Therapiemisserfolg eingestuft wurde. Konnte man im CT keine Änderung zum Vorbefund darstellen, wurde auch der Therapieverlauf mit „keine Veränderung“ beschrieben. Als weiteres Kriterium des Therapieverlaufs haben wir die Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hinzugezogen. Da diese Kriterien allerdings strengeren Richtlinien (siehe **2.1.2**) unterworfen sind, konnten – wie erwartet – keine signifikanten Beziehungen zu den Spektroskopie-Ergebnissen gefunden werden.

Eine Grundlage für die Auswertung der spektroskopischen Ergebnisse war, dass die Patienten während der Chemotherapie nicht signifikant an Körpergewicht verloren haben. Nur vier der Patienten verzeichneten einen Gewichtsverlust zwischen 0.5- 6 kg. Jeder Patient nahm somit nur durchschnittlich 1.25 kg unter der Therapie an Körpergewicht ab. Die Lipidkonzentration in der Leber unter Chemotherapie war daher weitestgehend unabhängig von den Gewichtsveränderungen der Patienten, sondern wurde sie in erster Linie durch die Tumorerkrankung selbst beeinflusst.

4.6.1 Regression

Bei der Suche nach Unterschieden zwischen dem tumorfreien und tumorösen Lebergewebe der Patienten im Chemotherapieverlauf unter Berücksichtigung des CT- Befundes kam es zu folgenden Ergebnissen (siehe **Tabelle 3.7**):

In dieser Phase kam es bei den Gesamtlipiden und dem Quotienten Glykogen/ mobile Lipide zu einem Anstieg im tumorfreien Lebergewebe gegenüber dem metastatischen Leberareal. Der Abfall der mobilen Lipide und gesättigten Fettsäuren unter erfolgreicher Chemotherapie

scheint tumorspezifisch [58] und könnte dazu beitragen, benigne von malignen Läsionen zu unterscheiden. In der Studie von Pilatus et al. wurde bei der spektroskopischen Untersuchung von Hirnparenchym deutlich, dass das Resonanzsignal der gesättigten Lipide bei 1.3 ppm *in vitro* mit der Zellproliferation verknüpft ist. *In vivo* zeigt sich eine Korrelation dieser Lipide mit nekrotischen Regionen, Entzündungen, sowie in Läsionen mit auftretender Lyse. Damit scheint ein erhöhtes Auftreten dieses Lipidsignals im ¹H- MRS- Spektrum ein Indiz für nekrotische Prozesse zu sein, wie sie auch bei einem Tumor bei erfolgreicher Therapie vorkommen können [67].

Der Verbrauch des Glykogens zur Energiebereitstellung war in dieser Studie bei Remission im tumorfreien Gewebe geringer als im erkrankten Leberanteil. Im Verlauf der Tumorerkrankung kann die Glykogen- Konzentration geringer werden, da Synthese- und speicherfähiges Leberparenchym besonders im Tumorgewebe abnimmt. Umgekehrt kommt es bei Regression bzw. bei Therapieansprechbarkeit zu einer steigenden Konzentration dieses Metabolits, da sich die Synthese- und Speicherleistung der Leber zu verbessern scheint.

Im tumorfreien Leberanteil konnten gegenüber dem erkrankten Gewebe bei erfolgreicher Therapie signifikant geringere Phosphomonoester- Resonanzen (siehe **Abbildung 3.18**), wie auch in den Studien von Podo, Kooby et al. [46] und Möller et al. [44] beschrieben wurde, detektiert werden. Die geringe PME- Konzentration lässt sich dadurch erklären, dass es durch die Chemotherapie zu einer reduzierten DNA- Synthese kommt, was ein Absinken der ATP- Konzentration zur Folge hat. Konsequenterweise kommt es somit zu einem Abfall der PME [46]. Diese Beobachtung wurde in der Regression auch durch den Abfall der Quotienten aus Phosphomonoester/ bewegliche Lipide und aus Gesamtlipiden und Phosphomonoestern bestätigt.

Vergleicht man hinsichtlich der PME das Tumorgewebe vor Chemotherapie mit dem Tumorgewebe bei einem Therapieerfolg kommt es in dieser Phase zu einem Anstieg der PME- Resonanzen im Therapieverlauf (siehe **Tabelle 3.8 a**). Diese Tatsache ist in der höheren Stoffwechselaktivität und den dadurch im Tumor stattfindenden Regenerationsprozessen bei Regression begründet.

Mit diesem Tumor- Phospholipidmetabolismus beschäftigen sich einige Studien, die allerdings zur Charakterisierung des Tumors zum größten Teil das Verfahren der ³¹P- Spektroskopie benutzen: Phospholipide (bestehend u. a. aus Phosphomonoestern (PME), Phosphodiestern (PDE) und dem ¹H- MRS- Cholin- Peak) steigen bei erhöhter

Zellmembransynthese und vermehrtem Zellwachstum an. Saeki et al. [48] wiesen darauf hin, dass die Phosphomonoester bei Tumorpatienten im Vergleich zu Normalprobanden erhöht sind. Ein Ansprechen auf eine Chemotherapie war in den meisten Fällen mit einem Abfall der PME- Konzentration sowie des Resonanzverhältnisses aus PME/ PDE verbunden (siehe **Tabelle 3.6**). Diese Ergebnisse wurden ebenso für Tumoren der Mamma, des Hirns, für Lymphome [43] und für muskuloskeletale Tumoren [44] publiziert. Dieser Verlauf scheint allerdings nicht für alle Tumoren zuzutreffen. In der Leber als stoffwechselaktives Organ kommt es erst bei einer sehr ausgedehnten Lebermetastasierung zu funktionellen Beeinträchtigungen des hepatischen Stoffwechsels. Der Nekrosengrad eines Lebertumors scheint hier eine wichtige Rolle zu spielen, da ab einem bestimmten Nekrosenanteil die hepatische Phosphomonoester- Konzentrationen (besonders bei Progression) durch verringerte Zellsyntheseleistung wieder absinken.

Damit kann der Verlauf der Phosphomonoester – wie von Twelves et al. für Mamma-Karzinome beschrieben wurde – wahrscheinlich nur bedingt zur Abschätzung des Therapieerfolgs eingesetzt werden [45].

Zusammenfassend sind all unsere Ergebnisse mit der bisher veröffentlichten Literatur [43, 44, 46, 48, 53, 58, 65-67] und mit einem Ansprechen des Lebergewebes auf eine Chemotherapie vereinbar, da sie sich in ihrer Tendenz dem Lebergewebe gesunder Probanden wieder annähern und sich tumoröses und tumorfreies Leberareal im Verlauf wieder signifikant voneinander unterscheiden (**Abbildung 3.18, 3.19 a, 3.19 b** und **3.20**).

Auffällig war, dass die meisten signifikanten Veränderungen in der Phase der Regression (Einstufung durch CT- Befund) auftraten. Dies lässt sich wahrscheinlich u. a. darauf zurückführen, dass sich unter erfolgreicher Therapie die Synthese- und Stoffwechselkapazität der Leber durch Zurückdrängung des Tumors zumindest wieder „zur Reaktionsfähigkeit“ erholt hat (siehe **Abbildung 3.19 a** und **3.19 b**).

4.6.2 Progression

Die Progression eines Tumorbefundes geht mit einer Abnahme des in der Leber spektroskopisch bestimmten Glykogens einher. Ein Grund für die abnehmende Glykogenkonzentration ist der Mangel an synthese- und speicherfähigem Leberparenchym im Verlauf der Tumorerkrankung. In der Progressionsphase kam es im Tumorgewebe im Vergleich zu den tumorfreien Anteilen zudem zu einem Anstieg des Resonanzverhältnisses aus gesättigten

zu ungesättigten Lipiden (siehe **Abbildung 3.20**). Der tumorbedingte Glykogenabfall und die gleichzeitig sinkenden Phosphomonoester führten zu einem Abfall des Quotienten aus Glykogen/ Phosphomonoestern.

An dieser Stelle zeigt sich, dass der Abfall der Phosphomonoester- Konzentration im Therapieverlauf als Charakteristikum für eine erfolglose Chemotherapie anzusehen ist. Als Erklärung für diesen Sachverhalt kommt die geringe Stoffwechselaktivität des Tumorgewebes in der Progression durch hohen Nekrosenanteil bei fortgeschrittener Metastasierung in Frage. Damit scheinen die Phospholipide im Tumorgewebe zunächst durch erhöhte Zellmembransynthese anzusteigen, während sie im Tumorverlauf durch Verringerung der Metabolisierungskapazität aufgrund von Nekrosenbildung wieder absinken.

Deutlich wurde vor allem, dass sich in der Progressionsphase nur wenige signifikante Veränderungen ergeben. Diese Tatsache lässt sich darauf zurückführen, dass es beim Fortschreiten der Erkrankung auf der einen Seite zu einer Annäherung des tumorfreien und des tumorösen Lebergewebes kommt, wodurch es keine deutlichen Unterschiede mehr zwischen den beiden Leberarealen gibt. Die Einteilung in „tumorfrees“ und „tumoröses“ Gewebe lässt sich in dieser Phase nicht mehr sicher vornehmen. Auf der anderen Seite ist natürlich auch durch den Progress der Metastasierung der hepatische Stoffwechsel stark eingeschränkt und reduziert und verfügt nur noch über eingeschränkte Synthese- und Speicherfähigkeit (siehe **Abbildung 3.21**).

Legt man diese Aussagen zugrunde, ist der weitere Einsatz einer Chemotherapie in diesem Stadium kritisch zu bewerten, da der Leber nur noch eine sehr begrenzte Möglichkeit zur Verfügung steht, auf die Therapie „adäquat“ zu reagieren.

Untersucht man im Verlauf die prozentualen Änderungen einiger Resonanzverhältnisse im Vergleich zu vor Therapieantritt, kommt man zu ähnlichen Beobachtungen. Die erhöhte Konzentration der Phosphomonoester bei 3.32 ppm im Tumorgewebe [43, 44, 46, 48, 53] als auch bei Regredienz des Befundes (siehe **Tabelle 3.8 a**) kann in den **Abbildungen 3.26 a** und **3.26 b** für das Metastasenareal, aber auch durch die **Abbildungen 3.27 a** und **3.27 b** für das tumorfreie Patientengewebe verifiziert werden. Die sinkenden Phosphomonoester-Konzentrationen deuten im Gegensatz dazu auf ein wenig stoffwechselaktives Gewebe im Tumor als auch im tumorfreien Leberareal mit nur geringer Restkapazität in der Progressionsphase hin (siehe **Abbildungen 3.26 a, 3.26 b, 3.27 a, 3.27 b**).

Ein weiterer wichtiger Marker für das Ansprechen einer Chemotherapie ist das Verhältnis der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden (siehe **Abbildung 3.24 a** und **3.24 b**, **3.25 a** und **3.25 b**). Durch den Anstieg der ungesättigten Fettsäuren aufgrund der erhöhten Membransyntheserate im Tumorgewebe [58, 68] und der sinkenden Konzentration der gesättigten Lipide [58], kommt es in der Progression zu einer Reduktion dieses Quotienten, im Tumorgewebe sogar unter den Ausgangswert vor Chemotherapiebeginn (siehe **Abbildung 3.24 a** und **3.24 b**). Dafür kommen folgende Erklärungen in Betracht: bei einem erhöhten Zellumsatz und Auftreten von Nekrosen werden vermehrt Bestandteile der Zellmembranen frei. Diese bestehen u. a. aus ungesättigten Fettsäuren, deren Konzentration dadurch zunimmt. Ein weiterer Grund ist die bei Progredienz stattfindende gesteigerte Membransynthese, wodurch die Lipide bei 2.1 ppm – wie oben erwähnt – ansteigen [58, 65]. Durch Absinken der Konzentration der gesättigten Lipide bei vollendeter Differenzierung [58], sinkt dieses Lipidverhältnis bei Nichtansprechen auf die Chemotherapie.

Diese Beobachtung kann in dieser Form im tumorfreien Gewebe nicht gemacht werden (siehe **Abbildung 3.25 a** und **3.25 b**), da hier die Membransynthese durch geringere Zellproliferation nicht die hohen Werte wie im Tumorgewebe erreicht und damit das Lipidverhältnis gesättigt/ ungesättigt nicht in diesem Maße beeinflusst wird. Eventuell ist das „gesunde“ Gewebe in seiner Differenzierung auch noch nicht so weit fortgeschritten wie die metastatischen Areale.

Im Chemotherapieverlauf kam es bei Patienten mit Ansprechbarkeit auf die Chemotherapie (Regression) signifikant zu einer Zunahme der Lipidmenge im Vergleich zu vor Therapiebeginn. In erster Linie waren hohe Konzentrationen der gesättigten Lipide vor Therapiebeginn signifikant häufig mit einem Therapieerfolg vergesellschaftet (siehe **Abbildung 3.22** und **Abbildung 3.23**, **Tabelle 3.8 b**), was durch die Studie von Pilatus et al. [67] bestätigt werden kann. Eine Erklärung liegt darin, dass bei Vorliegen einer hohen Konzentration dieser Lipide der Differenzierungsvorgang noch nicht abgeschlossen zu sein scheint [58] und so die Leber noch in der Lage ist, auf eine Therapie erfolgreich zu reagieren. Außerdem ist die Leber nach erfolgreicher Chemotherapie eher wieder in der Lage, Lipide zu synthetisieren und zu speichern. Zusätzlich scheint der hepatische Lipidgehalt einen Hinweis auf die Höhe der noch vorhandenen Leberstoffwechselfähigkeit (Synthese und Speicherung) zu geben. Als Voraussetzung für diese Fähigkeit kann eine ausreichende vaskuläre Versorgung dieser Leberareale geltend gemacht werden. Durch den gewährleisteten Blutfluss wird zusätzlich einer Nekrosenbildung entgegengewirkt. Wird nun ein Chemotherapeutikum

in derartiges vitales Gewebe appliziert, so ist noch ein hepatischer Stoffwechsel vorhanden, der das Medikament metabolisieren und eine positive Wirkung erzielen kann.

Damit scheint der Leberlipidgehalt vor Therapiebeginn ein wichtiger prognostischer Faktor für die Ansprechbarkeit auf eine Chemotherapie darzustellen.

4.6.3 Korrelation der spektroskopisch bestimmten Lebermetabolite im tumorösen Lebergewebe mit den Serumlaborparametern im Verlauf der Chemotherapie

Während der Chemotherapie kam es auch im Tumorgewebe zu signifikanten Beziehungen zwischen Serumparametern und den spektroskopischen Leberresonanzen (siehe **Tabelle 3.5 a**). Auffällig war, dass es erst im Therapieverlauf zu einer Korrelation mit den Tumormarkern im erkrankten Lebergewebe kam (CA 72-4 mit gesättigten Lipiden und CA 19-9 mit den Quotienten gesättigte/ ungesättigte Lipide und Glykogen/ Phosphomonoester). Vor Chemotherapie konnte keine signifikante Beziehung zwischen Tumormarkern und spektroskopisch ermittelten Lebermetaboliten hergestellt werden (siehe **Tabelle 3.3 a**). Ein Grund für diese Tatsache scheint zu sein, dass sich vor Chemotherapie das tumorfreie und das metastatische Lebergewebe nicht signifikant voneinander unterscheiden und beide in ihrer Stoffwechselkapazität stark eingeschränkt waren. Erst durch die Chemotherapie ist die Leber zunehmend in der Lage, metabolisch zu reagieren, was diese späten Korrelationen zwischen Spektroskopiebefunden und Serummarker erklären kann. Der Tumormarker CEA korrelierte mit keinem Metaboliten. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass CEA eine höhere Aussagekraft für den Primarius (kolorektales Karzinom) hat und weniger charakteristisch als CA 19-9 und CA 72-4 bei einer Lebermetastasierung reagiert.

4.6.3.1 Lipide

Der Tumormarker CA 72-4 wies eine negative Korrelation mit den mobilen Lipiden auf. Dies ist eine weitere Bestätigung der Studie von Foley et al. [58], die die Beobachtung bei hepatocellulären Karzinomen machten, dass mit zunehmender Progression der Metastasierung die Lipide bei 1.3 ppm sinken, da die Tumordifferenzierung während des Progresses abgeschlossen wird. Die Tumorausdehnung ist mit einem Anstieg des Tumormarkers CA 72-4 verbunden.

Negative Korrelationen des Quotienten aus gesättigten zu ungesättigten Lipiden treten besonders bei den Markern auf, deren Anstieg eine Progredienz der Erkrankung anzeigen. Die Serumparameter CA 19-9, die „Leberwerte“ GOT (siehe **Abbildung 3.15**), GPT, γ -GT und

die Alkalische Phosphatase zeigen eine lineare Beziehung zu diesem Metabolitenverhältnis und weisen bei ihrer Erhöhung und gleichzeitiger Erniedrigung dieses Lipidquotienten auf ein Nichterreichen des Therapieziels hin. Die relativ hohe Anzahl der Korrelationen mit den Serumparametern deutet auf die prognostische Aussagefähigkeit dieses Quotienten hin.

4.6.3.2 Glykogen/ Phosphomonoester

Glykogen wird als Energiequelle vermehrt im Tumorgewebe eingelagert, da der Tumor auf eine erhöhte Energiezufuhr angewiesen ist. Durch die ebenfalls in der Tumorentwicklung ansteigenden Phosphomonoester [43, 44, 46, 48, 53] kommt es zu einer Zunahme der Resonanzen dieses Metabolitenverhältnisses. Der Tumormarker CA 19-9 steht daher in linearer Beziehung zu diesem Quotienten, da er ebenfalls mit einem Fortschreiten der Erkrankung einhergeht.

4.6.4 Korrelation der spektroskopisch bestimmten Lebermetabolite *im radiologisch tumorfreien Lebergewebe* mit den Serumparametern im Verlauf der Chemotherapie

Die größte Anzahl an linearen Beziehungen zwischen Laborparametern und spektroskopischen Resonanzen betreffen durch höhere Reststoffwechselaktivität den tumorfreien Leberanteil der Patienten (siehe **Tabelle 3.5 b**, Anhang I). Auch hier kommt es erstmals im tumorfreien Lebergewebe nach Therapiebeginn zu einer Korrelation mit den Tumormarkern. So kam es nur bei CA 72-4 zu linearen Beziehungen mit den mobilen Lipiden und mit dem Verhältnis aus Glutamin/ mobile Lipide. Diese linearen Beziehungen ließen sich vor Beginn der Therapie nicht nachweisen (siehe **Tabelle 3.3 b**).

Auffällig ist auch die hohe Anzahl an Korrelationen, in denen die beweglichen Lipide bei 0.6 ppm eine Rolle spielen [66]. Dieser Sachverhalt konnte im Tumorgewebe nicht beobachtet werden, dafür aber bereits im tumorfreien Lebergewebe vor Chemotherapiebeginn (siehe **4.5.2**).

4.6.4.1 Lipide

GPT zeigt im tumorfreien Leberareal eine positive Korrelation mit den mobilen Lipiden. Diese Lipide sind charakteristisch für eine gesteigerte Membransynthese [66], wie sie z. B. in Tumoren auftreten kann. Durch die starke Beeinträchtigung der Leber durch den Tumor kommt es zu einem Anstieg der zytoplasmatisch lokalisierten GPT.

Die mobilen Lipide stehen weiterhin in linearer *negativer* Beziehung zu dem Tumormarker CA 72-4 und zu LDH (siehe **Abbildung 3.16**). Laut Foley et al. zeigt Tumorgewebe am Beispiel eines hepatocellulären Karzinoms nach abgeschlossener Differenzierung ein Absinken dieser Lipidgruppe [58], was als Erklärung für diese Korrelation in Frage kommt.

Die Alkalische Phosphatase (AP) korreliert negativ mit den gesättigten Lipidgruppen. Auch in diesem Fall kommt es durch die zunehmende Differenzierung der Tumorzellen zu einem Abfall dieser Lipidspiegel [58]. Da die Alkalische Phosphatase ansteigt, ist davon auszugehen, dass die Leber bereits cholestatische Veränderungen aufzeigt. Eine andere Möglichkeit für die Erhöhung dieses Enzyms ist das Vorhandensein einer tumorspezifischen AP, da in dieser Studie die Isoenzymformen nicht bestimmt worden sind.

Durch den Abfall der einzelnen Lipiduntergruppen (mobile und gesättigte Lipide) kommt es im Tumorverlauf auch im tumorfreien Lebergewebe zu einer Abnahme der Gesamtlipidkonzentration in der Leber. So tritt erwartungsgemäß eine negative Korrelation mit γ -GT und der Alkalische Phosphatase auf, die – als Zeichen einer Leberschädigung – im Verlauf ansteigen.

Die gesteigerte Membransynthese führt zu einem Anstieg der Lipide bei 2.1 ppm [58, 65] und zu einem Absinken der Konzentration der gesättigten Lipide bei vollendeter Differenzierung [58]. Daraus ergibt sich eine sinkende Konzentration dieses Lipidverhältnisses. Die erhöhte γ -GT korreliert – ebenso wie im Tumorgewebe (vergl. **4.6.3.1**) – negativ mit diesem Quotienten.

4.6.4.2 Glutamin

Durch den Anstieg der Glutaminresonanzen bei reduzierter hepatischer Metabolisierungsfähigkeit (vergl. **4.5.2.1**) und einer gleichzeitigen Verringerung der Gesamtlipidkonzentration in der Leber im tumorfreien Areal, kommt es zu einer Reduktion des Quotienten dieser beiden Metabolite. Die erkrankungsbedingt steigende LDH und Alkalische Phosphatase korrelieren somit negativ mit diesem Resonanzverhältnis.

Die abfallende Konzentration der mobilen Lipide im Lebergewebe führt zu einem Anstieg des Resonanzverhältnisses Glutamin/ bewegliche Lipide. Der Quotient steht daher in linearer positiver Beziehung zu dem Tumormarker CA 72-4 und zu LDH (siehe **Abbildung 3.17**), die als Zeichen des Tumorgeschehens ebenfalls ansteigen.

4.6.4.3 Phosphomonoester (PME)

Es korreliert nur die Alkalische Phosphatase positiv mit den Phosphomonoestern. Die Phosphomonoester sind während der Entwicklung eines Tumors als Zeichen eines gesteigerten Zellumsatzes erhöht [43, 44, 53]. Ebenso verhält es sich mit der Alkalischen Phosphatase, die durch Zunahme der Cholestase oder durch Anstieg des tumorspezifischen Isoenzym, ebenfalls einen reaktiven Anstieg verzeichnen kann.

Die Alkalische Phosphatase korreliert weiterhin positiv – wie LDH – mit dem Quotienten aus PME/ bewegliche Lipide, der durch den Abfall der mobilen Lipide aufgrund der abgeschlossenen Differenzierung [58] ansteigt. LDH steigt durch den hohen Zellumsatz ebenfalls an.

Eine negative Korrelation mit γ -GT kommt durch den Quotienten aus Gesamtlipiden und den Phosphomonoestern zustande. Da sich die Gesamtlipidkonzentration der Leber durch die Tumorerkrankung (s. o.) reduziert, im Gegensatz dazu aber die Phosphomonoester einen Anstieg [43, 44, 53] verzeichnen können, nimmt der Wert dieses Resonanzquotienten ab. Durch die Leberschädigung kommt es zu einer erhöhten γ -GT, wodurch sich diese lineare Beziehung zu dem Resonanzverhältnis erklären lässt.

4.6.4.4 Glykogen

Die tumorbedingte erhöhte hepatische Einlagerung von Glykogen als Energielieferant des Tumors, führt zu einer linearen positiven Beziehung zur Alkalischen Phosphatase, die durch die Erkrankung ebenso erhöhte Werte aufweisen kann. Bemerkenswerterweise tritt diese Beziehung besonders im *tumorfreien* Lebergewebe der Patienten auf. Diese Feststellung lässt sich dadurch erklären, dass das tumorfreie Lebergewebe im Gegensatz zum Tumorareal aufgrund des Besitzes von funktionstüchtigerem Parenchym noch wesentlich besser in der Lage ist, Substrate zu speichern.

Das Verhältnis aus Glykogen und den beweglichen Lipiden weist somit durch die geringen Mengen an mobilen Lipiden [58] eine steigende Tendenz auf und führt im tumorfreien Lebergewebe zu einer positive Korrelation mit dem tumorbedingt erhöhten LDH.

5 Ausblick

Die Ergebnisse der bisherigen ^1H - MR- spektroskopischen Untersuchungen können zu einem besseren Verständnis der metabolischen Veränderungen in der Leber bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und fortgeschrittener Lebermetastasierung vor Beginn einer palliativen Chemotherapie sowie während des Therapieverlaufs beitragen. Sie können helfen, den Krankheitsverlauf einzustufen und zu bewerten und wahrscheinlich auch anhand von Metabolitverläufen während der Chemotherapie den Therapieverlauf in Kombination mit CT und Laborparametern vorherzusagen.

Durch die ^1H - MR- Spektroskopie ist es möglich geworden, auf nicht- invasivem Wege durch direkte Betrachtung des erkrankten Organs eine Quantifizierung der Lebermetabolite und damit eine Abgrenzung von gesundem gegenüber pathologisch verändertem Lebergewebe vorzunehmen. Diese Quantifizierung kann dazu beitragen, in der Patientengruppe sowohl eindeutig pathologisches Tumorlebergewebe zu charakterisieren, als auch radiologisch tumorfreie Leberareale genauer zu untersuchen: in der ^1H - MR- spektroskopischen Untersuchung konnte bei den Tumorpatienten in den meisten Fällen bereits ein abnormer Lebermetabolismus in den vermeintlich gesunden Leberarealen nachgewiesen werden. Dieses Lebergewebe hat sich bereits in Grundzügen den Stoffwechselprozessen des erkrankten Leberanteils angeglichen. Die ^1H - MRS gibt zusätzlich auf diesem Wege Auskunft über die verbleibende hepatische Restfunktion und über die Möglichkeit bzw. Erfolgsaussichten einer Chemotherapie und kann prognostische Hinweise geben.

Die Spektroskopie kann überdies die Veränderungen im Lebermetabolismus während der Chemotherapie objektiv und reproduzierbar anhand von Metabolitenkonzentrationen darstellen und ermöglicht möglicherweise ergänzende Aussagen zum Standardverfahren der Computertomographie (CT). Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, dass dieses Untersuchungsverfahren dazu beitragen kann, den Therapieverlauf genau bewerten zu können. Damit könnte zukünftig vor allem bei Weiterentwicklung von CSI- Methoden (Aufnahme multipler VOIs in einem Messdurchgang) ein besseres Staging der Erkrankung möglich sein, da durch die Spektroskopie dann kleinste Veränderungen des Lebermetabolismus nachweisbar werden, die dem CT entgehen, weil noch keine sichtbare Größenänderung stattgefunden hat. Frühe Veränderungen im Therapieverlauf können somit eher erfasst werden, wodurch ein schnelles therapeutisches Handeln mit eventueller Änderung des Therapieschemas ermöglicht wird. Außerdem kann durch die ^1H - MRS die Komplikationsrate durch eine insuffiziente Chemotherapie der Patienten reduziert werden.

Zusammenfassend scheint der Einsatz der ^1H - MR- Spektroskopie in der Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und progredienter Leberfilialisierung eine sinnvolle Ergänzung, was anhand eines größeren Patientenkollektivs verifiziert werden sollte.

6 Literaturverzeichnis

1. Schettler G and Greten H, Innere Medizin. *Innere Medizin*. Vol. 9. 1997, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
2. Schumpelick V, Bleese NM, and Mommsen U, Chirurgie. Vol. 4. 1999, Stuttgart: Enke- Verlag.
3. Schulmann K and Schmiegel WH, Diagnose Darmkrebs- welche Chance hat der Patient heute? *Forschung und Praxis*, **300**: 6- 10 (2000).
4. Nilius R and Rink C, Gastroenterologie und Hepatologie, ed. C.R. Rüdiger Nilius. Vol. 1. 1995, Wiesbaden: Ullstein- Mosby- Verlag.
5. Böcker W, Denk H, and Heitz PU, Pathologie, ed. H.D. Werner Böcker, Philipp U. Heitz. Vol. 1. 1997, München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
6. Classen M, Diehl V, and Kochsiek K, Differentialdiagnose Innere Medizin, ed. M. Classen. Vol. 3. 1994, Heimstetten: Urban & Schwarzenberg.
7. Greiling H and Gressner AM, Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, ed. A.M.G. Helmut Greiling. Vol. 3. 1995, Stuttgart, New York: Schattauer Verlag.
8. Herold G, Innere Medizin 2001. *Innere Medizin*, ed. G. Herold. 2001, Köln.
9. Löffler G and Petrides P, Biochemie und Pathobiochemie, ed. P.P. Georg Löffler. Vol. 4. 1997, Berlin, Heidelberg, New York: Springer- Verlag.
10. Löffler G, Funktionelle Biochemie, ed. G. Löffler. Vol. 2. 1994, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag.
11. Carpelan- Holmstrom M, Louhimo J, Stenmann UH, *et al.*, CEA, CA 19-9 and 72-4 improve the diagnosis accuracy in gastrointestinal cancers. *Antican Res*, **22**: 2311- 2316 (2002).
12. Lopez JB, Royan GP, Lakhwani MN, *et al.*, CA 72-4 compared with CEA and CA 19-9 as a marker of some gastrointestinal malignancies. *Int J Biol Markers*, **14**: 172- 177 (1999).
13. Grem J, The prognostic importance of tumor markers in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol*, **9**: 380- 387 (1997).
14. Carriquiry D and Pineyro A, Should Carcinoembryonic Antigen Be Used In The Management Of Patients With Colorectal Cancer? *Dis Colon Rectum*, **42**: 921- 929 (1999).
15. Krebsgesellschaft, D., Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stowechselkrankheiten. Kolonkarzinom- Rektumkarzinom. *Onkologe*, (1999).

16. Porschen R and Nehls O, Adjuvante Chemotherapie des kolorektalen Karzinoms- ein Update. *Chirurgische Gastroenterologie*, **16**: 267- 272 (2000).
17. Blaszczyńska, Rybczyńska, and Szaflarska, The outline of diagnostic procedures in the case of focal lesions in liver. *Wiad Lek*, **53**: 84- 91 (2000).
18. Bünte H, Chirurgie, ed. H. Bünte. Vol. 1. 1996, München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
19. Taupitz M and Hamm B, Stellenwert der MRT in der Diagnostik fokaler Leberläsionen. *Radiologe*, **2**: 243- 247 (1995).
20. Thurn P, Büchler E, and Lackner KL, Einführung in die radiologische Diagnostik, ed. E.B. Peter Thurn, Klaus- Jürgen Lackner, Manfred Thelen. Vol. 10. 1998, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
21. Rummeny EJ, Reimer P, Daldrup H, *et al.*, Detektion von Lebertumoren. *Radiologe*, **2**: 252- 258 (1995).
22. Goldberg MA, Saini S, Hahn PF, *et al.*, Differentiation between hemangiomas and metastases of liver with ultrafast MR imaging: preliminary results with T2 calculations. *Am J Roentgenol*, **157**: 727- 730 (1991).
23. Ferrucci JT and Stark DD, Iron oxide- enhanced MR imaging of the liver and spleen: review of the first 5 years. *Am J Roentgenol*, **155**: 943- 950 (1990).
24. Schareck WD, Warum radiologische Diagnostik bei Lebertumoren? *Radiologe*, **2**: 271- 274 (1995).
25. Mutschler E, Arzneimittelwirkungen, ed. E. Mutschler. Vol. 7. 1996, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
26. Pommier Y, Eucaryotic DNA- Topoisomerase I, Genome Gatekeepers And Its Intruders. *Semin Oncol*, **1**: 3- 10 (1996).
27. Kirstein MJ, Turner PK, and Stewart CF, Topoisomerase 1 interactive agents. *Cancer Chemother Biol Response Modif*, **20**: 99- 123 (2002).
28. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, *et al.*, Irinotecan combined with fluoruracil compared with fluoruracil alone as a first- line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre radomised trial. *Lancet*, **355**: 1941- 1047 (2000).
29. Levi F, Metzger G, Massari C, *et al.*, Oxaliplatin: pharmacokinetics and chronopharmacological aspects. *Clin Pharmacokinet*, **38**: 1- 21 (2000).
30. Janinis J, Papakostas P, Damelis G, *et al.*, Second- line Chemotherapy with weekly Oxaliplatin and high- dose 5- Fluoruracil with Folinic Acid on Metastatic Colorectal

Carcinoma: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II feasibility study. *Am Oncol*, **11**: 163- 167 (2000).

31. Kallen KJ, Hofmann MA, Timm A, *et al.*, Weekly Oxaliplatin, high- dose infusional 5- Fluoruracil and Folinic Acid as a Palliative third- line Therapy of Advanced colorectal Carcinoma. *Gastroenterol*, **38**: 153- 157 (2000).

32. Weh HJ, Zschaber R, Braumann D, *et al.*, A Randomized Phase III Study Comparing Weekly Folinic Acid (FA) And High- Dose 5- Fluoruracil (5- FU) with Monthly 5- FU/ FA (days 1- 5) in Untreated Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma. *Onkologie*, **21**: 403- 407 (1998).

33. Saitoh S and Sakata Y, Standard therapy of CPT-11 for colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, **28**: 1345- 1351 (2001).

34. Pazdur R and Royce ME, Novel Agents For Colorectal Cancer. *Expert Opin Invest Drugs*, **8**: 1639- 1652 (1999).

35. Cassidy J, Review of Oxaliplatin: an active platinum agent in colorectal cancer. *Int J Clin Pract*, **54**: 399- 402 (2000).

36. Johnson PJ, Systemic chemotherapy of liver tumors. *Semin Surg Oncol*, **19**: 116- 124 (2000).

37. Culy CR, Clemett D, and Wiseman LR, Oxaliplatin. A review of its pharmacological properties and clinical efficiency in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. *Drugs*, **60**: 895- 924 (2000).

38. Riethmüller G, Schneider- Gädicke E, and Schlimok G, Randomised trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes C colorectal carcinoma. *Lancet*, **343**: 1177- 1183 (1994).

39. Vogl TJ, Mack MG, and Roggan A, Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte Thermotheapie von Lebermetastasen. *Deutsches Ärzteblatt*, **97**: 2386- 2391 (2000).

40. Sato, Nishimura, Nonomura, *et al.*, Serological studies on CEA, Ca 19-9, Stn and SLX in colorectal cancer. *Hepatogastroenterol*, **46**: 914- 919 (1999).

41. Laubenberger J, Bayer S, Thiel T, *et al.*, Klinische Anwendungen der Protonen- Magnetresonanztomographie des Gehirns. *RöFo*, **168**: 539- 549 (1998).

42. Henriksen O, MR spectroscopy in clinical research. *Acta Radiol*, **35**: 96- 116 (1994).

43. Podo F, Tumour Phospholipid Metabolism. *NMR Biomed*, **12**: 413- 439 (1999).

44. Möller H, Vermathen P, Rummeny E, *et al.*, In Vivo ^{31}P - NMR Spectroscopy of Human Musculoskeletal Tumors as a Measure of Response to Chemotherapy. *NMR Biomed*, **9**: 347- 358 (1996).
45. Twelves CJ, Porter DA, Lowry M, *et al.*, Phosphorous- ^{31}P - metabolism of postmenopausal breast cancer studied in vivo by magnetic resonance spectroscopy. *Br J Cancer*, **69**: 1151- 1156 (1994).
46. Kooby D, Zakian K, Challa S, *et al.*, Use of Phosphorous- ^{31}P Nuclear Resonance Spectroscopy to Determine Safe Timing of Chemotherapy after Hepatic Resection. *Cancer Res*, **60**: 3800- 3806 (2000).
47. Dagnelie PC, Sijens PE, Kraus DJ, *et al.*, Abnormal liver metabolism in cancer patients detected by ^{31}P - MR- Spectroscopy. *NMR Biomed*, **12**: 535- 544 (1999).
48. Saeki M, Ashida H, Imamura K, *et al.*, Clinical application of ^{31}P - MRS to malignant liver tumors- with an emphasis on evaluation of response to therapy. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, **52**: 744- 754 (1992).
49. Heindel W, Du Mesnil de Rochemont R, Kugel H, *et al.*, ^{31}P - MR- spectroscopy of the human liver- the spectral indications of lymphoma infiltration. *RöFo*, **167**: 62- 70 (1997).
50. Meyerhoff DJ, Karczmar GS, Valone F, *et al.*, Hepatic cancers and their response to chemoembolization therapy. Quantitative image- guided ^{31}P magnetic resonance spectroscopy. *Invest Radiol*, **27**: 456- 464 (1992).
51. Brinkmann G, Melchert UH, Muhle C, *et al.*, Influence of different fasting periods on ^{31}P - MR- spectroscopy of the liver in normals and patients with liver metastases. *Eur Radiol*, **6**: 62- 65 (1996).
52. Brinkmann G, Melchert UH, Emde L, *et al.*, In vivo ^{31}P - MR- spectroscopy of focal hepatic lesions. Effectiveness of tumor detection in clinical practice and experimental studies of surface coil characteristics and localization. *Invest Radiol*, **30**: 56- 63 (1995).
53. Bell JD and Bhakoo KK, Metabolic changes underlying ^{31}P MR spectral alterations in human hepatic tumours. *NMR Biomed*, **11**: 354- 359 (1998).
54. Port R, Hanisch F, Becker M, *et al.*, Local disposition kinetics of floxuridine after intratumoral and subcutaneous injection as monitored by (^{19}F)- nuclear magnetic resonance spectroscopy in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol*, **44**: 65- 73 (1999).
55. Adams ER, Leffert JJ, Craig DJ, *et al.*, In vivo effect of 5- ethynyluracil on 5- fluorouracil metabolism determined by ^{19}F nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Cancer Res*, **59**: 122- 127 (1999).

56. Blesing CH and Kerr DJ, Intra- hepatic arterial drug delivery. *J Drug Target*, **3**: 341-347 (1996).
57. Tarasow E., Siergiejczyk L, Panasuik A, *et al.*, MR Proton Spectroscopy in Liver Examinations of Healthy Individuals in Vivo. *Med Sci Monit*, **8**: MT 36- 40 (2002).
58. Foley L, Towne R, and Painter D, In Vivo Image- Guided ¹H- Magnetic Resonance Spectroscopy of the Serial Development of Hepatocarcinogenesis in an Experimental Animal Model. *Biochim Biophys Acta*, **1526**: 230- 236 (2001).
59. Choji T, Evaluation of fatty liver changes and fatty degeneration in liver tumors by ¹H- MRS. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, **53**: 1408- 1414 (1993).
60. 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*, **1225**: 71- 77 (1993).
61. Pickuth D, *Klinische Radiologie Band I*, ed. D. Pickuth. Vol. 1. 1998, Bremen: Uni-Med Verlag.
62. Laubenberger TH and Laubenberger J, *Technik der medizinischen Radiologie*, ed. T. Laubenberger. Vol. 6. 1994: Deutscher Ärzte- Verlag.
63. Stanka M, *Quantifizierung von Lebermetaboliten mittels lokalisierter ¹H- MR- Spektroskopie*. Diplomarbeit, Institut für Kernphysik, WWU Münster , Münster , (1997).
64. SPSS, I., *SPSS Base 9.0 Syntax reference guide*, 1999: Chicago.
65. Engelbrecht AM, Louw L, and Cloete F, Comparison of the fatty acid compositions in intraepithelial and infiltrating lesions of the cervix: part II, free fatty acid profiles. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids*, **59**: 253- 257 (1998).
66. Simone IL, Federico F, Tortorella C, *et al.*, Localised ¹H- MR- spectroscopy for metabolic characterisation of diffuse and focal brain lesions in patients infected with HIV. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, **64**: 516- 523 (1998).
67. Pilatus U, Reicherl P, Herminghaus S, *et al.*, ¹H- MRS von neutralen Lipiden in hirneigenen Tumoren, Metastasen, Lymphomen, Tumorrezidiven, und fokalen Herdläsionen. *Neurorad*, **44**: 371- 381 (2002).

7 Anhang I

Während der Chemotherapie: Laborparameter- Resonanzen der Lebermetabolite (tumorfrei)	r ^a	p ^a	N
CA 72.4- mobile Lipide	-0.39	0.036	29
CA 72.4- Glutamin/ mobile Lipide	0.61	0.001	26
LDH- mobile Lipide	-0.39	0.036	29
LDH- Glutamin/ mobile Lipide	0.612	0.001	26
LDH- Phosphomonoester/ mobile Lipide	0.513	0.006	27
LDH- Gesamtlipide/ Glutamin	-0.6	0.001	29
LDH- Glykogen/ mobile Lipide	0.44	0.045	21
GPT- mobile Lipide	0.39	0.038	29
γ- GT- gesättigte/ ungesättigte Lipide	-0.39	0.042	28
γ- GT- Gesamtlipide	-0.413	0.026	29
γ- GT- Gesamtlipide/ Phosphomonoester	-0.56	0.003	27
Alkalische Phosphatase- gesättigte Lipide	-0.506	0.005	32
Alkalische Phosphatase- Gesamtlipide	-0.459	0.008	32
Alkalische Phosphatase- Gesamtlipide/ Glutamin	-0.468	0.01	29
Alkalische Phosphatase- Phosphomonoester	0.427	0.019	30
Alkalische Phosphatase- Phosphomonoester/ mobile Lipide	0.414	0.032	27
Alkalische Phosphatase- Glykogen	0.538	0.01	22

^a: Nichtparametrische Korrelation (Spearman)

Table 3.5 b: Vergleich der Leberresonanzen mit Laborstandardparametern in der Patientengruppe im Verlauf der Chemotherapie (radiologisch gesunder Leberanteil der Patienten); N: Anzahl der Patienten, CA 72- 4: Carbohydrate Antigen 72- 4 bzw. Cancer Antigen 72- 4; LDH: Lactatdehydrogenase; GPT: Glutamat- Pyruvat- Transaminase; γ GT: γ Glutamyltransferase

8 Anhang II

8.1 Krankengeschichten der Patienten

Im folgenden sind die Übersichten der Krankengeschichten aller in dieser Arbeit untersuchten Patienten aufgeführt (siehe auch **Tabelle 2.1**).

Patient- Nr. 1

57- jähriger Patient;

Operationen:

- a) palliative, tiefe anteriore Rektumresektion aufgrund eines Rektumkarzinoms im März 2000
 - b) Rektumextirpation mit Anlage eines endständigen Descendostomas wg. Anastomoseninsuffizienz im März 2000
- Z. n. Rektum- Karzinom (pT3 N2 M1 GII; tubuläres, mittelgradig differenziertes Adenokarzinom)
 - Disseminierte Leberfiliasierung
 - Lymphknotenvergrößerungen
 - Multiple Lungenherde in beiden Lungen

Anlage eines Portsystems zur systemischen Chemotherapie (April 2000).

Verlauf unter Chemotherapie (CPT-11)

Der Patient begab sich ca. 3 Wochen nach Entlassung aus stationärer Behandlung in die weiterführende chemotherapeutische Behandlung. Vor Therapiebeginn waren eine multiple, disseminierte Lebermetastasierung, multiple, bipulmonale Lungenfiliae (< 5 mm) und multiple bis zu 2 cm durchmessende Lymphknotenvergrößerungen vorhanden. Während der Therapie mit 80 mg CPT- 11 nahm der Patient 1 über 5 kg ab und war auch körperlich in einer schlechten Verfassung. Zusätzlich wirkte er nach wenigen Zyklen depressiv und niedergeschlagen. Nach jedem Therapietag fühlte er sich schlapp und klagte über Übelkeit. In der Woche nach dem Zyklus litt er stets unter Diarrhoe. Ab dem 4. Zyklus klagte er über Haarausfall. Zunächst war nach dem 2. Zyklus eine allgemeine Größenregredienz der Metastasierung zu verzeichnen, doch kam diese bald zum Stillstand und der Befund blieb ohne Änderung. Sein psychischer Befund normalisierte sich daraufhin weitestgehend. Nach Abschluss von 8 Zyklen zeigten die pulmonalen Herde keine Größenänderung, allerdings

wurde das Neuaufreten von vier weiteren Läsionen beschrieben. Die hepatische Metastasierung war weiter progredient- zahlreiche neue Metastasen und auch eine Größenprogredienz fast aller vorhandenen Läsionen konnten im CT dargestellt werden. Im Gegensatz dazu waren die paraaortalen Lymphknotenvergrößerungen sämtlich rückgängig. Die Tumormarker stiegen ebenfalls an. Der Patient wurde im Anschluss an die Therapie zur Kur entlassen. Bei einem Kontroll- CT fiel zwei Monate später ein deutlicher Progress der hepatischen und pulmonalen lymphatischen Metastasierung auf, worauf die Therapie auf 5-FU und Folinsäure (1/ Woche über 24 h) über 24 h über einen Zeitraum von sechs Wochen umgestellt wurde. Körperlich fühlte er sich sehr schlapp, und er wurde zusätzlich mit Aufbaukost ernährt. Sein psychischer Zustand war reduziert und depressiv. Nachdem in einem weiteren Kontroll- CT eine weitere Größenprogredienz aufgezeigt werden konnte, wurde die Therapie abgebrochen. Der Patient verstarb am 18.04.2001, nachdem er wenige Tage vorher in ein hepatisches Koma gefallen war.

Vorgeschichte

Der Patient gab keine wesentlichen Vorerkrankungen an. Negative Familienanamnese. Kein Fieber, kein Nachtschweiß, normaler Appetit.

Seit 1998 sei ihm gelegentlich Wechsel von Diarrhoe und Obstipation aufgefallen, er verspürte aber kein Krankheits- oder Schlappeheitsgefühl.

Positive Stuhluntersuchung auf okkultes Blut beim Hausarzt.

Daraufhin weiterführende Diagnostik mit Sicherung der Diagnose „Rektumkarzinom“ und anschließende Einweisung ins örtliche Krankenhaus.

Keine weitere Medikamenteneinnahme.

Patient- Nr. 2

51- jähriger Patient;

- Operation: Hemicolektomie links aufgrund eines Colon ascendens- Tumors, Ileotransversostomie, Leber- PE im April 2000
- Z. n. Zaecum- Ca. (pT3 N2 M1 GII; Adenokarzinom)
- Ausgeprägte Lebermetastasierung
- Lungenherde im rechten Unterlappen
- Vergrößerung von mesenterialen Lymphknoten

Keine Implantation eines Portsystems zur systemischen Chemotherapie.

Verlauf unter Chemotherapie

Der Patient begab sich ca. 2 Wochen nach stationärer Entlassung in chemotherapeutische Behandlung. Vor Behandlungsbeginn lag eine ausgeprägte multiple Lebermetastasierung (< 5,3 cm) mit Beteiligung der Segmente VII, VI, II vor. Zusätzlich waren die linke Niere und drei mesenteriale Lymphknoten vergrößert, und auch die Milz war grenzwertig groß. In der Lunge wurde rechts ein basaler Rundherd festgestellt. Zudem wurde eine mikrozytäre Anämie diagnostiziert, welche bereits mit vier Erythrozytenkonzentraten behandelt wurde. Die Therapie mit 100 mg CPT- 11 hat der Patient soweit gut vertragen: sein Gewicht konnte er halten und fühlte sich wohl. Allerdings musste er sich nach dem 4. Zyklus jedes Mal im Anschluss an die Therapie übergeben, und er klagte über Übelkeit, die aber nur in der Therapiewoche vorhanden sei. In der darauffolgenden Woche litt er unter Diarrhoe. Nach dem 2. Zyklus begann sein Haar auszufallen. Zeitweise fühlte er sich sehr schlapp und müde. Nachdem zunächst keine Größenänderung im CT beschrieben worden war, konnte nach dem 4. Zyklus eine stetige (wenn auch minimale) Größenregression beobachtet werden, die nach dem 6. Zyklus zum Stillstand kam. Nach Abschluss der 8 Therapiezyklen konnte im anschließenden CT eine weitere geringe Größenabnahme der intrahepatischen Läsionen festgestellt werden. Daraufhin wurde der Patient zur Kur entlassen. Bei einem Kontroll- CT Anfang 2001 konnte allerdings nur ein deutlicher Progress mit mindestens Verdopplung der hepatischen Metastasen sowie drei neu aufgetretene hepatische Metastasen in dem Segment VI, in der Leberkuppe und etwas weiter kaudal. Die pulmonale Beteiligung war ebenfalls progredient und multiple pulmonale Metastasen hinzugekommen. Daraufhin erfolgte Anfang Januar 2001 die Implantation eines Portsystems zur systemischen Chemotherapie mit 5- FU und Folinsäure (1/ Woche über 24 h) über einen Zeitraum von 6 Wochen. Dem Patienten ging es psychisch daraufhin sehr schlecht, aber in den darauffolgenden Wochen änderte sich sein psychischer Zustand im positiven Sinne. Da diese Therapie keinen Erfolg zeigte, wurde die Therapie erneut auf umgestellt (Oxaliplatin). Diese Therapie vertrug er nur sehr schlecht.

Vorgeschichte

Patient gab außer einer asymptomatischen Cholecystolithiasis keine weiteren Vorerkrankungen an. Negative Familienanamnese. Er habe in den letzten 3 Monaten 10 kg an Gewicht abgenommen und einen Leistungsabfall bemerkt. Sein Stuhlgang habe sich nicht verändert. Kein Fieber, kein Nachtschweiß, normaler Appetit. Sein Hausarzt veranlasste zur

Anämieabklärung eine Koloskopie, wobei die Diagnose „Caecumkarzinom“ gestellt werden konnte. Anschließend wurde die Einweisung ins örtliche Krankenhaus veranlasst.

Medikamenteneinnahme:

- Eisensubstitution

Patient- Nr. 3

45- jährige Patientin;

- Operation: palliative Hemicolektomie links; Transversum- Resektion mit gleichzeitiger Resektion der linken Flexur sowie Transverso- Descendostomie im Mai 2000
- Z. n. Karzinom im Übergang Colon transversum/ Colon descendens (pT3 N2 M1 GII)
- Diffuse und ausgeprägte Lebermetastasierung (besonders im rechten Leberlappen)
- Keine Lungenbeteiligung

Anlage eines Portsystems zur systemischen Chemotherapie (Mai 2000).

Verlauf unter Chemotherapie

Die Patientin begann 10 Tage nach stationärer Behandlung mit der Chemotherapie (CPT- 11). Vor Therapiebeginn erhielt sie wegen einer bestehenden Anämie zwei Erythrozytenkonzentrate. Ihre Lebermetastasierung war zu diesem Zeitpunkt bereits weit fortgeschritten (Durchmesser bis zu 8 cm mit daraus resultierender Nierenkompression) und die Leber einen Handbreit unter dem rechten Rippenbogen tastbar. Kein Druckschmerz. Allerdings verspürte sie bei Bewegung Schmerzen im rechten Oberbauch. Sie vertrug die Therapie zunächst gut und klagte nur in der Woche nach einem abgeschlossenen Zyklus über Diarrhoe. Nach dem 2. Zyklus begannen ihre Haare auszufallen.

Nach 2 durchgeführten Zyklen mit 90 bzw. 85 mg CPT- 11 wurde ihre Therapie wegen ausbleibendem Therapieerfolg (die Metastasierung war unter der Therapie progredient) auf eine 6 wöchige Salvage- Chemotherapie mit zunächst 900 mg Folinsäure und 3700 mg 5- FU umgestellt, welche erst zu einem Wachstumsstillstand der Lebermetastasierung führte. Nach dem 2. Zyklus mit einer Dosissteigerung auf 850 mg Folinsäure und 4500 mg 5- FU dieser Chemotherapie konnte erneut eine Größenprogredienz nachgewiesen werden. Sie war zunehmend depressiv und entmutigt. Insgesamt nahm sie während der Therapie mehr als 8 kg ab, und sie fühlte sich auch körperlich stark geschwächt. Auch diese Therapie führte zu keinem Erfolg; die Lebermetastasen zeigten sich im Kontroll- CT minimal progredient.

Außerdem konnte eine Infiltration des Pankreaskopfes und der rechten Niere nicht sicher ausgeschlossen werden. Intrapumonale zeigten sich zunächst keine Herde.

Es folgte eine erneute Therapieumstellung im Oktober 2000 auf Oxaliplatin 200 mg als Third-Line-Therapie. Ihr psychischer Zustand stabilisierte sich. Nach drei abgeschlossenen Zyklen dieser Therapie wurde die Patientin Ende November 2000 in eine Therapiepause entlassen. Die Tumormarker stiegen nach initialem Abfall besonders unter der dritten Therapieform mit Oxaliplatin kontinuierlich an. In einer CT-Kontrolluntersuchung Anfang Januar 2001 zeigte sich die bekannte ausgedehnte hepatische Metastasierung ohne Größenveränderung. Auch die Lymphknoten paraaortal und im Bereich des Pankreaskopfes stellten sich unverändert dar. Allerdings wurden neu aufgetretene bipulmonale Filiae mit einer Progredienz der mediastinalen Lymphknotenmetastasierung dargestellt.

Als Konsequenz wurde die Chemotherapie abgebrochen. Die Patientin suchte daraufhin einen niedergelassenen Onkologen auf, um eine neue Therapie zu beginnen. Während des ersten Zyklus wurde sie wegen Dehydratation und Exsikkose durch anhaltende Diarrhoe stationär in ein Krankenhaus eingewiesen, wo sie Mitte März 2001 verstarb.

Vorgeschichte

Keine Angabe von Vorerkrankungen. Positive Familienanamnese: ihre Mutter verstarb an einem Mamma-Ca. Kein Fieber, kein Nachtschweiß, guter Appetit. Sie berichtete über keinerlei Gewichtsabnahme, regelmäßigen Stuhlgang ohne Blut- oder Schleimabgang. Zur Abklärung ihrer Oberbauchbeschwerden begab sie sich in ärztliche Behandlung. Nach einer Leberstanzbiopsie konnte das Kolonkarzinom als Primarius identifiziert werden.

Medikamenteneinnahme:

- Vitaminpräparate
- Immodium®

Patient- Nr. 4

61-jähriger Patient;

drei Operationen:

- a) tiefe anteriore Rektumresektion mit Anlage eines passageren Anus praeternaturalis transversus (Dezember 1999)
- b) explorative Thorakoskopie rechts mit Rundherdresektion des rechten Unterlappens, Bülau-Drainage rechts (Juni 2000)

- c) Transversostoma- Rückverlagerung, atypische Lebersegment- VI- Resektion, atypische erweiterte zentrale Hemihepatektomie (Segmente V, VI, VIII, IV a, IV b)
- Z. n. Sigmakarzinom (pT3 N2 M1 GII)
- Lebermetastasierung (besonders rechter Leberlappen)
- Keine Lungenmetastasierung
- Benigne Prostatahyperplasie

Anlage eines Portsystems zur systemischen Chemotherapie (Juni 2000).

Verlauf unter Chemotherapie

Nach seiner stationären Entlassung begann er eine ambulante 6- wöchige Salvage-Chemotherapie mit 160 mg CPT- 11, 4600 mg 5- FU und 1000 mg Folinsäure. Er vertrug diese Therapie sehr gut, konnte sein Gewicht halten und auch die Lebermetastasierung war regredient. Selten litt er unter einem Schwächegefühl, dafür aber unter Übelkeit; er erbrach sich jedoch niemals. Stuhlunregelmäßigkeiten blieben auch unter der Therapie aus. Im Anschluss an zwei Zyklen á sechs Wochen wurde er am 09.11.00 in der Chirurgischen Klinik der Universität Münster operiert und eine Transversostoma- Rückverlagerung, eine atypische Lebersegment- VI- Resektion und eine atypische erweiterte Hemihepatektomie (Segmente V, VI, VIII, IV a, IV b) durchgeführt. Die weitere Nachsorge konnte eine noch vorhandene Metastasierung nicht nachweisen; dieser Befund konnte auch in einem Anfang Februar 2001 durchgeführten CT verifiziert werden. Darauf wurde der Patient im Rahmen dieser Studie nicht mehr untersucht. Im Juni 2001 wurde er wegen eines erneuten Rezidivs stationär aufgenommen und operiert.

Vorgeschichte

Keine wesentlichen Vorerkrankungen. Patient 4 leidet an benigner Prostatahyperplasie. Negative Familienanamnese. Guter Appetit, kein Fieber, kein Nachtschweiß, keine Stuhlauffälligkeiten. Sein Gewicht war in der letzten Zeit konstant. In den letzten Wochen war ihm ein zunehmender Leistungsabfall und ein Schwächegefühl aufgefallen.

Der Patient war bereits außerhalb nach der Operation im Dez. 99 chemotherapeutisch mit 500 mg 5- FU und 20 mg Folinsäure behandelt worden. Er hat sich in diesem Rahmen vier Zyklen unterzogen, die er gut vertragen hat. Da dieser Versuch erfolglos geblieben ist und die Metastasengröße zunahm, stellte er sich zur weiteren Behandlung in der Uniklinik vor, wo dann die Thorakoskopie durchgeführt und der Vorschlag zur ambulanten Chemotherapie gemacht wurde.

Medikamenteneinnahme:

- Alna®

Patient- Nr. 5

56- jähriger Patient;

- Operation: erweiterte Hemicolektomie links, Rektumresektion und abdominelle Exploration mit intraoperativen Ultraschall der Leber (im September 2000)
- Z. n. Sigmakarzinom (pT3 N1 M1 GIII)
- Multiple Lebermetastasen im rechten Leberlappen
- Arterieller Hypertonus
- Koronare Herzkrankheit
- Bekannte ventrikuläre Extrasystolen

Keine Implantation eines Portsystems.

Verlauf unter Chemotherapie

Der Patient wurde ca. zwei Wochen nach seiner stationären Entlassung erneut für mehrere Tage zur Chemoembolisation aufgenommen. Danach fühlte er sich körperlich erschöpft; er vertrat den Eingriff aber ansonsten zunächst gut. Vier Tage nach der Chemoembolisation erlitt er allerdings einen Kollaps und wurde durch den Notarzt wieder für ca. 10 Tage stationär aufgenommen. Er erholte sich nur langsam. Mitte Oktober 2000 wurde bei ihm eine Leberteilektomie als kurativer Therapieansatz durchgeführt. Im Anschluss wurde der Patient im Rahmen dieser Studie nicht mehr untersucht, da keine weiteren Metastasen in der Leber nachzuweisen waren.

Vorgeschichte

Mit einer Tonsillektomie vor 25 Jahren begannen laut eigenen Angaben seine Leberprobleme, die sich durch erhöhte Leberwerte bemerkbar machten, und die er regelmäßig beim Hausarzt kontrollieren ließ. Vor einiger Zeit (April 2000) bemerkte er Blutauflagerungen auf dem Stuhl bei gleichzeitigem Blutabgang. Vor dem Stuhlgang verspürte er ein leichtes Ziehen im Unterbauch. Keine Gewichtsabnahme, kein Appetitverlust, kein Nachtschweiß, kein Schwächegefühl und kein Fieber.

Medikamenteneinnahme:

- Coric®

Patient- Nr. 6

69- jährige Patientin;

- Operation: 1. erweiterte Hemicolektomie rechts (11.08.00);
2. Resektion der Segmente V und IV a und Teile des Segments VI und VIII
- Z. n. Colon ascendens- Karzinom (pT3 N2 M1 GII)
- Multiple disseminierte Lebermetastasierung vorwiegend im rechten Leberlappen
- Regionale Lymphknotenmetastasen
- Herpes labialis
- Helicobacter- assoziierte Corpus- und Antrumgastritis
- Hypercholesterinämie
- Tachykarde Herzrhythmusstörungen

Implantation eines Portsystems zur systemischen Chemotherapie (Oktober 2000).

Verlauf unter Chemotherapie

Nach der stationären Entlassung aus einem peripheren Krankenhaus begab sich die Patientin für einige Wochen in eine Rehabilitationsmaßnahme. Erst im Anschluss stellte sie sich ambulant zur weiteren Therapieplanung vor. Zu diesem Zeitpunkt bestand neben dem Befund der lymphatischen Metastasierung eine disseminierte multiple Leberfiliasierung. Sie unterzog sich einer ambulanten neoadjuvanten Chemotherapie (5- FU/ Folinsäure) und konnte im Anschluss daran erfolgreich kurativ operiert werden. Daraufhin wurde sie im Rahmen dieser Studie nicht mehr untersucht.

Vorgeschichte

Die Patientin gab als Vorerkrankungen eine mittelgradig mäßig aktive HP- Gastritis und tachykarde Herzrhythmusstörungen an. Negative Familienanamnese.

Sie befand sich in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Kein Fieber, kein Nachtschweiß, normaler Appetit.

Seit Anfang August 2000 klagte sie über abdominelle krampfartige Beschwerden mit Erbrechen. Sie verneinte Stuhlunregelmäßigkeiten, Gewichtsabnahme oder/ und einen Leistungsknick. Daraufhin wurde die Diagnostik eingeleitet und die Patientin im Anschluss in

ein peripheres Krankenhaus stationär aufgenommen, wo eine Hemicolektomie rechts durchgeführt wurde.

Medikamenteneinnahme:

- Dociton®
- Sostril®

Patient- Nr. 7

49- jährige Patientin;

- Operation: tiefe anteriore Rektum- Resektion, Descendo- Rektostomie, Enukleation eines Onkozytoms der linken Niere
- Z. n. Rektum- Karzinom (pT3 N2 M1 GII)
- Lebermetastasierung rechter Leberlappen (4- 5 cm Größe)
- Z. n. Hypernephrom linke Niere
- Milzzyste

Anlage eines Portsystems zur systemischen Chemotherapie (11.10.00).

Verlauf unter Chemotherapie

Die Patientin begab sich zwei Wochen nach stationärer Entlassung in die weiterführende chemotherapeutische Behandlung. Vor Therapiebeginn konnte eine diffuse Lebermetastasierung nachgewiesen werden. Unter der Chemotherapie mit 100 mg CPT- 11 fielen ihr bereits während des 1. Zyklus die Haare aus, worunter sie sehr litt. Zunächst zeigte der Tumor ein Ansprechen auf die Therapie; die Metastasen verkleinerten sich. Allerdings war dieser Befund nicht von Dauer, sondern unter der weiterführenden Therapie fortschreitend und die Lebermetastasierung progredient. Ebenso verhielten sich die Tumormarker, die allesamt anstiegen. In einem Mitte Januar 2001 durchgeführten CT zeigte sich eine geringe Größenprogredienz der bekannten Lebermetastasen; zusätzlich konnte eine neu aufgetretene Metastase im Segment VII nachgewiesen werden, worauf die Chemotherapie auf 5- FU/ Folinsäure im Januar 2001 umgestellt wurde. Diese Chemotherapie wurde von der Patientin nicht gut vertragen; sie klagte über starke Diarrhoe, wegen der sie auch stationär aufgenommen wurde. Das Anfang März durchgeführte Kontroll- CT zeigte keine wesentliche Größenregression, aber auch keine Progression. Daher wurde diese Chemotherapie weitergeführt.

Vorgeschichte

Die Patientin berichtete, im Januar 2000 erstmals Blut im Stuhl bemerkt zu haben. Ein Test beim Hausarzt auf okkultes Blut sei damals negativ gewesen, deshalb sei keine weitere Diagnostik veranlasst worden. In den letzten Monaten (seit Mai 2000) sei nun rezidivierend Blut im Stuhl gewesen, und zusätzlich seien Anfang September 2000 leichte Bauchschmerzen aufgetreten. Die Patientin gab an, seit einiger Zeit unter dünnem Stuhlgang und postprandial unter starkem Stuhldrang zu leiden. Kein Fieber, kein Nachtschweiß, keine Gewichtsabnahme und/ oder Appetitveränderungen.

Neben einem histologisch gesichertem Rektumkarzinom konnte ein Hypernephrom der linken Niere diagnostiziert werden, was operativ versorgt wurde.

Medikamenteneinnahme:

- Diane 35®

Patient- Nr. 8

67- jähriger Patient;

- 4 Operationen:
 - a) Punktion des Lebertumors (Segment VI) (16.03.00)
 - b) Re- Laparatomie: Hämatomausräumung, Leber- PE (22.03.00)
 - c) Punktion des Lebertumors (Segment IV) (29.03.00)
 - d) Explorative Laparatomie, Adhäsiolyse, palliative Stentimplatation in DHC (15.11.00)
- Z. n. Sigma- Karzinom (Z. n. Hemicolektomie rechts 11/ 97), pT3 N1 (2/ 12) M1 G II), Lebermetastase im Segment VI
- ausgedehnte Lymphknoten- Metastasierung im Lig. Hepatoduodenale
- Z. n. subtotaler Schilddrüsenresektion 10/ 00 bei Struma nodosa
- arterielle Hypertonie
- KHK, NYHA (II°- III°)
- Bek. Herzrhythmusstörungen bei AV- Block I°, links- anteriorem Hemiblock und VES
- Diabetes mellitus Typ 2 b
- Z. n. Poliomyelitis
- Z. n. Knochen- Tbc

Anlage eines Portsystems zur systemischen Chemotherapie (November 2000).

Verlauf unter Chemotherapie

Der Patient begab sich nach seiner stationären Entlassung in chemotherapeutische Weiterbehandlung ins Krankenhaus Lengerich. Er vertrug die Therapie mit Oxaliplatin gut; Übelkeit trat allerdings auch bei ihm auf. Nach zwei vollendeten Zyklen wurde in einem Kontroll- CT eine Größenregression festgestellt werden. Der Befund konnte in mehreren Oberbauch- Sonographien bestätigt werden.

Vorgeschichte

Der Patient bemerkte im Sommer 1997 Stuhlunregelmäßigkeiten und litt an rezidivierenden rechtsseitigen Unterbauchschmerzen, die unabhängig von Mahlzeiten auftraten. Kein Schwächegefühl oder Leistungsknick. Er begab sich zum Hausarzt, der eine Coloskopie veranlasste. Nach der Diagnosestellung (Sigmakarzinom) wurde bei ihm im November 1997 eine Hemicolectomie rechts durchgeführt. Bei einer Kontrolluntersuchung im März 2000 wurden zwei hepatische Herde im Segment IV und VI nachgewiesen und zur Diagnosesicherung punktiert. Dabei ergaben sich im weiteren Verlauf Komplikationen, und es musste eine Hämatomausräumung durchgeführt werden. Ende Oktober stellte er sich in der Klinik für Allgemein Chirurgie der Universität Münster vor.

Medikamenteneinnahme:

- Glucophage®
- Euglucon N®
- Ismo 400 mg ret®
- Adalat®
- Aquaretic®
- Eutyrox®

Patient- Nr. 9

60- jährige Patientin;

bei dieser Patientin war die Lebermetastasierung so weit fortgeschritten, dass sie keiner Therapie mehr zugeführt wurde. Kurze Zeit nach der MR- spektroskopischen Untersuchung verstarb sie. Von ihr ist keine Krankengeschichte bekannt.

Patient- Nr. 10

61- jähriger Patient;

- Operationen:
- a) Endonasale Nasennebenhöhlen- (NNH-) Re- OP (11.01.01)
- b) Splenektomie; Anlage eines Ports in die A. hepatica über die A. gastroduodenalis; Cholezystektomie (17.01.01)
- hepatisch und lienal metastasiertes Analkarzinom pT3 Nx M1 GII
- Z. n. Radio- Chemotherapie
- Pansinusitis
- Z. n. Armvenenthrombose (Marcumarisierung)
- COPD
- Arterieller Hypertonus

Anlage eines Ports in die A. hepatica zur lokalen Chemotherapie (17.01.01)

Verlauf unter Chemotherapie

Der Patient unterzog sich in der Fachklinik Handorf- Hornheide einer ambulanten Chemotherapie. Während dieser Therapie wurden Metastasen in der Hals- und Brustwirbelsäule festgestellt, die über drei Wochen zusätzlich in der Klinik für Strahlentherapie der WWU Münster behandelt wurden. Es folgte ein stationärer Aufenthalt im Clemens- Hospital Münster. Ihm wurde eine Halskrause verschrieben, da die Gefahr bestand, dass er durch die ausgedehnte Metastasierung im HWS- Bereich eine Querschnittslähmung aufgrund einer pathologischen Fraktur bekommen könnte. In einer Kontroll- Sonographie konnte eine weitere Progredienz mit neu hinzugekommenen Metastasen und eine Größenprogredienz der bekannten Filialisierung festgestellt werden. Am 29.04.01 verstarb er im Krankenhaus, nachdem er zuvor epileptische Anfälle entwickelte und unter progredientem Kräfteverfall litt, weswegen er am Ende auf einen Rollstuhl angewiesen war.

Vorgeschichte: keine

Keine weitere Medikamenteneinnahme

Patient- Nr. 11

75- jähriger Patient;

- 3 Operationen:
- a) Hämorrhoidektomie (1988)
- b) Hemicolektomie rechts (9/ 98)
- c) Leberpunktion des Segments IVa (23.01.01)
- Z. n. Colon ascendens- Ca. (pT3 N1 M1 GII; ED Sommer 1998)
- Arterieller Hypertonus
- Hypothyreose
- Gicht

Anlage eines Ports zur systemischen Chemotherapie (29.01.2001)

Verlauf unter Chemotherapie

Nach seiner Entlassung aus der Klinik für Allgemeinchirurgie stellte er sich zur ambulanten Chemotherapie bei Dr. Jürgen Wehmeyer; Sentmaringer Weg; Münster, vor. Der erste Zyklus mit 5- FU und Folinsäure wurde von ihm sehr gut vertragen. Unter der Chemotherapie kam es während mehrerer Zyklen zu einer partiellen Remission.

Vorgeschichte

Negative Familienanamnese. Bei dem Patienten wurde im Sommer 1998 ein Adeno-Karzinom des Colon ascendens (pT3 N1 M0 GII) diagnostiziert. Im September des gleichen Jahres erfolgte die Tumoresektion durch eine Hemicolektomie rechts im Clemens- Hospital in Münster. In der onkologischen Nachsorge zeigte sich im Dezember 2000 ein Anstieg des Tumormarker CEA auf 17, 1 ng/ ml (Normwert: 0- 5 ng/ ml). In der darauf durchgeführten Koloskopie zeigte sich im Restcolon kein Hinweis auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung. Die durchgeführte Röntgen- Thorax- Aufnahme in zwei Ebenen zeigte ebenfalls kein Hinweis auf Metastasen.

In einem durchgeführten Abdomen- CT zeigte sich der Nachweis von drei Lebermetastasen, die sich über beide Leberlappen verteilen. Daraufhin stellte sich der Patient zur Abklärung einer weiteren Therapieoption in der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie der WWU Münster vor.

Subjektiv fühlt sich der Patient beschwerdefrei.

Medikamenteneinnahme:

- Euthyrox®
- Norvasc®
- Arelix®
- Euphyllong®

Chemotherapie- Behandlungsschema:

- Hat der (die) Patient(in) bereits vorher eine Chemotherapie bekommen?

ja

nein

Anzahl:

Diagnostik:

Rektoskopie: ja

nein

Koloskopie: ja

nein

Zyklus der Chemotherapie:

Behandlungszeitraum:

a) **CT** ja

nein

- Befund
- Anzahl der Filiae
- Größe der Filiae:
- Betroffene(s) Segment(e)/ Lokalisation:

b) **MR** ja

nein

- Befund
- Anzahl der Filiae
- Größe der Filiae
- Betroffene(s) Segment(e)/ Lokalisation:

c) **Röntgen- Thorax:** ja

nein

- Befund

d) **PET** ja

nein

- Befund
- Anzahl der Filiae
- Größe der Filiae

Betroffene(s) Segment(e)

d) Labor:

- CEA
- CA 19- 9
- CA 72- 4
- BSG
- GOT
- GPT
- γ - GT
- LDH
- α - Fetoprotein
- Kreatinin
- Harnstoff
- alkalische Phosphatase
- Bilirubin (gesamt)
 - indirekt
 - direkt
- Albumin
- Cholesterin
- Triglyceride
- Glucose
- Gerinnung: PTT
 - Prothrombintest („Quick“)
- Blutbild: - Thrombos:
 - Erys
 - Leukos
 - Retikulos
 - HB
 - HK
 - MCV
 - MCH
 - MCHC

Hämocult:

Klinische Symptome:

- Allgemeinzustand: gut reduziert schlecht
- Ernährungszustand: kachektisch normal adipös
- Psyche: euphorisch depressiv empfindlich
 normal
- Schwäche: ja nein
- Wenn ja, wie oft:
- Schmerz ja nein
- Lokalisation:
- Stärke:
- Art:
- Haut: Blässe Zyanose Rötung
- Turgor: normal reduziert ödematös
- Ikterus: ja nein
- Schleimhaut: Blässe sonstiges:
 Pilzerkrankungen
- Sodbrennen ja nein
- Appetit: ja nein verändert
- wenn verändert, eher Zunahme Abnahme
- Übelkeit: ja nein
- Wenn ja, wie oft:
- Erbrechen: ja nein
- Wenn ja, wie oft:

Vegetativum

Stuhlgang

- Frequenz:
- Regelmäßigkeit: Obstipation Diarrhoe

andere Verdauungsstörungen oder Unverträglichkeiten:

Miktion Nykturie Pollakisurie Dysurie

Gewicht - Abnahme in den letzten 3 Monate:

- Zunahme in den letzten 3 Monaten:

Neigung zu blauen Flecken: ja

nein

Ascites: ja

nein

Haarausfall:

Pilzerkrankungen/ Infektion mit opportunistischen Erreger:

Alkoholkonsum:

Nikotin:

Sonstige Erkrankungen:

Sonstige Medikamenteneinnahme:

Sonstiges:

Befundbewertung (Zusammenfassung):

9 Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1.1:</u> Häufigkeitsverteilung des kolorektalen Karzinoms (aus: [2]).....	5
<u>Abbildung 1.2:</u> Überlebenszeit beim kolorektalen Karzinom, Abhängigkeit von der Dukes-Klassifikation (aus: [2]).....	12
<u>Abbildung 1.3:</u> Lebermetastasen, CT Kontrastscan. Bessere Darstellung der Metastasen nach Bolusinjektion (aus: [20]).....	15
<u>Abbildung 2.1:</u> ¹ H- MR- spektroskopisch ermittelte Peaks der Lebermetabolite bei einem gesunden Normalprobanden.....	35
<u>Abbildung 2.2:</u> Versuchsanordnung einer MR- Leberspektroskopie. Der Patient befindet sich in Rückenlage. Das gewünschte Voxel wird in der Leber entweder in das tumoröse (links) oder in das radiologisch unauffällige Gewebe positioniert.	36
<u>Abbildung 2.3:</u> Ansicht des Messaufbaus zur Quantifizierung mit Hilfe des externen Standards bzw. Phantoms bei der in vivo- Messung (aus: [63]).....	38
<u>Abbildung 3.1 a und 3.1 b:</u> ¹ H- MR- spektroskopisch sichtbare Resonanzen der Lebermetabolite bei Patient- Nr. 9 mit kolorektalem Karzinom und fortgeschrittener Lebermetastasierung (Relative Einheiten) im radiologisch tumorfreien (links) und im radiologisch metastatischen Gewebe (rechts) im Vergleich.	40
<u>Abbildung 3.2:</u> Verteilungsmuster der Resonanzen der mobilen Lipide (0.6 ppm) der Normalprobanden in Abhängigkeit vom Alter; RE: Relative Einheiten.....	41
<u>Abbildung 3.3:</u> Abhängigkeit der Resonanzen der mobilen Lipide bei 0.6 ppm vom Alter in der Gruppe der Normalprobanden; RE: Relative Einheiten	42
<u>Abbildung 3.4:</u> Korrelation der mobilen Lipidresonanzen bei 0.6 ppm mit dem Gewicht in der Gruppe der Normalprobanden; RE: Relative Einheiten	43
<u>Abbildung 3.5:</u> Korrelation des Alters auf die Glutaminresonanzen im radiologisch metastasenveränderten Leberanteil in der Patientengruppe vor Beginn der Chemotherapie; RE: Relative Einheiten	44
<u>Abbildung 3.6:</u> Einfluß des Geschlechts auf die Menge der Gesamtlipide im tumorösen Leberanteil in der Patientengruppe vor Beginn der Chemotherapie; RE: Relative Einheiten	45
<u>Abbildung 3.7:</u> Einfluss des Gewichts auf das Resonanzverhältnis der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden im tumorfreien Leberanteil in der Patientengruppe; RE: Relative Einheiten	47
<u>Abbildung 3.8:</u> Korrelation von LDH und den Resonanzen des Quotienten aus Glutamin und den beweglichen Lipiden bei 0.6 ppm im metastastatisch veränderten Leberanteil in der Patientengruppe; U/l: Units pro Liter; RE: Relative Einheiten	50

<u>Abbildung 3.9:</u> Menge der Phosphomonoester- Resonanzen bei 3.32 ppm in der Gruppe der Normalprobanden und im Vergleich zum tumorfreien und tumorösen Leberareal in der Patientengruppe; RE: Relative Einheiten	51
<u>Abbildung 3.10:</u> Menge der gesättigten zu den ungesättigten Lipidresonanzen in der Gruppe der Normalprobanden und im Vergleich zum tumorfreien und tumorösen Leberareal in der Patientengruppe; RE: Relative Einheiten	51
<u>Abbildung 3.11:</u> Menge der beweglichen Lipidresonanzen bei 0.6 ppm in der Gruppe in der Normalprobanden und im Vergleich zum tumorfreien und tumorösen Leberareal in der Patientengruppe; RE: Relative Einheiten	52
<u>Abbildung 3.12:</u> Vorkommen der Peaks der Resonanzen der Phosphomonoester bei 3.32 ppm in der Gruppe der Normalprobanden und der Patienten im tumorfreien und tumorösen Leberareal (Angabe in %)	53
<u>Abbildung 3.13 a und 3.13 b:</u> Patient Nr. 1: Verlauf der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden im tumorösen (linke Abbildung; 3.13 a) und im tumorfreien (rechte Abbildung; 3.13 b) Lebergewebe während der Chemotherapie; RE: Relative Einheiten	54
<u>Abbildung 3.13 c und 3.13 d:</u> Patientin Nr. 3: Verlauf der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden im tumorösen (linke Abbildung; 3.13 c) und im tumorfreien (rechte Abbildung; 3.13 d) Leberanteil während der Chemotherapie; RE: Relative Einheiten	55
<u>Abbildung 3.14 a und 3.14 b:</u> Patient Nr. 1: Verlauf der Phosphomonoester- Resonanzen bei 3.32 ppm im tumorösen (linke Abbildung; 3.14 a) und tumorfreien (rechte Abbildung; 3.14 b) Leberanteil während der Chemotherapie; RE: Relative Einheiten	55
<u>Abbildung 3.14 c und 3.14 d:</u> Patientin Nr. 3: Verlauf der Phosphomonoester- Resonanzen bei 3.32 ppm im tumorösen (linke Abbildung; 3.14 c) und im tumorfreien (rechte Abbildung; 3.14 d) Leberanteil während der Chemotherapie; RE: Relative Einheiten	56
<u>Abbildung 3.15:</u> Korrelation von GOT mit dem Verhältnis der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden im radiologisch metastatisch veränderten Leberanteil der Patienten unter Chemotherapie; U/ml: Units pro Milliliter; RE: Relative Einheiten	58
<u>Abbildung 3.16:</u> Korrelation der mobilen Lipidresonanzen bei 0.6 ppm mit LDH im radiologisch tumorfreien Leberanteil der Patienten unter Chemotherapie; U/l: Units pro Liter; RE: Relative Einheiten	59
<u>Abbildung 3.17:</u> Korrelation des Verhältnisses von Glutamin zu den mobilen Lipidresonanzen bei 0.6 ppm und LDH in dem radiologisch tumorfreien Leberanteil der Patienten unter Chemotherapie; U/l: Units pro Liter; RE: Relative Einheiten	59
<u>Abbildung 3.18:</u> Vergleich der Phosphomonoester- Resonanzen bei 3.32 ppm im metastatischen und tumorfreien Leberareal in der Regressionsphase; RE: Relative Einheiten	62
<u>Abbildung 3.19 a und 3.19 b:</u> Spektrum des Patienten Nr. 4 mit kolorektalem Karzinom und fortgeschrittener Lebermetastasierung unter Chemotherapie in der Regressionsphase im radiologisch	

tumorfreen (links) und im tumorösen (rechts) Lebergewebe im Vergleich.....	63
<u>Abbildung 3.20:</u> Vergleich des Resonanzverhältnisses der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden im metastatischen und tumorfreen Leberareal in der Progressionsphase; RE: Relative Einheiten.....	64
<u>Abbildung 3.21:</u> Spektrum des Patienten Nr. 3 (tumoröses Lebergewebe) mit kolorektalem Karzinom und fortgeschrittener Lebermetastasierung unter Chemotherapie in der Progressionsphase.....	64
<u>Abbildung 3.22:</u> Vergleich der Konzentrationen der Resonanzen von gesättigten zu ungesättigten Lipiden vor Chemotherapie und im Verlauf (Mann-Whitney-Test, $p = 0.027$). Bei einem Nichtansprechen auf die Therapie liegen im Vergleich zur Regression signifikant geringere Lipidkonzentrationen vor.....	67
<u>Abbildung 3.23:</u> Korrelation der Resonanzen der Gesamtlipide (Tumor) vor Beginn der Chemotherapie und unter Regression; RE: Relative Einheiten	67
<u>Abbildung 3.24 a und 3.24 b:</u> Änderung des Resonanzverhältnisses der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden ppm bezogen auf den Wert vor Beginn der Chemotherapie (= 100 %) im tumorösen Gewebe im Chemotherapieverlauf in Abhängigkeit vom CT-Befund (Abbildung rechts; 3.24 b: Mittelwert) (Angabe in %)	68
<u>Abbildung 3.25 a und 3.25 b:</u> Änderung des Resonanzverhältnisses der gesättigten zu den ungesättigten Lipiden bezogen auf den Wert vor Beginn der Chemotherapie (= 100 %) im tumorfreen Gewebe im Chemotherapieverlauf in Abhängigkeit vom CT-Befund (Abbildung rechts; 3.25 b: Mittelwert) (Angabe in %)	68
<u>Abbildung 3.26 a und 3.26 b:</u> Änderung der Phosphomonoester-Resonanzen bei 3.32 ppm bezogen auf den Wert vor Beginn der Chemotherapie (= 100 %) im tumorösen Gewebe im Chemotherapieverlauf in Abhängigkeit vom CT-Befund (Abbildung rechts; 3.26 b: Mittelwert) (Angabe in %)	69
<u>Abbildung 3.27 a und 3.27 b:</u> Änderung der Phosphomonoester-Resonanzen bei 3.32 ppm bezogen auf den Wert vor Beginn der Chemotherapie (= 100 %) im tumorfreen Gewebe im Chemotherapieverlauf in Abhängigkeit vom CT-Befund (Abbildung rechts; 3.26 b: Mittelwert) (Angabe in %)	69

10 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ANOVA	Analysis of Variance
AP	Alkalische Phosphatase
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutkörperseukungsgeschwindigkeit
Ca.	Carcinom
CA 19-9	Carboanhydrate Antigen 19-9 bzw. Cancer Antigen 19-9
CA 72-4	Carboanhydrate Antigen 72-4 bzw. Cancer Antigen 72-4
CEA	Carcino- embryonales Antigen
-CH ₃	Mobile Lipide (bei 0.6 ppm)
-(CH ₂) _n -	Ungesättigte Lipide (bei 2.1 ppm)
-CH=CH ₂ -	Gesättigte Lipide (bei 1.3 ppm)
CHESS	Chemical Shift Selective
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPT- 11	Irinotecan
CR	Complete Response
CSI	Chemical Shift Imaging
CT	Computer- Tomographie
CTAP	Computertomographie- Portographie
1, 2- DACH	1, 2- Diaminocyclohexan
DHC	Ductus hepatis communis
DNA	Desoxyribonucleinacid
EKG	Elektrokardiogramm

5- EU	5- Ethynyluracil
F	Fehlervarianz
¹⁹ F	Fluor
FA	Folinic Acid
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FF	Fat fraction
FLASH	Fast Low Angle Shot
FOV	Field of View
FS	Folinsäure
5- FU	5- Fluoruracil
Glyk/ Gluc	Glykogen/ Glucose
GPC	Glycerophosphoethanolcholin
GPE	Glycerophosphoethanolamin
GPT	Glutamat- Pyruvat- Transferase
GOT	Glutamat- Oxalacetat- Transferase
¹ H	Wasserstoff
HeCOG	Hellenic cooperative oncology group
HIV	Human immunodeficiency virus
HNPCC	Hereditäres non- polypöses colorectales Carcinom
Hz	Hertz
IOUS	Intraoperative ultrasound
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
Lig.	Ligamentum
Lip.	Lipide
MPS	Mononukleäres System

MR	Magnet- Resonanz
MRS	Magnet- Resonanz- Spektroskopie
MRT	Magnet- Resonanz- Tomographie
NAD	Nicotinamid- Adenin- Dinucleotid
NC	No Change
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
β - NTP	β - Nucleosid- 5' - Triphosphat
o. ä.	oder ähnliche(- s, - r)
^{31}P	Phosphor
PET	Positronen- Emissions- Tomographie
PD	Progressive Disease
PKC	Proteinkinase C
PR	Partial Response
PDE	Phosphodiester
PME	Phosphomonoester
ppm	parts per million
RE	Relative Einheiten
S/ N	Signal zu Rausch- Verhältnis
s. o.	siehe oben
s. u.	siehe unten
STEAM	Stimulated Aquisition Echo Mode
TE	Echozeit
TM	Mischzeit
TR	Relaxationszeit
u. a.	unter anderem

U/l	Units pro Liter
VLDL	Very low density lipoprotein
VOI	Volume of interest
WHO	World Health Organisation bzw. Weltgesundheitsorganisation
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. rer. nat. B. Pfeiderer für die intensive Betreuung des Themas und für ihr ständiges Interesse am Fortschritt dieser Arbeit. Ihr hohes Engagement, ihre ständigen Anregungen und ihre konstruktiven Verbesserungsvorschläge während der gesamten Promotionsdauer haben diese Arbeit erst ermöglicht und zur Fertigstellung gebracht.

Ich danke Herrn Univ.- Prof. Dr. med. N. Senninger, Herrn Prof. Dr. med. P. Preusser, Herrn Dr. med. J. Wehmeyer und Frau Dr. med. Bonmann für die interdisziplinäre Zusammenarbeit bei der Auswahl der Patienten, für die Einsicht in die Patientendaten und für die Auskünfte über den Chemotherapieverlauf der Patienten.

Außerdem danke ich Herrn PD Dr. med. M. Gaubitz für die spontane Zusage, die Rolle des Zweitberichterstatters meiner Dissertation zu übernehmen.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. med. W. Heindel und Prof. E. Rummeny aus dem Institut für Klinische Radiologie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Ich danke allen Patienten und Normalprobanden, die sich zur MR- spektroskopischen Untersuchung zur Verfügung gestellt und durch ihre Mithilfe wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt weiterhin meiner Familie und Hardy, die mich in dieser Zeit begleitet und mich nach Kräften unterstützt haben.

12 Lebenslauf

Name: Kutzer, Andrea Mechtild Elisabeth

Geburtsdatum: 29.12.1976

Geburtsort: Siegen

Anschrift: Lagesche Str. 25
33102 Paderborn

Familienstand: ledig

Eltern: Mechtild Kutzer, geb. Bachhuber
- Dipl. Oecotrophologin -

Jörg Kutzer
- Praktischer Arzt -

Schulbildung: 1983- 1987 Katholische Grundschule in Marienloh

1987- 1996 Reismann- Gymnasium, Paderborn

1996 Abschluss: Hochschulreife

Studium: Okt. 1996- Nov. 2002 Studium der Humanmedizin an der
Westfälischen Wilhelms- Universität
Münster

Okt. 1996- Aug. 1998 Vorklinischer Studienabschnitt an der
Westfälischen Wilhelms- Universität
Münster

Aug. 1998 Ärztliche Vorprüfung

	Okt. 1998- 2001	Klinischer Studienabschnitt an der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster
	Aug. 1999	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	Aug. 2001	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	Nov. 2002	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	Okt. 2001- Okt. 2002	Praktisches Jahr <ul style="list-style-type: none"> - Somerset Hospital, Kapstadt, Südafrika - Bruderholzspital, Basel, Schweiz - Universitätsklinikum Münster
Klinische Tätigkeit	Seit März 2003	ÄIP in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin des Evangelischen und Johanniter Klinikums Duisburg gGmbH