

Markus Wenke

Dr. sc. hum.

Messung absoluter Konzentrationen von niedermolekularen Metaboliten im Gehirn des Menschen mit der *In-vivo*-¹H-NMR-Spektroskopie

Geboren am 16.09.1968 in Münster/Westf.

Reifeprüfung am 16.06.1988 in Münster/Westf.

Studiengang der Fachrichtung Physik vom WS 1989 bis WS 1996

Vordiplom am 25.11.1991 an der Christian-Albrechts-Universität Kiel

Diplom am 20.12.1996 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. med. G. van Kaick

Mit der lokalisierten ¹H-NMR-Spektroskopie steht der medizinischen Diagnostik zusätzlich zur NMR-Bildgebung ein Instrument zur Verfügung, mit dem es möglich ist, nicht-invasiv metabolische Informationen aus dem Körperinneren zu gewinnen. Diese Untersuchungsmethode findet unter anderem Anwendung bei Hirntumoren, Prostata-Karzinomen, genetisch bedingten Stoffwechselstörungen und bei zerebralen Untersuchungen von Epilepsie-, Alzheimer- und AIDS-Patienten. Ein zentrales Problem der MRS ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien. Sowohl die Untersuchungsmethoden und -parameter als auch die Methoden zur Spektrenauswertung variieren. Eine Möglichkeit, diese Unterschiede zu eliminieren, wäre eine Untersuchung mit standardisierten Parametern, die aber bislang nicht validiert werden konnte. Ein anderer Ansatz, die Daten verschiedener Zentren vergleichbar und unabhängig von der Untersuchungsmethode zu machen, sind Quantifizierungsverfahren zur Bestimmung der Metaboliten-Konzentrationen.

In dieser Arbeit wurden an einem Ganzkörpertomographen MAGNETOM VISION[®] Plus (Fa. Siemens, Erlangen) mithilfe der Single-Voxel-¹H-NMR-Spektroskopie Untersuchungen des Gehirns gesunder Probanden und an Tumoren erkrankter Patienten durchgeführt. Ziel der Arbeit war der Vergleich von Verfahren zur Auswertung von NMR-Spektren sowie die Entwicklung und Anwendung eines präzisen Untersuchungsprotokolls zur Absolutquantifizierung von Hirnmetaboliten. In weiteren Untersuchungen wurden Quantifizierungsmethoden anderer Arbeitsgruppen angewandt. Die Ergebnisse wurden mit

dem eigenen Protokoll verglichen. Abschließend wurde ein klinischer Einsatz des entwickelten Protokolls evaluiert.

Ein kritischer Faktor bei spektroskopischen Anwendungen ist die Auswertung der Daten. Es wurden zwei Nachverarbeitungsmethoden miteinander verglichen, mit denen MRS-Daten ausgewertet wurden. Dies war zum einen ein Verfahren in der Zeitdomäne auf der Basis einer LPSVD-Routine und zum anderen eine Methode in der Frequenzdomäne, die vom Hersteller des Tomographen (LUISE, Fa. Siemens, Erlangen) geliefert wurde. Die Ergebnisse der Nachverarbeitungsroutinen unterschieden sich deutlich. Ein Vergleich mit Literaturdaten zeigte, dass die Abweichungen bei der LPSVD-Routine größer sind als die mit LUISE ermittelten Werte. Die Auswertung in der Zeitdomäne mit der LPSVD-Routine ist weitgehend automatisiert, liefert aber ungenaue Werte. Die Werte der LUISE-Routine sind aufgrund einer visuellen Kontrolle verlässlicher, dadurch aber auch zeitlich wesentlich aufwändiger zu bestimmen.

Zur Berechnung der Metaboliten-Konzentrationen sind in den letzten Jahren zahlreiche Publikationen erschienen. Die Methoden wurden allerdings vorwiegend an den jeweils beteiligten Zentren eingesetzt und fanden darüber hinaus keine breite Anwendung. In dieser Arbeit wurde ein Protokoll zur Absolutquantifizierung von Hirnmetaboliten entwickelt, das bei Untersuchungen von 24 gesunden Probanden und sechs Patienten mit Hirntumoren vor Therapie zum Einsatz kam. Das Protokoll umfasste die Messung von 26 Einzelspektren inklusive Lokalisationsbildgebung in einem klinisch vertretbaren Zeitrahmen. Aus den Spektren ließen sich die Relaxationszeiten der Metaboliten sowie die des Hirngewebswassers als interne Referenz bestimmen. Diese Werte wurden benutzt, um individuelle Metaboliten-Konzentrationen von N-Acetyl-Aspartat (NAA), (Phospho-) Kreatin ((P)Cr) und Cholin-enthaltender Substanzen (Cho) zu berechnen. Die errechneten Metaboliten-Konzentrationen der Probanden stimmten innerhalb ihrer Fehlergrenzen gut mit den Literaturwerten überein. Die bei den Patienten ermittelten Konzentrationen unterschieden sich signifikant von denen der Probanden. Die Metaboliten-Konzentrationen der untersuchten Probanden wurden hinsichtlich einer altersabhängigen Änderung untersucht. Eine Altersabhängigkeit der Konzentrationen von NAA, (P)Cr und Cho wurde nicht festgestellt.

Ein semiquantitatives Protokoll zur Berechnung der Metaboliten-Konzentrationen wurde in einer weiteren Probandenstudie untersucht. Relative Signal-Intensitäten wurden an einer Patientengruppe mit progressiven Hirntumoren nach einer Bestrahlung bestimmt. Die Datenmenge der nach diesen drei verschiedenen Methoden untersuchten Personen war ausreichend, um eine Bewertung der einzelnen Methoden vornehmen zu können. Die Ergebnisse der verschiedenen Quantifizierungsmethoden waren innerhalb ihrer Fehlergrenzen gleich, allerdings war auch die Streuung bei allen durchgeführten Untersuchungen groß.

Ein klinischer Einsatz der Absolutquantifizierung ist abhängig von der klinischen Fragestellung. Bei Hirntumoren ist ein Einsatz der absoluten Quantifizierung aufgrund der inhomogenen Gewebezusammensetzung nicht sinnvoll. Die Messung relativer Signal-Intensitäten zusätzlich zu den MRI-Untersuchungen liefert ausreichende Informationen. Bei diffusen Hirnerkrankungen, die MRI-unauffällig sind, kann eine Absolutquantifizierung wichtige Ergebnisse liefern. Der zeitliche Aufwand für die Messung und Nachverarbeitung der Daten ist bei einer Absolutquantifizierung allerdings sehr groß.

Die semiquantitative Bestimmung der Metaboliten-Konzentrationen liefert verlässliche Werte in wesentlich kürzerer Untersuchungszeit, ist allerdings aufgrund einiger Annahmen bezüglich der Parameter weniger exakt als die Absolutquantifizierung. Die Nachverarbeitung der Daten ist weniger zeitaufwändig als bei der Absolutquantifizierung, benötigt aber dennoch viel Zeit, sodass die Ergebnisse nicht direkt im Anschluss an die Untersuchung vorliegen.

Die Methode der Bestimmung der relativen Signal-Intensitäten benötigt am wenigsten Untersuchungszeit. Auch die Auswertung der Daten ist in kurzer Zeit möglich, sodass ein Untersuchungsergebnis unmittelbar nach der Untersuchung vorliegt. Eine klinische Anwendung bei einer umfangreichen Studie von Patienten mit Hirntumoren hat gezeigt, dass mit dieser Methode in Zusammenhang mit der MRI wesentliche Informationen über die Tumoren zu erhalten sind.