

Tanja Sawatzki

Dr. med.

## **Protonen-entkoppelte-<sup>31</sup>P-Magnetresonanzspektroskopie in vivo bei Patienten mit alkoholtoxischen Lebererkrankungen**

Geboren am 01.04.1977 in Birkenfeld

Reifeprüfung am 22.05.1996

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996/1997 bis SS 2003

Physikum am 07.09.1998 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 10.04.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. H. K. Seitz

Alkoholabhängigkeit und ihre Folgeerkrankungen sind in der westlichen Welt weit verbreitet. Üblicherweise wird in der klinischen Routine die Diagnose von Folgeschäden der Leber anhand von Laborergebnissen, Ultraschall und Biopsie gestellt, ohne dass ein Einblick in die tatsächlichen Stoffwechselfvorgänge möglich wäre.

Es wurden 13 Probanden (N) und 41 Patienten (NZ, Z), die überwiegend zum akuten Alkoholentzug im Krankenhaus waren, untersucht. Neben routinemäßigen Laboruntersuchungen und einer Abdomen-Sonographie unterzogen sich die Patienten einer Biopsie, anhand derer die histologische Einteilung in Steatose (n=3), reine Hepatitis (n=2), reine Fibrose (n=4), Fibrose mit Begleithepatitis (n=16) und Zirrhose (Z) (n=15, einmal mit Begleithepatitis) erfolgte. Aufgrund geringer Fallzahlen bei den präzirrhotischen Erkrankungen wurden diese zu Nicht-Zirrhotikern (NZ) zusammengefasst.

Die  $\{^1\text{H}\}$ -<sup>31</sup>P-MR-Spektroskopie wurde an einem 1,5-Tesla MR-System durchgeführt, wobei die Patienten in Rechtsseitenlage mit der Leber auf einer doppeltresonanten Oberflächenspule lagen. Es wurde immer das gleiche Messvolumen für die Auswertung

verwendet, welches möglichst bauchdeckenfern aber trotzdem nahe genug an der Spule liegen musste, um Kontaminationen durch andere Gewebe (z.B. Muskulatur) zu vermeiden, zum anderen aber eine gute Ausleuchtung zu gewährleisten. Die Untersuchungsdauer betrug insgesamt etwa eine Stunde. Ausgewertet wurden die Integrale der einzelnen Resonanzen mit einem für die Leberspektroskopie angelegten Protokoll des MR-Tomographen.

Aufgrund der hervorragenden spektralen Auflösung war es möglich, bei den Phosphomonoestern (PME) eine Auflösung der Resonanzen von Phosphocholin (PC) und Phosphoethanolamin (PE), bei den Phosphodiestern (PDE) von Glycerophosphocholin (GPC) und Glycerophosphoethanolamin (GPE), zu erreichen. Die einzelnen Resonanzen wurden in Relation zueinander gesetzt: PE/PC, GPE/GPC und PME/PDE. Als statistisches Verfahren wurde ein Student-t-Test verwendet.

Beim Vergleich der Gruppen ergab sich ein signifikant erhöhtes Verhältnis von PE/PC bei Zirrhotikern gegenüber Probanden (MW (Z) = 1,68 / (N) = 0,97 / p = 0,02) und ein signifikant erhöhtes Verhältnis bei Zirrhotikern gegenüber Nicht-Zirrhotikern (Mittelwert (MW) (NZ) = 1,18/ p = 0,05). GPE/GPC war bei Zirrhotikern versus Probanden (MW (Z) = 1,19 / (N) = 0,68 / p = 0,002) und bei Nicht-Zirrhotikern gegenüber Probanden (MW (NZ) = 0,97 / p = 0,02) signifikant erhöht. Das Verhältnis PME/PDE ergibt die höchsten Signifikanzen. Bei Zirrhotikern war PME/PDE gegenüber Probanden mit p = 0,002 (MW (Z) = 0,38 / (N) = 0,25) und Nicht-Zirrhotikern (MW (NZ) = 0,24) mit p = 0,0002 signifikant erhöht. Diese in-vivo-Untersuchung bestätigt erstmals bisher nur in-vitro ermittelte Ergebnisse, in denen die Phosphoethanolamin-Methyl-transferase bei Alkoholikern blockiert ist, somit der Stoffwechselweg von PE nach PC nicht stattfinden kann und PE akkumuliert.

Außerdem zeigte sich, dass das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen erniedrigt ist, was dafür spricht, dass in zirrhotischen Stadien Membranzerstörungen und Zelluntergang stattgefunden haben.

Mit der  $\{^1\text{H}\}$ - $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie ist es erstmals möglich, Stoffwechselveränderungen von phosphorhaltigen Metaboliten der Biomembranen der Leber nicht-invasiv in-vivo zu untersuchen. Es ist außerdem möglich, Patienten den verschiedenen Stadien der

Lebererkrankung zuzuordnen (präzirrhotisch-zirrhotisch). Hiermit steht ein Untersuchungsverfahren zur Verfügung, das die spezifischen Risiken einer Leberbiopsie umgehen könnte. Damit ist es möglich, eine Therapieverlaufskontrolle (bei Gabe von z.B. Phosphocholin) vorzunehmen und den Einfluss von Medikamenten auf den Stoffwechsel der Biomembrane zu untersuchen.