

Renato Dambe

Dr. med.

Diffusionsgewichtete MRT-Untersuchung bei Patienten mit Phenylketonurie

Geboren am 07.05.1977 in Neunkirchen/Saar

Staatsexamen am 18.11.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Frau Prof. Dr. rer. nat. S. Heiland

Ziel der Arbeit war, auf der Basis von Daten aus der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DWI) zu ermitteln, ob in repräsentativen Regionen der Anisotropieindex und die mittlere richtungsunabhängige Diffusion (Diffusion Trace) bei Patienten mit Phenylketonurie von den Werten von Probanden abweicht. Da die Patienten zusätzlich zu den MR-Untersuchungen in eine größere Studie eingebunden waren, lagen von ihnen auch die klinischen Daten von neuropädiatrischer Seite vor. Neben dem aktuellen Phenylalaninspiegel und dem Phenylalaninspiegel der ersten 12 Jahre wurden von den Patienten klinisch-neurologische Daten und Daten aus psychometrischen Tests erhoben; die klinischen Untersuchungen wurden dabei zeitnah zu den neuroradiologischen Untersuchungen durchgeführt. Die neuroradiologischen Untersuchungen beinhalteten neben dem DWI auch noch T2-gewichtete Bilder zur Beurteilung mikromorphologischer Veränderungen.

In Voruntersuchungen sollten zunächst aus dem umfangreichen Datenspektrum diejenigen Parameter herausgefiltert werden, die zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse liefern. Es hat sich gezeigt, dass die Pyramidenbahn, das Centrum semiovale und das okzipitale Marklager die zuverlässigsten Ergebnisse liefern. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Hinzunahme der nicht-diagonalen Diffusionsrichtungen bei der hier dargestellten Anwendung keine Vorteile in Hinblick auf die Reproduzierbarkeit bringt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Fasern der weißen Hirnsubstanz in den untersuchten Regionen bereits senkrecht oder parallel zur Richtung der Gradienten stehen, sodass eine Korrektur mit Hilfe der nicht-diagonalen Diffusionsrichtungen keine genaueren Ergebnisse liefern, sondern im Gegensatz dazu durch erhöhten Rechenaufwand und vermehrte Artefaktanfälligkeit zu Einbußen der Qualität der Daten führt. Allerdings gilt dieses Ergebnis nur für die erwähnten Regionen und

für den Fall, dass die Schichtrichtung bei allen untersuchten Personen anhand anatomischer Landmarken (ca-cp-Linie) ausgerichtet wird.

Besonders hilfreich erwies sich bei der Auswertung der Daten die farbcodierte Darstellung der Anisotropie-Map. Hierbei wurden diese Strukturen je nach Raumrichtung in einer der Grundfarben dargestellt, wobei die Intensität des Farbwerts von der Stärke der Anisotropie abhängt. Dadurch vereinfachten sich das Auffinden von Faserbündeln und das Zuordnen der jeweiligen Faserrichtung.

Bei den Untersuchungen der magnetresonanztomographischen Parameter *Anisotropieindex* und *Trace* zeigte sich, dass der Parameter *Trace* eher ein Marker des akuten Krankheitsgeschehen ist, wogegen der Anisotropieindex als ein Marker für kumulierte Langzeitveränderungen bei der Phenylketonurie angesehen werden kann. Dies entnehmen wir der Tatsache, dass der Anisotropieindex vor allem mit dem Phenylalaninwert der ersten 12 Jahre korrelierte, der *Trace* hingegen mit dem aktuellen Phenylalaninwert.

Beim Vergleich zwischen Phenylketonurie-Patienten und gesunden Probanden zeigte sich bei unseren Untersuchungen, dass die Patienten einen deutlich niedrigeren *Trace* in den von uns untersuchten Regionen aufwiesen als die Probanden. Beim Anisotropieindex ließ sich kein Unterschied zwischen Gesunden und Phenylketonurie-Patienten nachweisen.

Der T2-Score zeigte sich in unseren Untersuchungen als unzuverlässiger Marker zur Bewertung von Schäden der Phenylketonurie, da es keine aussagekräftigen Signifikanzen zwischen dem Score und den klinischen Parametern gab. Außerdem ist Bewertung vom Untersucher abhängig und die Abstufung relativ grob. Es bleibt jedoch anzumerken, dass für unsere Versuche keine quantitative Bestimmung der T2-Werte vorgenommen wurde sondern lediglich eine qualitative Bewertung von T2-gewichteten Bildern durchgeführt wurde.

Als Fazit unserer Untersuchungen bleibt festzuhalten, dass *Anisotropieindex* und *Trace* zwei verschiedene pathophysiologische Aspekte der Phenylketonurie beschreiben. Der *Trace* kann als Marker für das akute Krankheitsgeschehen eher Aussagen über die Zellschwellung machen, die durch die toxische Wirkung des Phenylalanins hervorgerufen wird. Im Gegensatz dazu beschreibt der Anisotropieindex als Langzeitparameter eher Faserumbauvorgänge, die aufgrund von langjähriger Schädigung durch Phenylalanin bzw. Entwicklungsstörung entstanden sind. Daher können beide Parameter wichtige Informationen zur Beurteilung von Patienten mit Phenylketonurie liefern.

Eine Verbesserung der Sequenztechnik und der verwendeten MR-Hardware, vor allem die Verwendung von Hochfeld-MR-Tomographen, verspricht eine weitere Verbesserung der Aussagekraft solcher Diffusionsmessungen.