

Ulf Christoph Neuberger

Dr. med.

Darstellung von 2-Hydroxyglutarat mittels ¹H- Magnetresonanztomographie bei 9.4T

Fach/Einrichtung: Neurologie

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Sabine Heiland

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der Entwicklung und Anwendung von neuen Methoden der spektroskopischen NMR-Bildgebung zur Darstellung von 2-Hydroxyglutarat in Lösungs- und Zellphantomen bei 9.4 T. Die gewonnenen Erkenntnisse sollten als Grundlagen für den nicht-invasiven Nachweis einer, mit dem Vorliegen von 2-Hydroxyglutarat assoziierten, IDH-Mutation in Hirntumoren dienen. Dabei wurden zwei Ansätze verfolgt, um 2-HG trotz spektraler Überlagerung durch andere Metaboliten zu messen: Die Verwendung einer Linearkombination bei der Auswertung von PRESS-Spektren und die spektrale Editierung mittels einer MEGA-PRESS-Sequenz.

Für die erste Methode wurden Parameter der Spektroskopiesequenz PRESS mit Hilfe von quantenmechanischen Simulationen optimiert und ein passendes Basisset zur Analyse der Spektren mit dem Programm LCMModel kompiliert. Die Methode wurde sowohl an Lösungsphantomen, welche neben 2-HG in einer Konzentrationsreihe noch die Metaboliten Creatin und N-acetylaspartat zur Überlagerung der 2-HG-Peaks enthielten, als auch an Gliomzelllinien, welche durch IDH-Mutation 2-HG exprimieren, überprüft. Es stellte sich heraus, dass die optimierte Sequenz den Nachweis von 2-HG ermöglichte. Der Metabolit konnte im Lösungsphantom trotz Überlagerung bis zu einer Grenze von 5 mM/L innerhalb des tolerierbaren Fehlers gemessen werden. Es kam dabei durch eine inkomplette Erkennung des 2-HG-Peaks zu einer systematischen Unterschätzung der Konzentration von 2-HG. Die Untersuchung der Tumorzelllinien mit IDH-Mutation lieferte relative Konzentrationen von 2-HG, welche den Erwartungen hinsichtlich der jeweiligen 2-HG-Expression der Zelllinien entsprachen.

Im zweiten Schritt wurde ein spezifischerer Ansatz zur Darstellung von 2-HG durch spektrale Editierung verfolgt. Dazu erstellten wir eine neue Sequenz auf Basis der

PRESS-Sequenz. Diese wurde so optimiert und justiert, dass sie die chemischen Eigenschaften des Metaboliten ausnutzen konnte, und eine gefilterte Darstellung von 2-HG durch J-Differenz-Editierung trotz Überlagerung durch Cr und NAA im Lösungsphantom ermöglichte. Durch die Bestimmung der T₂-Zeiten von Wasser und 2-HG und der Berechnung eines Editierungsfaktors war eine präzise Quantifizierung von 2-HG bei 20 mM sowie 10 mM bei alleiniger Kenntnis des gefilterten Differenzspektrums und Anwendung einer Quantifizierungsformel möglich.

Beide Methoden zeigten sich als praktikable Verfahren, weisen jedoch spezifische Besonderheiten auf, welche es zu berücksichtigen gilt.

Die Detektion und Quantifizierung von 2-HG durch lineare Kombination ist zwar einfacher im klinischen Alltag anwendbar, da die Sequenzen an den MR-Scannern verfügbar sind und die Messzeit derjenigen einer gewöhnlichen Einzelvoxelspektroskopie entspricht. Allerdings weist diese Methode eine nur mäßige Spezifität auf. Bei Gliom-Patienten wurde bei Anwendung dieses Verfahrens mit einem 3T Scanner eine falsch-positiv-Rate von 22% beobachtet. Diese ist maßgeblich abhängig von der Konzentration von 2-HG und dürfte bei Konzentrationen unter 5 mMol/L höher ausfallen.

J-Differenz-Spektroskopie dagegen ermöglicht einen spezifischen Nachweis von 2-HG sowie dessen präzisere Quantifizierung. Nachteil dieser Technik ist allerdings, dass die für die spektrale Editierung benötigten Sequenzen an klinischen Scannern nicht standardmäßig verfügbar sind, was insbesondere die Anwendung in Multicenter-Studien und in der Routineversorgung außerhalb von Studien unmöglich macht. Weiterhin muss wegen der zusätzlichen Messung im Vergleich zur standardmäßigen Einzelvoxelspektroskopie mindestens die doppelte Messzeit eingeplant werden. Dadurch werden die Ergebnisse wiederum empfänglicher für Bewegungsartefakte und Hardwareinstabilitäten.

Beide Techniken sind als Spezialverfahren der Einzelvoxelspektroskopie mit den grundsätzlichen Problemen der Einzelvoxelspektroskopie behaftet. Insbesondere ist das quantitative Ergebnis der Spektroskopie von der Platzierung des Voxels innerhalb des Tumors abhängig. Die Voxelpositionierung gestaltet sich allerdings bei heterogenen Tumoren, aufgrund der komprimierten Gestaltung des Neurocraniums und eventuell stattgehabten Therapien oder invasiver Diagnostik schwierig. Eine Lösung des Problems bestünde in der Anwendung von Multi-Voxel-Techniken (Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging, Chemical Shift Imaging). Mit diesen

wäre innerhalb einer Messung sowohl ein Vergleich von Tumor und gesunder Hirnsubstanz, als auch eine genauere Differenzierung des Tumoreals möglich, allerdings zu dem Preis einer deutlich verlängerten Messzeit.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit, welcher bei hoher Feldstärke und unter experimentellen Bedingungen gewonnen wurden, sollen dazu genutzt werden, einen zeiteffizienten und präzisen Nachweis des Tumormarkers 2-HG im klinischen Setting zu ermöglichen.