

**Aus dem Zentrum für Neurologie der Universität Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative
Erkrankungen**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. T. Gasser

**Ermittlung CSI-spektroskopischer Normwerte
der Basalganglien und des Thalamus**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

**Anna Wolpert
aus
Böblingen**

2009

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Frau Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. U. Klose

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

<u>1. Einleitung</u>	6
<u>2. Grundlagen</u>	9
2.1. Neuroanatomische Grundlagen.....	9
2.1.1. Thalamus.....	9
2.1.2. Striatum.....	10
2.1.3. Zusammenwirken der Basalganglien.....	11
2.1.4. Balken.....	12
2.2. Grundlagen der Kernspinresonanz.....	13
2.3. Grundlagen der MR-Spektroskopie.....	15
2.3.1. Magnetfeldstärke.....	16
2.3.2. Entstehung der Spektren.....	16
2.3.3. Anwendbare Atomkerne.....	18
2.3.4. Metaboliten der 1H-MRS.....	20
2.3.5. Einfluss von Alter und Geschlecht.....	23
2.3.6. Kurze vs. lange Echozeiten.....	26
2.4. Spektroskopische Verfahren.....	28
2.4.1. Single-Voxel-Spektroskopie.....	28
2.4.2. Chemical Shift Imaging (CSI).....	28
2.5. Anwendungsmöglichkeiten im Gehirn.....	30
2.5.1. Hepatische Enzephalopathie.....	30
2.5.2. Multiple Sklerose.....	32
2.5.3. Hirntumoren.....	33
2.5.4. Demenzielle Erkrankungen.....	35
2.5.5. Morbus Parkinson.....	36
<u>3. Material und Methodik</u>	38
3.1. Probanden.....	38
3.2. Untersuchung.....	38
3.3. Auswertung.....	40

<u>4. Ergebnisse</u>	42
4.1. Parameterbilder.....	42
4.2. Auswertbarkeit der Spektren.....	44
4.2.1. Anteil an nicht auswertbaren Metaboliten.....	44
4.2.2. Anteil an vollständig auswertbaren Spektren.....	45
4.2.3. Anteil an vollständig auswertbaren Spektren mit Ver- nachlässigung des Glutamat- und Glutamin-Signals...	46
4.2.4. Anteil des Glutamat- und Glutamin-Signals an der Streuung.....	47
4.3. Ergebnisse in verschiedenen Hirnregionen.....	48
4.3.1. Thalamus.....	48
4.3.1.1. Intraregionale Stabilität.....	52
4.3.2. Nucleus caudatus.....	55
4.3.2.1. Intraregionale Stabilität.....	58
4.3.3. Putamen.....	61
4.3.4. Balken.....	64
4.3.5. Interregionaler Vergleich.....	67
4.4. Verteilung nach Alter.....	68
4.4.1. Altersgruppenverteilung NAA+NAAG / Cr-Ratios.....	69
4.4.2. Altersgruppenverteilung GPC/Cr-Ratios.....	69
4.4.3. Altersgruppenverteilung ml/Cr-Ratios.....	70
4.4.4. Altersgruppenverteilung Glu+Gln / Cr-Ratios.....	71
 <u>5. Diskussion</u>	 72
5.1. Vergleich mit anderen Publikationen.....	72
5.1.1. Thalamus.....	72
5.1.2. Nucleus caudatus.....	73
5.1.3. Putamen.....	73
5.1.4. Balken.....	74
5.2. Anwendungsbeschränkungen und –grenzen.....	75
5.3. Spezielle Möglichkeiten und Schwierigkeiten der einzelnen Regionen.....	79

5.3.1. Thalamus.....	79
5.3.2. Nucleus caudatus.....	79
5.3.3. Putamen.....	80
5.3.4. Balken.....	80
<u>6. Zusammenfassung.....</u>	<u>81</u>
Literaturverzeichnis.....	83
Abkürzungen.....	95
Abbildungsverzeichnis.....	96
Tabellenverzeichnis.....	98
Danksagung.....	100

1. Einleitung

Die Magnetresonanzspektroskopie ermöglicht als einziges diagnostisches Verfahren, Stoffwechselfvorgänge und Metabolitenprofile am lebenden Menschen nichtinvasiv quantitativ darstellen zu können. So wird den Untersuchern die Möglichkeit gegeben, eine spektroskopische „Biopsie“ des lebendigen und stoffwechselaktiven Gewebes zu erhalten. Prinzipiell kann die Magnetresonanzspektroskopie für diagnostische Fragestellungen aller Körperregionen verwendet werden. Für Untersuchungen des Gehirns bietet das Verfahren vor allem aufgrund der Homogenität der Untersuchungsregion besonders gute Voraussetzungen, sodass es dort häufig experimentell und diagnostisch eingesetzt wird.

Während die Magnetresonanztomographie schon lange für den medizinischen Alltag unverzichtbar geworden ist, stand die Spektroskopie lange vor technischen Schwierigkeiten und ist noch immer auf dem Weg, sich einen festen Platz in der medizinischen Standarddiagnostik zu sichern. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass sich das Interesse an spektroskopischen Auswertungen durch seine potenzielle Aussagekraft, besonders bei diffusen zerebralen Pathologien, weiter erhöht.

Die Entwicklung des Chemical Shift Imaging (CSI) als spezielles Verfahren der Magnetresonanzspektroskopie brachte weitere diagnostische Möglichkeiten mit sich, vor allem die exaktere volumenselektive Untersuchung kleinerer Regionen durch die Minimierung der Voxelgröße.

Bisher wurden mit Hilfe der CSI-Spektroskopie hauptsächlich einzelne zerebrale Pathologien untersucht, eine systematische Erarbeitung von Normwerten Gesunder wurde bis dato nicht beschrieben.

Die Region der Basalganglien und des Thalamus sind aufgrund ihrer komplexen funktionellen Verknüpfungen stets im Blickpunkt medizinischen Interesses. Einige spektroskopische Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Vergleich zwischen gesunden Probanden und Patienten mit

pathologischen zerebralen Veränderungen, allerdings meist mit einer geringen Anzahl gesunder Probanden oder ohne einheitliches methodisches Vorgehen. Ein Vergleich verschiedener Untersuchungsergebnisse von gesunden Kontrollpersonen ist im Fall von Unterschieden der Parameter Voxelgröße und -position, Echozeit, Magnetfeldstärke etc. nur mit Einschränkungen möglich. Es gibt wenige MR-spektroskopische Untersuchungen der Basalganglien und des Thalamus, bei welchen die Methode des Chemical Shift Imaging verwendet wurde. Horská et al. untersuchten 2002 CSI-spektroskopisch die Basalganglien und den Thalamus von 15 gesunden Probanden im Alter zwischen drei und 19 Jahren, um eine Altersabhängigkeit der Metabolitenverhältnisse nachzuweisen. Es entstand in diesem Zusammenhang eine Normwerttabelle, diese enthält allerdings die aus der gesamten Altersgruppe gemittelten Ergebnisse. Da sich in der Untersuchung unter anderem zeigte, dass sich bestimmte Signalintensitätsverhältnisse im Lauf des Alterungsprozesses, vor allem während der Jugend, verändern, besitzen diese Normwerte nur eingeschränkte Gültigkeit.

Marshall et al. untersuchten 2002 die Reproduzierbarkeit CSI-spektroskopischer Werte der Basalganglien anhand von 15 gesunden Probanden. Es resultierten Variationskoeffizienten zwischen 10 und 30 % der ermittelten Werte, wobei die interindividuellen Differenzen größer waren als die intraindividuellen, welche durch direkt aufeinander folgende Untersuchungen derselben Probanden getestet wurde.

Bereits 2001 untersuchten Wiedermann et al. mit sehr kurzen Echozeiten (25 ms) 10 gesunde Probanden mit dem CSI-Verfahren. Allerdings wurden keine subkortikalen Regionen in die Untersuchung mit eingeschlossen. Es wurden Metabolitenverhältnisse zwischen kortikaler grauer und weißer Substanz miteinander verglichen mit dem Ergebnis, dass zwischen den Auswertungsregionen im Frontal- und Parietalkortex signifikante Unterschiede existieren, zwischen rechter und linker Hemisphäre jedoch nicht.

Was bisher nicht untersucht wurde ist, in welchen Bereichen auf Basalganglienebene Spektren in verwertbarer Qualität zu identifizieren sind und wo es möglicherweise durch lokale Störfaktoren Verzerrungen gibt, die eine Interpretation der dort ermittelten Spektren ausschließt.

Diese Arbeit soll Normwerte von gesunden Probanden im Bereich der Basalganglien und des Thalamus mit Hilfe der CSI-Spektroskopie aufzeigen, welche unter Verwendung des Programms LCModel ausgewertet wurden. Dabei wurden kurze Echozeiten (30 ms) und Voxel mit einer Kantenlänge von 1 cm verwendet.

Ein weiteres Ziel der Arbeit ist es, erstmals diejenigen Regionen innerhalb der Basalganglien zu ermitteln, in welchen qualitativ hochwertige Spektren zu erwarten sind. Als Folge dessen ist ein optimierter Vergleich von fraglich pathologischen Spektren mit dem hier vorgestellten Referenzdatensatz denkbar.

Trotz der unterschiedlichen spektroskopischen Methoden, die in bisherigen Untersuchungen angewendet wurden, werden deren Ergebnisse mit den in dieser Arbeit erhobenen verglichen werden, um die neuen Daten mit den schon vorhandenen im Zusammenhang zu sehen und um die Streuung der Werte beurteilen zu können.

2. Grundlagen

2.1. Neuroanatomische Grundlagen

Die Basalganglien sind paarig angelegte Kerngebiete, die sich unter der Großhirnrinde befinden und eine entscheidende Rolle für die Steuerung motorischer, affektiver und kognitiver Abläufe im Gehirn spielen.

Üblicherweise werden zu den Basalganglien folgende Strukturen des Großhirns gezählt:

- *Striatum*, bestehend aus Ncl. caudatus und Putamen
- *Pallidum*

Funktionell werden meist noch als dazugehörig angeführt:

- *Ncl. subthalamicus*
- *Substantia nigra*

Der Thalamus ist in vielfältiger Weise mit den Basalganglien verbunden, zählt aber aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen zu den Strukturen des Zwischenhirns (Diencephalon). Im Folgenden werden lediglich diejenigen Strukturen mit ihren möglichen pathologischen Veränderungen näher erläutert, welche im Rahmen der vorliegenden Arbeit spektroskopisch ausgewertet wurden.

2.1.1. Thalamus

Der Thalamus grenzt an den dritten Ventrikel und die Capsula interna. Er ist aus vielen Einzelkernen zusammengesetzt, vereinfacht kann man spezifische (Pallio-) und unspezifische (Trunco-) Thalamuskern unterscheiden.

Der Thalamus gilt aufgrund seiner zahlreichen neuronalen Verbindungen als eine der komplexesten und zentralsten Strukturen im Zentralnervensystem (ZNS).

Alle sensiblen und sensorischen Afferenzen aus der kontralateralen Körperhälfte (mit Ausnahme der Geruchswahrnehmungen) werden hier umgeschaltet und nach Integrationsvorgängen zur Großhirnrinde weitergeleitet.

Die Efferenzen richten sich an Seh- und Hörrinde, motorischen und sensiblen Kortex und an Assoziationsareale.

Von entscheidender Bedeutung ist die Integration von basalganglionärer und zerebellärer Information für die Ausführung von Bewegungsimpulsen.

Bei Funktionsausfällen des Thalamus, typischerweise durch hypertensive Blutungen verursacht, beobachtet man ein sog. „Thalamussyndrom“, welches durch vielfältige Störungen, in der Regel auf der kontralateralen Körperhälfte, gekennzeichnet ist. Je nachdem, welche Anteile geschädigt werden, resultieren unterschiedliche Funktionsausfälle:

- *Hemiparese* (durch fehlende Aktivierung des Motorkortex)
- *Ataxie* (durch fehlende Weiterleitung der Kleinhirn-Impulse)
- *Bewegungsunruhe* (durch gestörte Vernetzung mit den Basalganglien)
- *Sensibilitätsausfälle* (durch fehlende Aktivierung des sensorischen Kortex)
- *Hemianopsie* (durch fehlende Gesichtsfeldprojektion)
- *Schmerzen* (durch falsche Weiterleitung an den sensorischen Kortex)
- *Bewusstseinsstörung* (durch Ausfall der unspezifischen Thalamuskern)

Thalamische Kerne bestehen aus Projektions- und Interneuronen. Das Verhältnis beider Zellarten beträgt ca. 5:1. An den Synapsen der Projektionsneurone wird der exzitatorische (erregende) Transmitter Glutamat ausgeschüttet, an den Interneuronen der inhibitorische (hemmende) Transmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA).

2.1.2. Striatum (Ncl. caudatus u. Putamen)

Die beiden Anteile des Striatums werden durch die Entwicklung des Fasersystems der Capsula interna während der Embryonalzeit voneinander getrennt. Sie bilden funktionell dennoch eine enge Einheit als zentrale Schaltstelle innerhalb der Basalganglien. Die wichtigste Aufgabe des Striatums ist die hemmende Modulation motorischer Impulse. Afferenzen stammen aus dem Kortex, aus der Substantia nigra und aus dem Thalamus. Die größte

klinische Relevanz besitzt der hemmende Einfluss der Substantia nigra auf das Striatum.

Efferente, GABAerge und somit inhibitorische Bahnen verlaufen zum Pallidum und zur Substantia nigra.

Zwei wichtige Krankheitsbilder sind auf Störungen der Übertragung im Striatum zurückzuführen:

- *Parkinsonsyndrome*, die vereinfachend als „sekundäre Überfunktion“ des Striatums zu verstehen sind, da durch Dopaminmangel der inhibitorische Einfluss der Substantia nigra fehlt und sich somit die hemmende Wirkung des Striatums auf den Thalamus entfalten kann. Als Folge dessen beobachtet man bei Parkinsonsyndromen die typischen Symptome Rigor und Akinese.
- *Hyperkinetische Syndrome* wie Chorea Huntington, bei welcher striatale Zellen untergehen. Dabei resultiert durch den Ausfall der Bewegungshemmung eine unwillkürliche Bewegungsstörung.

Es gibt im Striatum Projektionsneurone, welche als Neurotransmitter GABA, Substanz P oder Enkephalin enthalten. Des Weiteren gibt es acetylcholinerge Interneurone.

2.1.3. Zusammenwirken der Basalganglien

Die Basalganglien ermöglichen in ihrer aufeinander abgestimmten Funktion eine komplexe Bewegungskoordination, die hauptsächlich Ausmaß, Richtung, Kraft und Geschwindigkeit einer Bewegung beeinflusst. Im limbischen System entsteht zunächst der Antrieb, eine Bewegung auszuführen. Von dort aus wird der motorische Assoziationskortex aktiviert. Vereinfachend ausgedrückt geht die Bewegungsplanung von dort aus drei getrennte Wege: Zum einen vom prämotorischen Kortex in Richtung Rückenmark, des weiteren vom Kortex über das Kleinhirn zum Thalamus und schließlich von den Basalganglien zum Thalamus. Nach diesen Feinabstimmungen gelangt der modulierte

Nervenfasern, die von Myelinscheiden umfasst sind. Nervenzellkörper, die die Kerngebiete grauer Substanz ausmachen, sind nicht enthalten.

Der Balken besteht aus drei Anteilen, von welchen der hintere Abschnitt, das Splenium, untersucht wurde. Der Balken spielt mit seinen Kommissurenfasern eine zentrale Rolle als Verbindungselement zwischen den Großhirnhemisphären. So werden die Integration von rechtem und linkem Gesichtsfeld und die Trennung der verbalen und nonverbalen Hemisphäre ermöglicht (Trepel 1999).

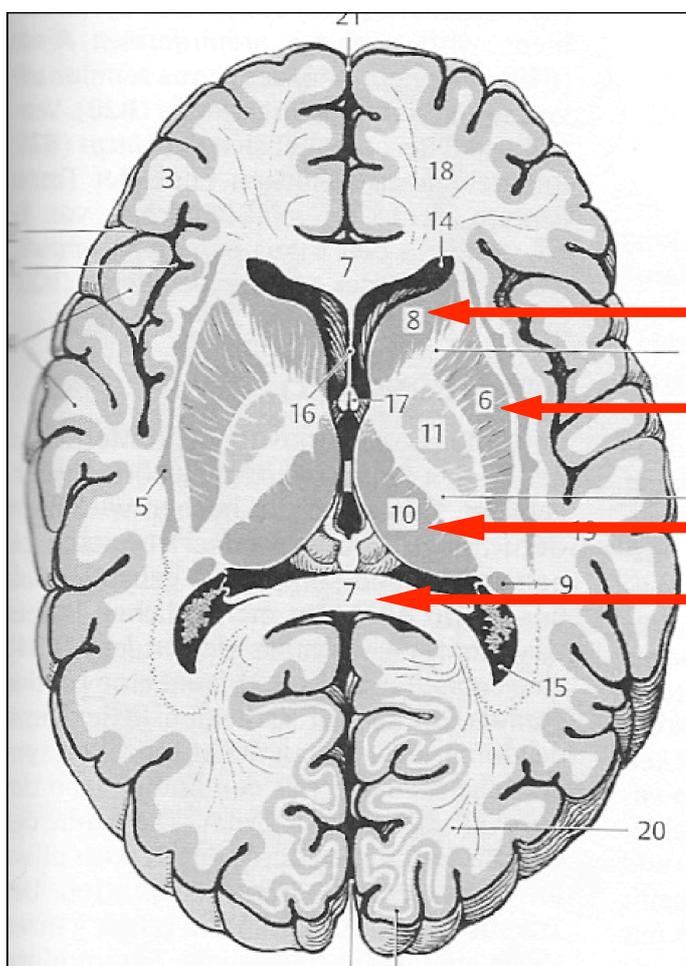


Abbildung 2

Axiales Hirnschnittbild; die Schnittebene entspricht in etwa der in den Untersuchungen verwendeten Höhe.

8 = Kopf des Ncl. caudatus

6 = Putamen

10 = Thalamus

7 = Balken

Aus: Kahle (2005).

2.2 Grundlagen der Kernspinresonanz

Wenn sich Materie in einem äußeren Magnetfeld befindet, tritt nach einer geeigneten Anregung der so genannte Kernresonanzeffekt auf. Dies bedeutet, dass eine messbare Magnetisierung durch das magnetische Moment und den

Spin der Atomkerne entsteht. Diese Magnetisierung bewegt sich kreiselförmig in einem äußeren Magnetfeld, sobald sie aus dem Gleichgewicht gebracht wird. Durch diese Kreiselbewegung (Präzession) werden elektromagnetische Wellen einer bestimmten, charakteristischen Frequenz (Resonanzfrequenz) ausgesendet. Die jeweiligen Atomkerne verändern sich dabei nicht und werden nicht instabil. Die Energie der Strahlung, die für die Magnetresonanztomographie und –spektroskopie benutzt wird, ist verglichen mit der Röntgenstrahlung niedrig und für den Organismus ungefährlich. Ein Nachteil ist allerdings, dass die Signale entsprechend schwach sind und die Sensitivität niedrig ist.

Das gyromagnetische Verhältnis γ beschreibt den Zusammenhang zwischen der Resonanzfrequenz und der Stärke des äußeren Magnetfeldes. Das heißt, die Frequenz, mit welcher das untersuchte Gewebe sendet und empfängt, kann verändert werden, indem die Magnetfeldstärke verändert wird. Damit wird ermöglicht, dass mittels Spektroskopie die chemische Umgebung und mittels Bildgebung die räumliche Anordnung von Materie gemessen werden kann.

Es sind folglich die Magnetfeldstärke, die chemischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes und die Magnetwellenfrequenz die drei Parameter, die sich gegenseitig beeinflussen und für qualitative Untersuchungsergebnisse entscheidend sind.

Die Relaxationszeiten T1 und T2 beschreiben das zeitliche Verhalten der Magnetisierung. Sie sind abhängig vom untersuchten Gewebe und der chemischen Umgebung. Aus ihnen ergeben sich unterschiedliche Möglichkeiten, in der Bildgebung Kontraste zu erzeugen. T1 bezeichnet die longitudinale Relaxationszeit und gibt an, wie schnell die Ruhemagnetisierung nach einer Messung wieder erreicht wird. T2 steht für transversale Relaxationszeit und beschreibt, wie lange nach einer Anregung noch ein Signal messbar ist.

Das MRT-Gerät setzt sich aus Magnet, Gradientenspulen, Sende- und Empfangsspulen und Rechnern zur Datenverarbeitung und Bildberechnung zusammen.

2.3. Grundlagen der MR-Spektroskopie

Der Magnetresonanztomographie und der ¹H-Magnetresonanzspektroskopie liegt die Erfassung und Verarbeitung von Protonensignalen zugrunde. Ermöglicht wird dies durch die magnetischen Kerneigenschaften unter Verwendung von Radiofrequenzen in starken Magnetfeldern.

Im Gegensatz zur Magnetresonanztomographie nutzt die Magnetresonanzspektroskopie nicht das Protonensignal des Wassermoleküls, sondern verwendet das deutlich schwächere Signal von Protonen, die an Metaboliten des Gewebestoffwechsels gebunden sind.

Diese Signale können identifiziert und zur medizinischen Diagnostik verwendet werden, seit bekannt ist, dass Kerne je nach ihren chemischen Bindungen unterschiedliche Resonanzfrequenzen besitzen und diese messbar gemacht werden können (Dickinson 1950). Dieses Phänomen bezeichnet man als Chemische Verschiebung, welches die Voraussetzung für die Single-Voxel-Spektroskopie (SVS) und für das Chemical Shift Imaging (CSI) ist. Durch diese Messungen können auf die Molekülstruktur und somit auf Gewebeverhältnisse Rückschlüsse gezogen werden.

Der zugrunde liegende methodische Unterschied zur MR-Tomographie liegt in der Erhöhung der spektralen Auflösung und der Erweiterung des beobachteten Frequenzbereichs, sodass weitere Atomkernsorten außer Wasserstoff erfasst werden können.

Voraussetzung für eine gute Qualität der Untersuchungsergebnisse ist eine hohe Homogenität des Grundmagnetfeldes der untersuchten Körperregion, damit davon ausgegangen werden kann, dass Magnetfeldänderungen nur durch Unterschiede in der Gewebebeschaffenheit und nicht von außen verursacht sind.

Im Gehirn erhält man geringe lokale Magnetfeldinhomogenitäten, da das Gewebe relativ homogen ist und nahe am Isozentrum des Magneten liegt.

Um die Signale der gewünschten Metaboliten differenzieren zu können, ist außerdem die Unterdrückung der Wasserresonanz erforderlich (Reiser 2002). Ansonsten wären die vergleichsweise schwachen Konzentrationen der

Metaboliten durch die Dominanz des vielfach stärkeren Wassersignals nicht detektierbar.

2.3.1. Magnetfeldstärke

Das Verfahren der MR-Spektroskopie erfordert möglichst starke Magnetfelder um eine gute spektrale Auflösung zu erhalten. Meist werden die Untersuchungen am Menschen bei 1,5 T durchgeführt.

Bevorzugt bei niedrigen Feldstärken tritt ein Kopplungseffekt auf, der durch gegenseitige Beeinflussung chemischer Bindungspartnerschaften verursacht wird. Diese Interaktion der Kerne untereinander wird auch als Spin-Spin- oder J-Coupling bezeichnet.

Höhere Feldstärken (4,0 bis 7,0 T) vermögen die bei niedrigen Feldstärken möglichen Probleme der Kopplungsphänomene nicht zu lösen, sie führen im Gegenteil eher zu anderen Auswertungskomplikationen, unter anderem zu erhöhter Störungsempfindlichkeit und vermehrter Sensitivität bezüglich Bewegungsartefakten. Außerdem werden mehr Resonanzen identifiziert und dadurch die Auswertung komplizierter. Andererseits bringen niedrige Feldstärken (1,5-2,35 T) auch eine „Vereinfachung“ des Spektrums mit sich, was dessen Interpretation wiederum erschwert (Michaelis 1991).

Experimentelle Untersuchungen an Phantomlösungen mit Feldstärken bis zu 14 T (Arús 1983) konnten zwar interessante Ergebnisse liefern, sind jedoch wohl nur eingeschränkt vergleichbar mit Untersuchungen mit niedrigeren Teslazahlen, da die starke Kopplung bei den relativ niedrigen Feldstärken von 1-4 T einen starken Einfluss hat und dadurch die Metabolitenkonzentrationen aus dem Zusammenhang hebt (Michaelis 1991).

2.3.2. Entstehung der Spektren

Bei der MR-Spektroskopie werden Kernresonanzsignale als Funktion der Frequenz dargestellt.

Die charakteristische Resonanzfrequenz eines Atomkerns hängt von seinem Kernspin und seinem chemischen Umfeld ab, d.h. von Bindungspartnern und

Bindungsart. Eine bestimmte Kernspezies, meist Wasserstoff-(H-)Protonen, die im menschlichen Körper ubiquitär vorhanden sind, können in verschiedenen Molekülen in einem Spektrum gemessen werden.

Das am Kernort wirkende Magnetfeld ist stets kleiner oder größer als das von außen angelegte Magnetfeld. Die resultierenden Resonanzen werden in charakteristischer Weise von der chemischen Umgebung des beobachteten Kerns beeinflusst. Dieses Phänomen führt zu einer veränderten Resonanzfrequenz des Spins und wird chemische Verschiebung (Chemical Shift) genannt. Wäre die Resonanzfrequenz allein vom externen Magnetfeld abhängig, könnte man mit Hilfe der Spektroskopie keine unterschiedlichen Metabolitenkonzentrationen differenzieren. Da jedoch die chemische Umgebung des untersuchten Atomkerns die Resonanzfrequenz beeinflusst, können je nach Zusammensetzung der chemischen Elemente unterschiedliche Spektren abgebildet werden.

Die chemische Verschiebung bildet die Grundlage der hier verwendeten CSI-Spektroskopie.

Atomkerne mit elektromagnetischem Spin wechselwirken untereinander entweder als Dipole durch räumliche Beziehung oder durch chemische Bindungen. In Flüssigkeiten heben sich die Wechselwirkungen der Dipole üblicherweise auf.

Nachdem ein Breitband-Hochfrequenz-Impuls angelegt wurde und die Amplitude des zurückkehrenden Signals gemessen wird, erhält man zunächst ein Summensignal in der Zeit-Domäne. Es folgt eine Fourier-Transformation, wodurch das Signal in Teilfrequenzen zerlegt wird und in der Einheit ppm (parts per million) auf der X-Achse von rechts nach links als Funktion der Frequenz abgelesen werden kann. Nun können Metaboliten-Peaks in dem Spektrum identifiziert werden. Die Peaks entsprechen den Kern-Resonanzfrequenzen. Die Einheit ppm basiert auf einer in der Chemie verwendeten Nomenklatur und bezieht sich auf die Referenzsubstanz Tetramethylsilan (TMS), die zur Kalibrierung der chemischen Verschiebung von Spektren in organischen Lösungsmitteln verwendet wird. Zur Auswertung medizinisch genützter Spektren kann kein TMS verwendet werden, es dient einzig als

Referenzsubstanz. Durch Umrechnung erhält man standardmäßig das Wassersignal bei 4,7 ppm, allerdings wird dieses bei den üblichen diagnostischen Messungen unterdrückt, um die gewünschten Metabolitensignale identifizieren zu können.

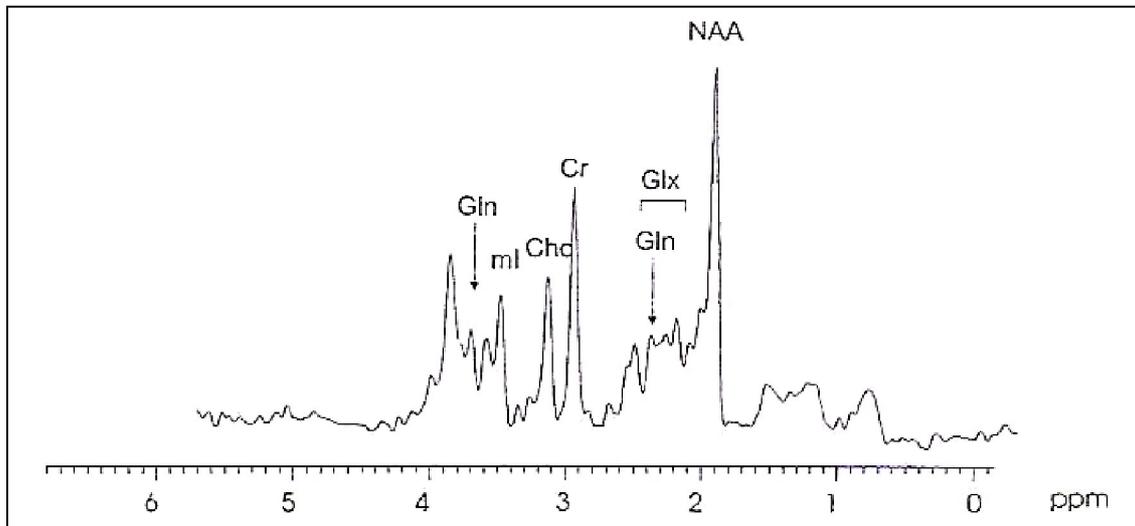


Abbildung 3

Beispiel für ein Spektrum. Gln=Glutamin; ml=Myo-Inositol; Cho=Cholin; Cr=Creatin; Glx=Glutamat/Glutamin; NAA=N-Acetylaspatat; ppm = parts per million.
Aus: Laubenberger (1998).

Im Gegensatz zur Darstellung in Hertz ist durch diese dimensionslose Einheit (ppm) die chemische Verschiebung unabhängig von magnetischen Feldstärken. Die räumliche Auflösung des Spektrums ist für unterschiedliche Stoffe durch die jeweilige Gewebebeschaffenheit und die verfügbare Messzeit begrenzt.

2.3.3. Anwendbare Atomkerne

Jede Atomkern-Art hat aufgrund ihrer bestimmten gyromagnetischen Konstante γ eine charakteristische, eigene Resonanzfrequenz, an der sie eindeutig erkannt werden kann. Beispielsweise geben Wasserstoff-Kerne (Protonen; ^1H) in einem 1,5 Tesla starken Magnetfeld Signale bei 63.8 MHz ab, während Kohlenstoff-13 Kerne (^{13}C) dies bei 16.1 MHz tun. Diese Signale sind daher

klar trennbar und man kann deshalb von „¹³C-Spektroskopie“ oder von „Phosphor-Spektroskopie“ sprechen. Die Nachweisbarkeit der verschiedenen Kerne ist unterschiedlich, da die Kerne ungleiche Signalempfindlichkeiten, verschiedene prozentuale Häufigkeiten im Isotopengemisch (¹H: 99,9; ¹³C: 1,1; ¹⁹F und ³¹P: 100) sowie eine gewebeabhängige Konzentration haben.

Es lassen sich für die In-vivo-MR-Spektroskopie folgende Atomkerne verwenden:

¹H: Das Proton (¹H) besitzt die höchste Nachweisempfindlichkeit (Sensitivität) aller verwendeten Atomkerne. Außerdem kommt es durch den hohen Wassergehalt im Gewebe in höchster Konzentration vor. Die spektrale Auflösung der ¹H-MRS benötigt hohe Magnetfeldstärken und ein homogenes Magnetfeld. Diese Voraussetzung ist besonders bei Untersuchungen des Gehirns gegeben, da die Region relativ homogen ist und in der Nähe des Isozentrums des Magneten liegt. Um die zu untersuchenden Metaboliten nachweisen zu können, muss das Signal der im Gewebswasser gebundenen Protonen selektiv unterdrückt werden.

Auf die mit ¹H-MRS detektierbaren Stoffwechselprodukte wird später noch intensiver eingegangen.

Protonenspektroskopie ist die bei weitem am meisten genutzte Spektroskopietechnik, die im Gehirn angewandt wird. Dies liegt zum einen daran, dass dasselbe Sende- und Empfangssystem wie bei der Bildgebung benutzt werden kann und zum anderen an den Protonenkonzentrationen, die im Gehirn relativ hoch sind. Außerdem ist die MR-Sensitivität gegenüber Protonen relativ hoch im Vergleich zu anderen Kernsorten (Ross 2001).

³¹P: MRS-Untersuchungen mit Phosphor können aufgrund der großen Sensitivität und der guten Interpretierbarkeit relativ leicht durchgeführt werden. Es werden Zwischenprodukte des Phospholipidmetabolismus, z.B. ATP, nachgewiesen.

13C: Kohlenstoff kommt in fast allen wichtigen biochemischen Verbindungen vor und stellt somit einen weiteren interessanten Atomkern für die MR-Spektroskopie dar. Allerdings ist die Anwendung durch die geringere MR-Sensitivität begrenzt.

19F: Mobiles Fluor existiert im menschlichen Körper nur in geringen Konzentrationen, daher kann eine spektroskopische Messung nur mit Hilfe von exogen zugeführtem Fluor durchgeführt werden und ist für die Untersuchung zerebraler Prozesse von untergeordneter Bedeutung.

2.3.4. Metabolite der 1H-MRS

N-Acetylaspartat (NAA)

NAA erscheint im Protonenspektrum bei 2,02 ppm und spielt eine wichtige Rolle als Marker von intakten Neuronen in der Spektroskopie des Gehirns. Dieser Metabolit liefert das höchste Konzentrationssignal. NAA kommt ausschließlich im Gewebe des zentralen und peripheren Nervensystems vor (Birken 1989; Miller 1991; Vion-Dury 1994). NAA und sein Abkömmling N-Acetylaspartylglutamat (NAAG) haben zahlreiche Funktionen innerhalb des ZNS. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Osmoregulation des Gehirns (Baslow 2003) und es wird vermutet, dass sie innerhalb der zellulären Signalübertragung und damit bei der Regulation von Wechselwirkungen zwischen Gehirnzellen mitwirken (Baslow, 2000). NAA und NAAG werden hauptsächlich in Neuronen synthetisiert. NAA unterliegt vergleichsweise starken Konzentrationsänderungen während des Alterungsprozesses (Rotondo 2003; Grachev 2000; Kreis 1993 a; Pouwels 1999; Charles 1994). Bei frühen Untersuchungen fiel außerdem auf, dass NAA in grauer Substanz in deutlich höherer Konzentration vorliegt als in weißer (Koller 1984) und in Metastasen extrazerebraler Tumoren nicht nachweisbar ist. In Tumoren, die aus Gliagewebe bestehen, zeigt NAA eine deutlich niedrigere Konzentration als im

umliegenden intakten Hirngewebe (Castillo 1996). Man geht davon aus, dass die Konzentration von NAA etwas über die neuronale Unversehrtheit des untersuchten Gebietes aussagt. Das Signal bleibt außerdem auch über größere Temperatur- und pH-Wert-Schwankungen hinweg konstant. Mit Hilfe der Differenz der chemischen Verschiebung von NAA und Wasser kann die Temperaturbestimmung des untersuchten Gewebes erfolgen.

Creatin (Cr) und Phosphocreatin

Die höchsten Konzentrationen von Creatin finden sich in Gehirn (in Neuronen und Gliazellen) und Muskulatur, also in Gewebe, in welchem es zu schnellen Änderungen des Energieverbrauchs kommen kann (Rotondo 2003; Miller 1991; Vion-Dury 1994). Der Peak im Protonenspektrum liegt bei 3,04 und 3,93 ppm. Creatinphosphat dient dem Organismus durch die Bereitstellung von energiereichen Phosphaten als Energiespeicher und wird hauptsächlich mit der Nahrung aufgenommen. In verschiedenen Untersuchungen (z.B. Miller 1991; Chamuleau 1991) hat sich gezeigt, dass die Creatin-Konzentration im Gehirn des erwachsenen Menschen durch pathologische Veränderungen weitgehend nicht beeinflusst wird. Dies bietet eine ideale Voraussetzung für Creatin als Referenzsubstanz bei der Metabolitenquantifizierung. Die übrigen Einzelkonzentrationen der anderen Metaboliten werden dabei durch die des Creatins geteilt und lassen sich so direkt vergleichen. Allerdings ist diese fehlende Beeinflussbarkeit nicht allgemeingültig, regionale Abweichungen auch bei gesunden Probanden wurden von Michaelis et al. (1993) beschrieben.

Cholin und Cholin-haltige Verbindungen

Cholin (Cho) besitzt das höchste Signal bei 3,22 pm. Zu diesem Peak tragen hauptsächlich Cholin-haltige Verbindungen bei (Sphingomyelin, Phosphatidylcholin und Glycerophosphoryl-Cholin (GPC), da das alleinige Cho-Signal mit 1H-MRS nicht trennbar ist. Die Einzelbestandteile des Cho-Signals

werden überlagert, weshalb hier nur GPC-Konzentrationen aufgeführt werden. In vielen Tumoren wurden erhöhte GPC-Konzentrationen gefunden. Dies legt nahe, dass GPC im Zusammenhang mit Vorgängen wie Membransynthese und -abbau eine wichtige Rolle spielt (Miller 1991; Vion-Dury 1994).

Glutamat (Glu) und Glutamin (Gln)

Der Peak von Glutamin und Glutamat wird von verschiedenen anderen Metaboliten überlagert und von 2,1 bis 2,5 und von 3,6 bis 3,8 ppm angegeben. Bei einer Feldstärke von 1,5 T sind die Resonanzen schwierig zu unterscheiden und werden daher als Summe von Glutamin und Glutamat (Glx bzw. Glu+Gln) angegeben. Wenn Protonen eines Moleküls vom lokalen Feld anderer Protonen innerhalb desselben Moleküls beeinflusst werden, spricht man von Kopplung; die Resonanzen erscheinen in Doppel- oder Mehrfachpeaks. Die Auswertung der Resonanzen von Glu und Gln bereitete in der Vergangenheit aufgrund der Resonanzkoppelungen oft Schwierigkeiten. Die Glu-/Gln-Spektren hängen deshalb stark von der Magnetfeldstärke ab. Je höher diese ist, desto mehr werden die Effekte abgeschwächt.

Glutamat ist ein exzitatorischer (erregender) Transmitter des ZNS, der in allen Gehirnzelltypen vorkommen kann und je nach Region in unterschiedlicher Konzentration vorliegt. Das Enzym Glutaminsynthetase, welches Glutamat zu Glutamin umwandelt, trägt zur Ammoniakentgiftung bei, was die Bestimmung der Signalstärke im Rahmen der Untersuchung von Patienten mit hepatischer Enzephalopathie interessant macht.

Myo-Inositol (ml)

Myo-Inositol hat den größten Peak bei 3,54 ppm und kommt im Gehirn von Kindern in höheren Konzentrationen vor als bei Erwachsenen. Es scheint für die intrazelluläre Signalübertragung wichtig zu sein und es wird angenommen, dass es sich um einen Marker für Gliazellen handelt (Ross 1991). Es kommt als Abbauprodukt bei gestörtem Polyphosphat-Inositol-Phosphatid-Stoffwechsel in

Frage (Stokes 1987). Myo-Inositol ist außerdem derjenige Metabolit, der die größte Streubreite aufweist; die Konzentrationen sind bei Neugeborenen und bei Patienten mit Hypernatriämie um ein mehrfaches höher als z.B. bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie (Ross 2001).

Zusätzlich können bei Kindern und diversen pathologischen Prozessen Peaks von Laktat und Lipiden nachgewiesen werden. Laktat entsteht vor allem unter anaeroben Bedingungen, weswegen es als Ischämie- und Hypoxie-Indikator angesehen wird. Verwendung findet es somit hauptsächlich in der spektroskopischen Forschung und Diagnostik von Schlaganfällen (Graham et al. 2001).

2.3.5. Einfluss von Alter und Geschlecht

Signifikante regionale Unterschiede der Gehirnmoleküle wurden schon mehrfach publiziert (z.B. Safriel 2005; Rotondo 2003; Komoroski 1999). In der Regel wurden Regionen aus grauer und weißer Substanz miteinander verglichen. Allerdings gibt es unterschiedliche Ergebnisse, was Alter und Geschlecht und die daraus resultierenden Differenzen oder Ähnlichkeiten betrifft.

Alter

Auf rein anatomisch-morphologische Unterschiede, die sich mit zunehmendem Alter entwickeln, wurde man schon vor vielen Jahren aufmerksam. So werden in der Literatur ein Volumenrückgang sowohl des Ncl. caudatus (Krishnan 1990; Jernigan 1991) als auch des Putamens (McDonald 1991) und des Thalamus (Jernigan 1991) beschrieben.

Da alle diese Strukturen in der spektroskopisch gemessenen Ebene liegen, die für diese Untersuchung verwendet wurde, ist ein Einfluss der anatomischen Unterschiede bei verschiedenem Alter anzunehmen.

Auch auf metabolischer Ebene gilt für alle nachweisbaren Stoffwechselprodukte, dass sich die Konzentrationen mit zunehmendem Alter ändern. Am deutlichsten zu beobachten ist dies innerhalb der ersten drei Lebensjahre, die Veränderungen können aber bis zum 16. Lebensjahr auftreten. Der auffälligste Prozess ist der des ansteigenden NAA/Cr- und des absinkenden Cho/Cr- Verhältnisses. Beide symbolisieren die neuronale Reifung und eine zunehmende Anzahl an Neuronen, Axonen und Synapsen (Castillo 1996). Myo-Inositol ist das dominierende Spektrum der Neugeborenen, während die NAA- und Cr-Peaks deutlich niedriger ausfallen als beim Erwachsenen. Innerhalb der ersten Lebenswochen kehren sich diese Verhältnisse um und NAA und Cr weisen die größten Konzentrationen auf, während die des ml und des Cho abfallen (Kreis 1993a). Abb. 4 gibt einen Überblick, wie sich die Spektren innerhalb des Lebens typischerweise verändern.

Was bei der MR-spektroskopischen Untersuchung von Kindern laut Van der Knaap (1990) allerdings beachtet werden sollte, ist die größere Bedeutung von absolut gemessenen Konzentrationen, da es erst nach Abschluss der Myelinisierung sinnvoll ist, Cr-Ratios zu bilden und diese in Vergleiche mit einzubeziehen.

Bei klinischen Studien gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Teilweise konnten keine Differenzen zwischen verschiedenen Altersgruppen festgestellt werden (z.B. Bartrés-Faz 2002), andererseits konnten beispielsweise Rotondo et al. signifikant unterschiedliche NAA-Ratios in drei Altersgruppen nachweisen. Auch Grachev et al. fanden bei der MR-spektroskopischen Untersuchung von Probanden zwischen 25 und 31 Jahren höhere absolute Metabolitenkonzentrationen als bei denjenigen zwischen 19 und 20 Jahren. Charles et al. wiesen zwar unterschiedliche altersabhängige Absolutwerte nach, jedoch keine signifikant verschiedenen Metaboliten-Ratios.

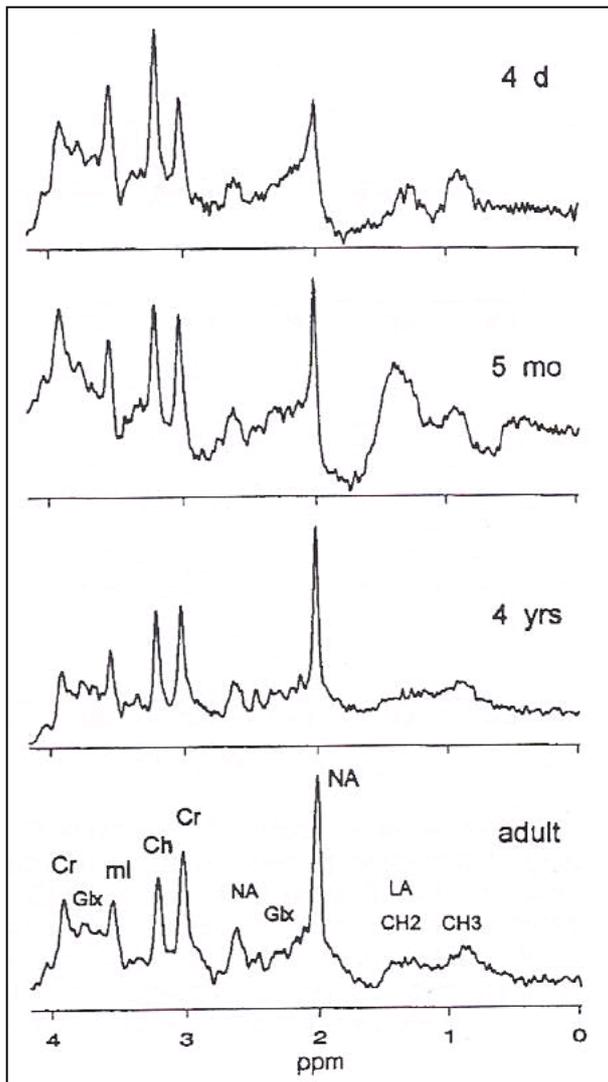


Abbildung 4

Typische MR-Spektren von Probanden unterschiedlichen Alters (4 Tage, 5 Monate, 4 Jahre, Erwachsener).

Aus: Kreis (1993a).

Geschlecht

In den meisten vorliegenden Untersuchungen konnten keine geschlechtsspezifischen Differenzen nachgewiesen werden (Safriel 2005; Rotondo 2003; Komoroski 1999; Charles 1994), jedoch gibt es auch Hinweise auf MR-spektroskopisch nachweisbare Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden:

Wilkinson et al. ermittelten 1997 signifikante Unterschiede der NAA/Cho- und Cho/Cr-Ratios in weißer Substanz in einer Untersuchung von 32 Männern und 19 Frauen.

Grachev et al. untersuchten 2000 ebenfalls im Hinblick auf Geschlechtsunterschiede 19 gesunde Probanden. Frauen haben demnach im orbitofrontalen und im sensomotorischen Kortex signifikant höhere absolute

Metabolitenkonzentrationen als Männer. In anderen untersuchten Regionen des Gehirns, u.a. im Thalamus, konnte keine Geschlechtsabhängigkeit nachgewiesen werden.

Pouwels et al. ermittelten 1999 keine signifikanten Geschlechtsunterschiede bis auf erhöhtes ml im Parietallappen der Frauen.

2.3.6. Kurze vs. lange Echozeiten

Lange Echozeiten führen aufgrund der T2-Relaxationszeit zu Signalverlusten: Die meisten im Gehirn nachweisbaren Metabolitensignale gehen verloren, bis auf Cho, Cr, NAA und Laktat, doch auch deren Signalamplituden sind um einiges niedriger als bei kurzen TE. Jedoch zeigt die Messung mit niedrigen TE im Vergleich eine Verbesserung des Signal-to-Noise-Ratios (S/NR) und eine höhere Zahl an auswertbaren Resonanzen und identifizierbaren Metaboliten (Michaelis 1991; Castillo 1996). Insbesondere Glu und ml konnten bei kurzen Echozeiten besser dargestellt werden

Kürzere Echozeiten sind außerdem besser geeignet um den Einfluss des J-Coupling auf den Signalabfall gering zu halten und um auch möglichst viele Makromoleküle in vivo präzise zu quantifizieren (Zhong 2004).

Bei kurzen Echozeiten treten verstärkt Signalüberlappungen auf. Die Einführung des Auswertungsprogramms LCModel hat allerdings die Messung mit kurzen Echozeiten vereinfacht, da die subjektiven Einflüsse in die Auswertung reduziert wurden und so die Resonanzen konsequenter aufgelöst werden können (Mierisova 2001).

Kurze Echozeiten ergeben andererseits die geringsten T2-Verluste, damit das beste S/N-Ratio und so die geringste Anfälligkeit für T2-Veränderung bei lokalen Pathologien. Trotzdem können Hintergrundsignale bei sehr kurzen Echozeiten Verzerrungen der Baseline verursachen (Ross 2001).

Weitere Nachteile kurzer Echozeiten, neben Überlappungen der Spektren, sind das Auftreten von Makromolekülresonanzen, die sich unter die Resonanzen von Interesse mischen und der Einfluss von benachbart liegenden Resonanzen der ROI.

Vor allem handelt es sich um Glutamat und Glutamin, deren Resonanzen schwer auseinander zu halten sind (Bartha 1999).

Durch aktiv abgeschirmte Gradienten können inzwischen Echozeiten von unter 30 ms realisiert werden, was eine zuverlässigere Untersuchung der genannten Metaboliten zulässt (Laubenberger 1998).

Einen Überblick über grundsätzliche Differenzen bei unterschiedlichen Echozeiten gibt die folgende Abbildung 5.

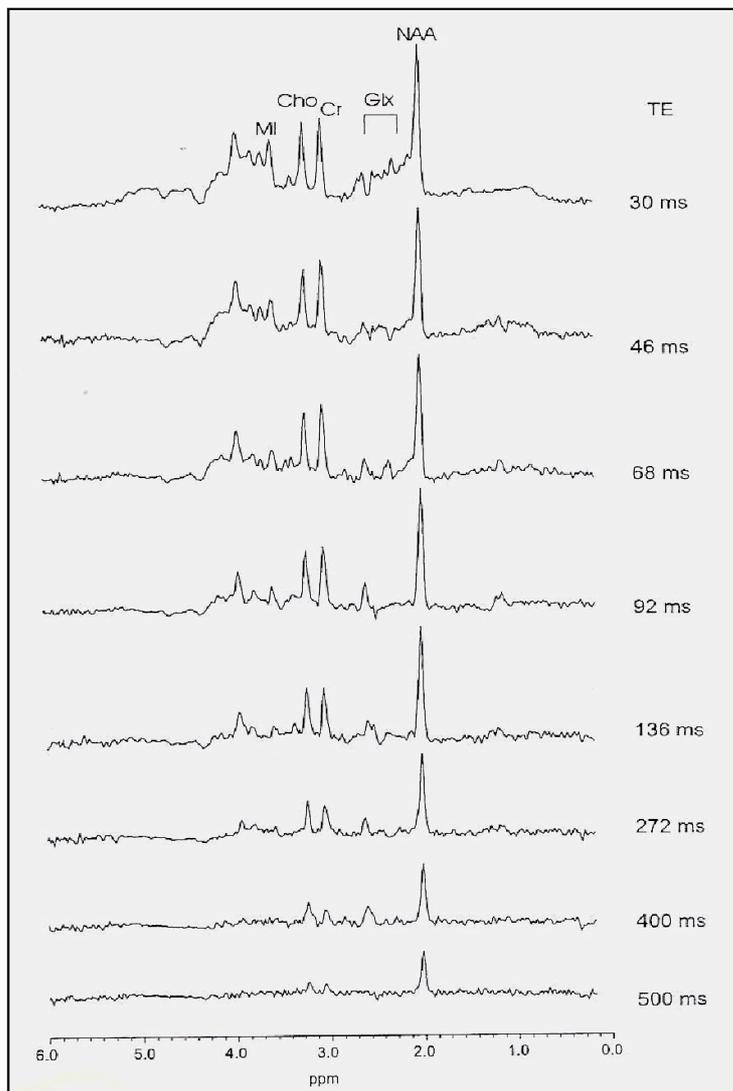


Abbildung 5

Unterschiedliches Spektren-Outcome bei verschiedenen Echozeiten.

TE=Echozeit; MI=Myo-Inositol; Cho=Cholin; Cr=Creatin; Glx=Glutamin/Glutamat;

NAA=N-Acetylaspartat.

Aus: Laubenberger (1998).

2.4. Spektroskopische Verfahren

2.4.1. Single-voxel-Spektroskopie

Bei der Einzelvoxelspektroskopie wird ein Spektrum aus einem genau definierten Voxel erstellt. Mit Hilfe von MR-tomographischen Bildern, welche als Orientierungs- bzw. Scout-Aufnahmen dienen, werden einzelne Volumen in die für die Untersuchung gewünschte Region platziert. Das Volumen erhält man durch das Applizieren von drei orthogonalen schichtselektiven Impulsen, um ein Echo des Volume of Interest (VOI) zu erhalten.

Methoden, denen dieses System zugrunde liegt, sind z.B. Stimulated echo acquiring method (STEAM) und Point resolved spectroscopy (PRESS). Mit STEAM- Sequenzen können kürzere Echozeiten erreicht werden, der Nachteil besteht in der geringeren Signalhöhe im Vergleich zu PRESS-Sequenzen (Safriel 2005).

2.4.2. Chemical Shift Imaging (CSI)

Die CSI-Technik bedient sich im Gegensatz zur SVS der gleichzeitigen Generierung mehrerer Voxel, die einzeln ausgewertet werden können.

Zusätzlich können von den resultierenden Metaboliten-Intensitäten, die über eine ganze Schicht gemessen werden, Parameterbilder erzeugt werden, auf welchen man die Peak-Intensitäten und die Streuung der einzelnen Metaboliten über die gesamte Region of Interest (ROI) nachvollziehen kann. Ein Beispiel findet sich in Abbildung 6. Hilfreich ist dies z.B. bei der Untersuchung von psychiatrischen Patienten, bei welchen es keinen Läsionsfokus gibt, in dem man direkte Signalintensitäten messen kann. Die Parameterbilder können hier als erste Orientierung dienen, beispielsweise um eventuelle Hemisphärenunterschiede im Metabolitenprofil zu entdecken, die alleine durch Bildgebung nicht nachweisbar wären.

Außerdem wird meist mit kleineren Voxelgrößen (1-2 cm Kantenlänge) gearbeitet. Dies verbessert die Interpretierbarkeit und die Auswertung kleinerer morphologischer Strukturen.

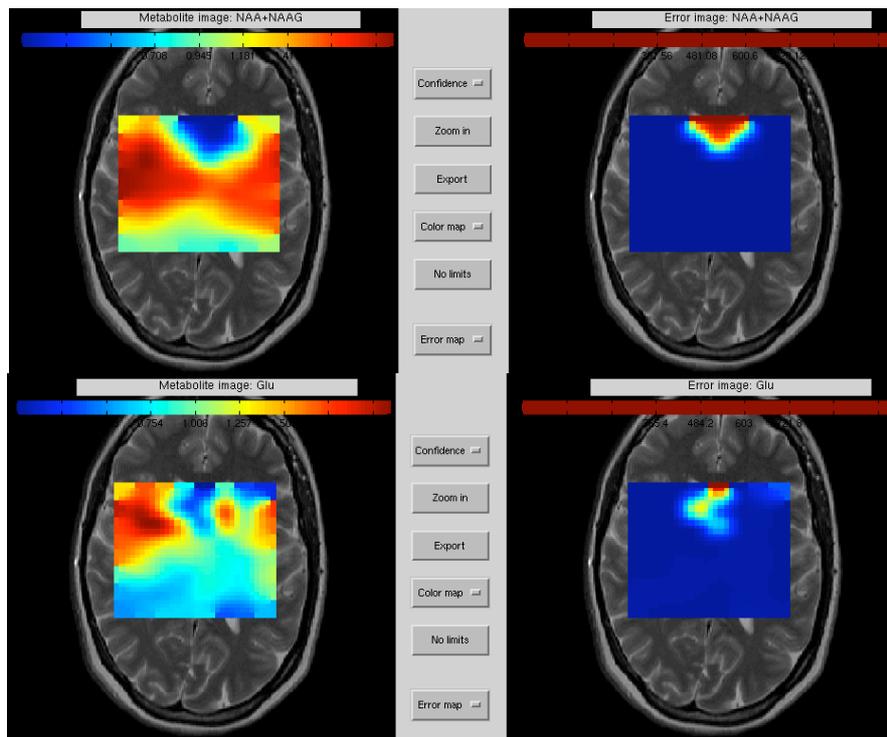


Abbildung 6

Beispiele für Parameterbilder des NAA+NAAG- und Glu-Signals eines Probanden

Die komplexere Technik des CSI bringt auch Schwierigkeiten und technische Herausforderungen mit sich, speziell wenn man mit kurzen Echozeiten arbeitet. So müssen aufwändigere Auswertungsschritte durchgeführt werden um Lipidsignale zu vermeiden und gleichzeitig die schwachen Resonanzen der gewünschten Stoffe zu erhalten. Kleinere Voxelgrößen enthalten weniger Gewebe und führen zu geringeren S/N-Ratios. Evtl. muss die Anzahl der Mittelungen erhöht werden (Castillo 1996).

Bisher sind auf dem Gebiet der MR-Spektroskopie mehr Veröffentlichungen zu finden, die mit der Single-Voxel-Methode arbeiteten als solche, die sich der CSI-Methode bedienen, daher ist die Vergleichbarkeit besonders innerhalb der Basalganglien nur sehr begrenzt möglich. Es finden sich in den Publikationen jeweils unterschiedliche Konstellationen aus Methode, Hirnregion, Voxelgröße und Echozeit.

2.5. Anwendungsmöglichkeiten im Gehirn

In den Industrienationen sind Erkrankungen des ZNS in zunehmendem Maße für Morbidität und Mortalität verantwortlich. Anspruchsvolle nicht-invasive diagnostische Verfahren wie die MR-Spektroskopie können zur Diagnostik relativ häufiger ZNS-Erkrankungen wie Epilepsie, Multiple Sklerose und raumfordernden Prozessen ihren Beitrag leisten.

Zwischen 1984 und 2001 wurde die Spektroskopie als diagnostisches Instrument bei folgenden Fragestellungen am häufigsten eingesetzt:

- Differentialdiagnose bei Koma
- Subklinische hepatische Enzephalopathie und Abklärung vor Lebertransplantation
- Differentialdiagnose bei Demenz (Ausschluss M. Alzheimer)
- Therapeutisches Tumor-Monitoring
- Hypoxie bei Neugeborenen
- Diagnostik von angeborenen Stoffwechselstörungen
- Zusätzliche Aussagekraft zum Routine-MRT
- Differentialdiagnostik bei Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz (MS, ALD, HIV)
- Prognose bei Schlaganfall
- Prognose bei Hirntraumata
- OP-Planung bei Temporallappenepilepsie
- Muskelerkrankungen

(Ross 2001)

2.5.1. Hepatische Enzephalopathie

Besonders aufgrund der großen Voxel-Abmessungen und der nicht immer klar nachzuvollziehenden Zusammensetzung der Voxelinhalte wurde in Hinblick auf MR-Spektroskopie in den letzten Jahren zunehmend der Untersuchung diffus enzephalopathischer Veränderungen Beachtung geschenkt, da bei diesen Probanden nicht nur eine bestimmte Struktur genau lokalisiert und untersucht

werden muss, sondern global in größeren Hirnarealen Veränderungen diagnostiziert werden können (Laubenberger 1998).

Hepatische Enzephalopathien (HE) zeichnen sich klinisch durch Stimmungs- und Wesensveränderungen, Tremor, Dysarthrie, Demenz und Myelopathie aus und sind nicht selten durch eine schleichende Entwicklung gekennzeichnet (Kreis 1992).

Die eindeutige Diagnose jedoch gestaltet sich in einigen Fällen als schwierig, da viele Patienten an einer subklinischen Form der Erkrankung leiden (Castillo 1996).

Ein Überangebot an Ammoniak, wie es bei durch Lebererkrankungen verursachten Enzephalopathien auftritt, verursacht eine Reihe von spezifischen Veränderungen in den ¹H-MR-Spektren. Am häufigsten untersucht und am ehesten nachvollziehbar ist der Anstieg von Glutamin, das aus Ammoniak und Glutamat entsteht (Ross 2001; Michaelis 1991; McConnel 1995). Vor allem in der grauen Substanz wird in diesen Fällen in den Astrozyten vermehrt Glutamin gebildet.

Bei HE-Patienten wurde mit ansteigendem Schweregrad der Erkrankung eine Zunahme des Glutaminspiegels beobachtet (Laubenberger 1998).

Andere Veränderungen können weniger gut erklärt werden, wie z.B. das Verschwinden des ml-Peaks und eine Cho-Reduktion (Ross 2001).

Eine signifikante ml-Reduktion sowohl in grauer als auch in weißer Substanz kann sogar bei Patienten mit Leberschäden beobachtet werden, welche noch keinerlei neurologische Defizite zeigen (Kreis 1992; Ross 1994; Geissler 1995; Laubenberger 1997). Daraus ergibt sich die Möglichkeit, mittels MR-Spektroskopie eventuell ein Screening-Instrument für hepatische Enzephalopathien zu etablieren (Castillo 1996).

Bei Patienten mit manifester hepatischer Enzephalopathie fand sich eine noch stärkere Abnahme des ml-Signals. Jedoch konnte keine Korrelation zwischen ml-Spiegel und klinischem Schweregrad nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich Glutamin als variabler und die klinische Schwere am besten widerspiegelnder Parameter anbietet,

während die Depletion des ml eher als ein frühes und nur bedingt reversibles Phänomen interpretiert wird (Laubenberger 1998).

2.5.2. Multiple Sklerose

Die vielfältigen neurologischen Beeinträchtigungen von Patienten mit Multipler Sklerose (MS) lassen sich durch Demyelinisierung, axonale Schädigung, Leitungsverzögerungen und -blockaden erklären.

Bei MS-Patienten wurde in verschiedenen Studien in Regionen, die von Axonschädigungen betroffen sind, eine Abnahme des NAA-Peaks gefunden (Arnold 1990; Burtscher 2001).

Zudem konnte eine frühe Zunahme von Cho und Laktat und eine vorübergehende Abnahme des Cr beobachtet werden, während in chronischen Läsionen normale Cr- und erniedrigte NAA-Intensitäten ermittelt wurden (Arnold 1999; Rudkin 1999; De Stefano 1998; Richards 1996; Fu 1998).

Andererseits wurden in akuten Entmarkungsherden normale NAA-Konzentrationen beobachtet, was dafür spricht, dass die untersuchten Axone zum Messzeitpunkt weder untergegangen noch permanent geschädigt waren (Arnold 1990). Andere Untersucher fanden in akuten Läsionen einen deutlichen Anstieg des ml und auch des Cho, was als verstärkter Lipidabbau im Rahmen der Entmarkung interpretiert wurde (Koopmans 1993; Davie 1993).

Das zerstörte Myelin wird daher auch mit dem Auftreten freier Lipide bei 0,9 bis 1,6 ppm durch den Zerfall der Markscheiden in Verbindung gebracht (Arnold 1990).

Auch in Untersuchungen mit kurzen Echozeiten wurde eine Erhöhung des ml-Signals und das Auftreten von Lipiden beobachtet (Davie 1994).

Mit der Verwendung von MR-spektroskopischen Messungen, die unter Orientierung an T2-gewichteten MRT-Aufnahmen durchgeführt wurden, wurden erniedrigte NAA-Werte sogar außerhalb von Läsionen diagnostiziert, was MRS als das sensitivere Verfahren zur genau lokalisierten Ermittlung MS-spezifischer Veränderungen macht, allerdings nur zusätzlich zur vorangegangenen Bildgebung. So kann die klinische Bedeutung von normal aussehender, aber durch die Spektroskopie als pathologisch detektierter weißer Substanz besser

bewertet werden, vor allem nachdem bestätigt wurde, dass veränderte NAA-Signale in normal erscheinender weißer Substanz größere Auswirkungen auf die funktionellen Beeinträchtigungen der Patienten hatte als Abnormalitäten direkt in den Läsionen (Fu 1998). Somit stellt die MR-Spektroskopie in Kombination mit der Bildgebung das einzige nichtinvasive Instrument zur Evaluierung der Behandlung von axonalen Schäden und Demyelinisierung bei Multipler Sklerose dar.

2.5.3. Hirntumoren

Verschiedene bildgebende Verfahren sind geeignet um raumfordernde Prozesse im Gehirn festzustellen. Oftmals erweist sich jedoch die Differentialdiagnose als schwierig, weshalb schon seit einigen Jahren Hirntumorpatienten zusätzlich MR-spektroskopisch untersucht werden, um unabhängig von einer Gewebeprobe, die sich in manchen Hirnregionen als schwierig oder unmöglich gestaltet, durch das lokale biochemische Profil eine Läsion näher zu charakterisieren.

Zunutzen machen kann man sich die MR-Spektroskopie beispielsweise um Infektionen von Tumoren abzugrenzen. Erstere zeichnen sich durch sehr niedrige Cho-Konzentrationen aus, während diese bei Tumoren durch die stimulierte Membransynthese erhöht ist.

Generell ist ein Absinken bis hin zum völligen Verlust des NAA-Signals und ein Anstieg des Cho-Signals in Tumoren nicht-neuronalen Ursprungs zu beobachten (Kinoshita 1997).

Astrozytome

Eine typische Veränderung, die MR-Spektren innerhalb von Astrozytomen aufweisen, ist ein Absinken des NAA-Signals um 40-70% (Miller 1991), eine mäßige Reduktion des Cr- und ein Anstieg des Cho-Peaks (Bruhn 1989). Erklären lassen sich diese Veränderungen einerseits durch den Verlust an gesunden Neuronen (Reduktion des NAA), andererseits durch einen veränderten Zellmetabolismus (Reduktion des Cr) und eine verstärkte Membransynthese innerhalb des Tumorgewebes (Anstieg des Cho). Der

außerdem zu beobachtende Laktat-Peak wird vermutlich durch eine Tumorhypoxie erklärt.

Während der Tumorthherapie von Astrozytomen wurden MR-spektroskopische Untersuchungen experimentell als Instrument zum Behandlungsmonitoring eingesetzt (Fulham 1992). Unter Umständen könnten Tumorrezidive mittels Spektroskopie früher erkannt werden als durch alleinige MR-Bildgebung, da sich so die metabolischen Veränderungen schon vor den strukturellen feststellen lassen.

Meningeome

Gewöhnlicherweise können Meningeome allein durch MRT-Untersuchungen diagnostiziert werden. Die Diagnose kann jedoch in schwierig zu differenzierenden Fällen durch MR-spektroskopische Kontrollen unterstützt werden. Da Meningeome nicht von Nervengewebe abstammen, enthalten sie idealerweise kein NAA (Bruhn 1989), während das Cho-Signal stark erhöht ist (Kugel 1992) und das NAA-Signal nur noch ca. 20% des gesunden Gehirngewebes enthält (Kinoshita 1997). Außerdem wird das Auftreten eines Alanin-Peaks mit Meningeomen in Verbindung gebracht (Demaerel 1997).

Metastasen

Die Abgrenzung zwischen Metastasen und anderen Hirnläsionen mittels MR-Spektroskopie hat sich bisher als schwierig erwiesen, da sich Astrozytom-ähnliche Veränderungen beobachten lassen.

Mit der weiteren methodischen Entwicklung, speziell der CSI-Spektroskopie, können sich die Möglichkeiten zur Tumordifferenzierung verbessern, da ein entscheidender Faktor die Kantenlänge der Voxel ist, welche möglichst klein sein sollte, um nur Tumorgewebe zu untersuchen. Sie können daher besser an die meist geringe Größe der Metastasen angepasst werden und somit Artefakte so gering wie möglich halten.

Allerdings bietet häufig die periphere kortikale Lokalisation in der Nähe von Knochen, Fett und Luft wiederum andere technische Herausforderungen.

Burtscher et al. konnten 2001 mittels CSI-spektroskopischer Messungen verschiedene Läsionen als Gliom, Metastase bzw. Abszess differenzieren, die allein durch MR-tomographische Bilder nicht auseinander zu halten waren.

2.5.4. Demenzielle Erkrankungen

Besonderes Interesse gilt, wie bereits erwähnt, zerebralen Veränderungen, die ohne spezifische morphologische Korrelate in der Bildgebung einhergehen. Die Diagnose der Alzheimer-Demenz gestaltet sich klinisch oft als schwierig und kann nur nach dem Tod definitiv gestellt werden. Auch hier kann die MR-Spektroskopie den diagnostischen Prozess möglicherweise erleichtern. Die histologischen Merkmale (Neuronenverlust, Neurofibrillen und Amyloidplaques) erscheinen auch im normalen alternden Gehirn und müssen in starkem Ausmaß vorhanden sein um sicher auf die Diagnose Alzheimer-Demenz hinzuweisen.

Mehrere Untersucher kamen überein, dass bei Patienten mit M. Alzheimer das NAA-Signal in weißer und grauer Substanz signifikant zurückgeht (NAA/Cr-Ratio beinahe 1) und dass die ml-Konzentrationen deutlich erhöht sind (Shonk 1995; Miller 1993; Jenkins 1999; Rose 1999; Rudkin 1999; Ross 2001; Moats 1994), während sich bei anderen Demenzformen keine Veränderungen der ml-Konzentration finden lassen, die bei der Demenz vom Alzheimer-Typ als Ausdruck einer Gliaproliferation interpretiert wurde (Moats 1994). Mit kurzen Echozeiten können diese Unterschiede besonders gut gemessen werden. MI und NAA verhalten sich jeweils invers zueinander.

In Untersuchungen von Patienten mit Multiinfarkt- bzw. vaskulärer Demenz wurde ein erhöhtes Cho-Signal festgestellt (Rubaek 1999). Ernst et al. konnten mit 84%iger Treffsicherheit anhand von spektroskopischen Daten zwischen gesunden Probanden, Patienten mit frontotemporaler und Alzheimer-Demenz unterscheiden.

In einer CSI-Studie ergaben sich bei Zahn et al. niedrigere NAA/Cr-Ratios im rechten Temporallappen von Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden.

Bartrés-Faz et al. fanden bei Probanden mit Beeinträchtigungen des Gedächtnisses in den linken Basalganglien ein NAA/Cr-Ratio von 1,57 – allerdings mit 2cm Voxel-Kantenlänge und einer Platzierung in ein Gebiet mit sowohl grauer als auch weißer Substanz.

2.5.5. Morbus Parkinson

Die MR-Spektroskopie könnte sich bei Parkinson-Patienten neben dem transkraniellen Ultraschall (Berg 2006) zu einer weiteren nichtinvasiven diagnostischen Methode für die Früherkennung entwickeln.

O'Neill untersuchte im Jahr 2002 mittels Single-Voxel-Spektroskopie Substantia nigra, Putamen, Pallidum und präfrontalen Kortex von zehn Parkinson-Patienten und fand dabei im Unterschied zu gesunden Probanden um 24% erniedrigtes Creatin in der Substantia nigra und eine geringere Größe der übrigen untersuchten Strukturen. Andere von ihm zitierte Untersuchungen ergaben sehr unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Metabolitenratios. Mit einer Voxelgröße von 6cm gewinnen Strukturen in der Umgebung der Substantia nigra möglicherweise Einfluss auf die gemessenen Parameter. Für diese Fragestellung bieten sich daher kleinere Voxel an, was Gegenstand aktueller Untersuchungen ist.

In Abbildung 7 ist in einer Übersicht dargestellt, in wiefern sich drei verschiedene Krankheitsbilder spektroskopisch unterscheiden können.

Bei unterschiedlichen anderen zerebralen Erkrankungen konnten weitere Erkenntnisse gewonnen werden, wie beispielsweise prognostische Aussagen nach ischämischen Insulten mit Korrelation zwischen Laktatkonzentration und einem Outcome-Evaluationsbogen für Schlaganfallpatienten, der Scandinavian Stroke Scale (Federico 1998) oder den Nachweis von Nervenzellverlusten und Hemisphärendifferenzen in Epilepsiearealen (Jackson 1999; Achten 1997; Cendes 1994; Connelly 1994; Vermathen 2000).

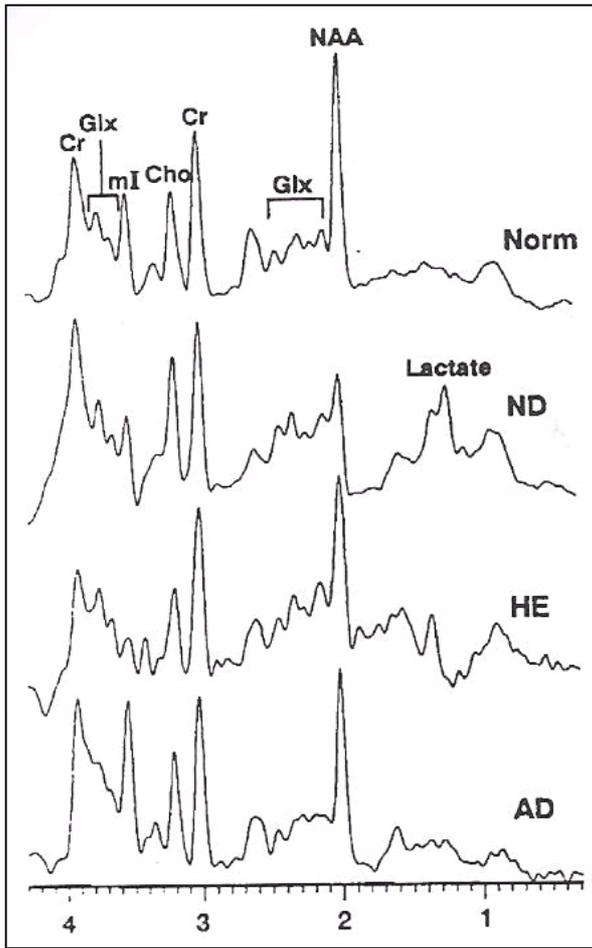


Abbildung 7

MR-Spektren eines gesunden Probanden (oben) und Patienten mit ND=Near Drowning=Beinahe-Ertrinken; HE=hepatische Enzephalopathie; AD=Alzheimer-Demenz.

Aus: Laubenberger (1998).

3. Material und Methodik

3.1. Probanden

Alle Probanden dieser Untersuchungen sind neurologisch gesunde Angehörige von Patienten mit Parkinsonsyndromen, welche an MRS- und transkraniellen Ultraschall-Untersuchungen im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie zur Bildgebung bei Morbus Parkinson teilnahmen. Alle Probanden wurden nach Vorlage des Ethikvotums über die Untersuchung von medizinischem Fachpersonal aufgeklärt und erklärten sich schriftlich einverstanden.

Die Probanden wiesen im Bereich der Basalganglien keine Auffälligkeiten auf.

Das Kollektiv besteht aus 32 Probanden im Alter von 29 bis 78 Jahren, das Durchschnittsalter beträgt 54 Jahre.

An den Untersuchungen nahmen 13 Frauen und 19 Männer teil. Die Messungen der Probanden erfolgten zwischen November 2004 und Mai 2006.

3.2. Untersuchung

Vor der Messung wurden die Probanden auf der Liege des Geräts platziert und der Kopf mit Hilfe eines Schaumstoffpolsters in der Kopfspule fixiert.

Alle Aufnahmen wurden an einem Magnetom Avanto (Firma Siemens; Erlangen, Deutschland) durchgeführt, einem klinisch eingesetzten Ganzkörpertomographen mit 1,5 T Feldstärke. Bei allen im Folgenden dargestellten Sequenzen waren die Echozeit mit 30 ms und die Geräteeigenschaften einheitlich.

Die Untersuchung dauerte bei jedem Probanden etwa 45 Minuten und musste in keinem der Fälle abgebrochen werden.

Bei den Untersuchungen wurde folgendes Messprotokoll verwendet:

Es wurde zunächst eine Scout-Aufnahme von 9 Sekunden Dauer erstellt. Dabei entstand ein Schnittbild auf Höhe der Basalganglien, welches zur ersten Orientierung und zur Auswahl des Ebenenwinkels, also des Kippungsgrades der folgenden Sequenzen benötigt wird.

Es folgte eine Turbospinecho-Sequenz, die der Lokalisierung der zu messenden Untersuchungsregion in drei Ebenen dient. Die Schnitthöhe wurde in der Ebene der Basalganglien positioniert. Die Echozeit betrug bei dieser eine Minute dauernden Sequenz 94 ms, die Repetitionszeit 4000 ms. Es wurden 19 Schichten gemessen, wobei das Field of View (FoV) 230 x 230 mm, die Auflösung 0,9 mm und die Schichtdicke 5 mm betragen. Es wurden 2 Mittelungen (Averages) durchgeführt.

Als nächstes wurde nach vier Vorbereitungsscans die CSI-Sequenz mit einer Echozeit von 30 ms und einer Repetitionszeit von 1500 ms durchgeführt. Dabei wurden 6 Mittelungen eingestellt. Das Field of View betrug 160 x 160 mm, das tatsächliche Anregungsvolumen war noch 85 x 85 mm groß. Die Schichtdicke betrug 15 mm, die Auflösung 10 mm.

Zur Sättigung des Wassersignals wurde ein Impuls mit der Bandbreite 35 Hz angelegt. Da die CSI-Sequenz mit einer gewichteten Phasenkodierung ablief, dauerte dieser Auswertungsschritt nur 9,5 anstatt 38 Minuten.

Das resultierende Volume of Interest wurde mittels eines Programmes zur Weiterbearbeitung der Spektren (Culich) durch ein Raster in 256 Felder untergliedert, in welchem später die Voxel manuell positioniert werden konnten. Innerhalb dieses Rasters liegt das Messvolumen, die Region of Interest (ROI), deren Größe 8x8 cm beträgt. Alle für diese Fragestellung entscheidenden Strukturen befinden sich innerhalb der ROI. Die Regionen außerhalb würden sich zur Messung weniger eignen, da dann störende Einflüsse von anderen Gewebeararten wie Knochen, Fett und besonders Luft zu erwarten sind.

Folgende Metaboliten wurden hinsichtlich ihrer Konzentration untersucht:

- Creatin (Cr)
- Glycerophosphoryl-Cholin (GPC)
- Glycerophosphoryl-Cholin + Phosphatidyl-Cholin (GPC + PCh)
- Myo-Inositol (ml)
- N-Acetylaspartat (NAA)
- N-Acetylaspartat + N-Acetylaspartylglutamat (NAA + NAAG)

- Glutamat (Glu)
- Glutamat + Glutamin (Glu + Gln)

3.3. Auswertung

Die Rohdaten wurden von dem Tomographen auf eine externe Workstation der Sektion für experimentelle Kernspinresonanz des ZNS der Universitätsklinik Tübingen transferiert und dort mit dem für diese Art der MRS-Auswertung entwickelten Programm Culich innerhalb des Programms Matlab auf dem Betriebssystem Linux weiterbearbeitet.

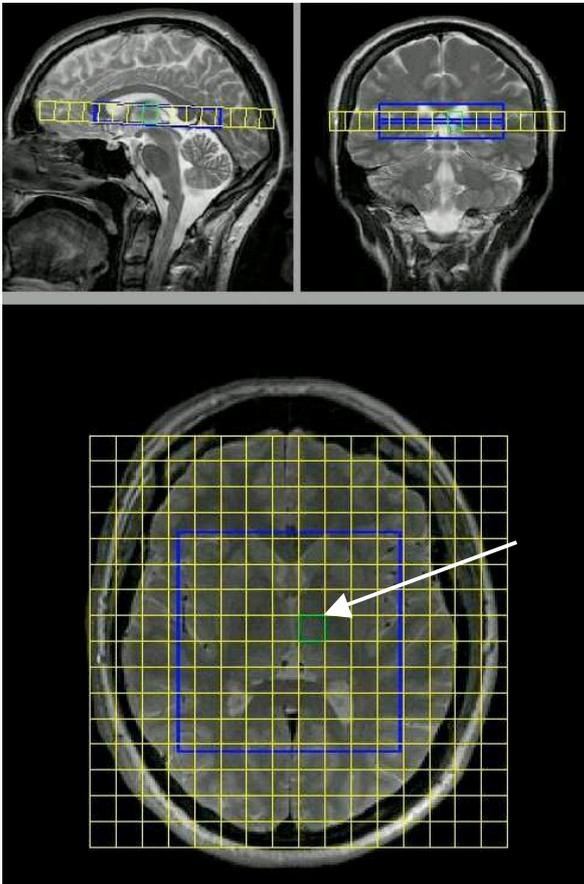


Abbildung 8

Beispiel für die Platzierung der Region of Interest in Sagittal-, Koronar- und Axialebene. Das auszuwertende Voxel ist durch den Pfeil markiert.

Da die ROI und damit die einzelnen auswertbaren Voxel bei jedem Probanden nicht exakt in den gleichen Strukturen innerhalb der Sagittalebene lagen, mussten diese für jede neuroanatomische Struktur einzeln angepasst und neu berechnet werden. Dazu wurden mittels der Grid Shift Funktion des Culich-

Programms immer von derselben Person die Voxel an die möglichst gleiche anatomische Stelle bei allen Probanden verschoben, um die interindividuelle Schwankung auf so geringem Niveau wie möglich zu halten. Für trotzdem resultierende Streuung ist die Voxelposition daher nur in geringem Maße verantwortlich.

Unter mehreren zur Verfügung stehenden Methoden zur Quantifizierung von CSI-Spektren wurde LCModel (Provencher 1994 und 2001) gewählt, ein nicht-interaktives Verfahren, das spektroskopische Daten in der Frequenz-Domäne auswertet. Dabei werden in vivo-Spektren als lineare Kombination eines Sets von in vitro-Modellspektren ausgerechnet. Dieses Verfahren läuft vollautomatisch ab und im Gegensatz zu interaktiven Verfahren müssen nur die in vivo-Spektren in der Zeitdomäne eingelesen werden. Abläufe wie die Unterdrückung des Wassersignals und die Datenverarbeitung (Phasing und Fitting) laufen automatisch ab (Ross 2001). Es ist daher benutzerunabhängig und wird als ein sehr objektives Verfahren angesehen, welches unterschiedliche Spektrenauswertungen vergleichbar macht (Mierisova 2001).

Es wurden neben der Ermittlung der CSI-spektroskopischen Normwerte der untersuchten Regionen (Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen und Balken) folgende Fragestellungen erhoben:

- Welche Aussagen lassen die bei der CSI-Spektroskopie verwendbaren Parameterbilder zu? (Kapitel 4.1.)
- Wie hoch ist der Anteil auswertbarer Spektren? Gibt es dabei einen geschlechtsspezifischen Unterschied? (Kapitel 4.2.)
- Inwiefern unterscheiden sich die Spektren und Metaboliten in den verschiedenen Hirnregionen? (Kapitel 4.3.)
- Welche Aussagen lassen sich über die Metabolitenprofile treffen, wenn man

eine Altersgruppen-spezifische Einteilung der Probanden vornimmt? (Kapitel 4.4.)

4. Ergebnisse

4.1. Parameterbilder

Hier wird anhand der Beispiele zweier Probanden die Bedeutung der Parameterbilder erläutert. Diese bestehen aus zwei unterschiedlichen Bildern: Auf der linken Seite von Abbildung 9 ist ein Metabolitenbild zu sehen. Anhand dieser Bilder kann man beurteilen, in welchem Maße die Signalintensitäten der verschiedenen Metaboliten streuen. Auf der rechten Seite erscheint pro Metabolit ein so genanntes Fehlerbild, auf welchem abgelesen werden kann, wo innerhalb des untersuchten Bereichs die größte Quelle für Inhomogenitäten zu finden ist. Dadurch kann abgeschätzt werden, in welchen Hirnregionen eine gute Qualität der Spektren zu erwarten ist.

Aufgrund der Deckungsgleichheit der Parameterbilder mit der ROI, die spektroskopisch gemessen wird, können Signalintensitäten und deren Streuungen mit anatomischen Strukturen in Verbindung gebracht werden. So werden möglicherweise Inhomogenitäten, z.B. zwischen den beiden Großhirnhemisphären nicht spiegelbildlich angeordnete Signalintensitätsverläufe, möglicherweise erklärbar.

In Abbildung 9 sind die Parameterbilder zweier Probanden beispielhaft aufgeführt. Das Bild 1a) zeigt im Metabolitenbild des einen Probanden die Creatin-Verteilung in der Region of Interest. In Bild 1b) sieht man das entsprechende Fehlerbild desselben Probanden. Entsprechend beinhalten die Bilder 5a) und 5b) die Creatin-Verteilung und das Fehlerbild eines anderen Probanden. Rot sind jeweils die höchsten Konzentrationen markiert, blau die niedrigsten. Beim Betrachten der Bilder beider Probanden fällt auf, dass sich im medialen Bereich der rostralen Begrenzung eine Region von wenigen Quadratzentimetern befindet, in welcher sich die Fehlerbilder in etwa decken. Diese zeigte sich auch bei der Mehrzahl der übrigen Probanden.

Die hohe Unsicherheit bei der Ermittlung der Metabolitenkonzentrationen lassen sich auf die Inhomogenitäten des lokalen Magnetfeldes durch nahe gelegene knochen- bzw. luftgefüllten Strukturen wie beispielsweise dem Sinus sphenoidalis zurückführen.

Bei Messungen in Bereichen, die in den Fehlerbildern blau markiert sind, kann in der Regel davon ausgegangen werden, dass die Metabolitenkonzentrationen keinen großen Störeinflüssen unterliegen.

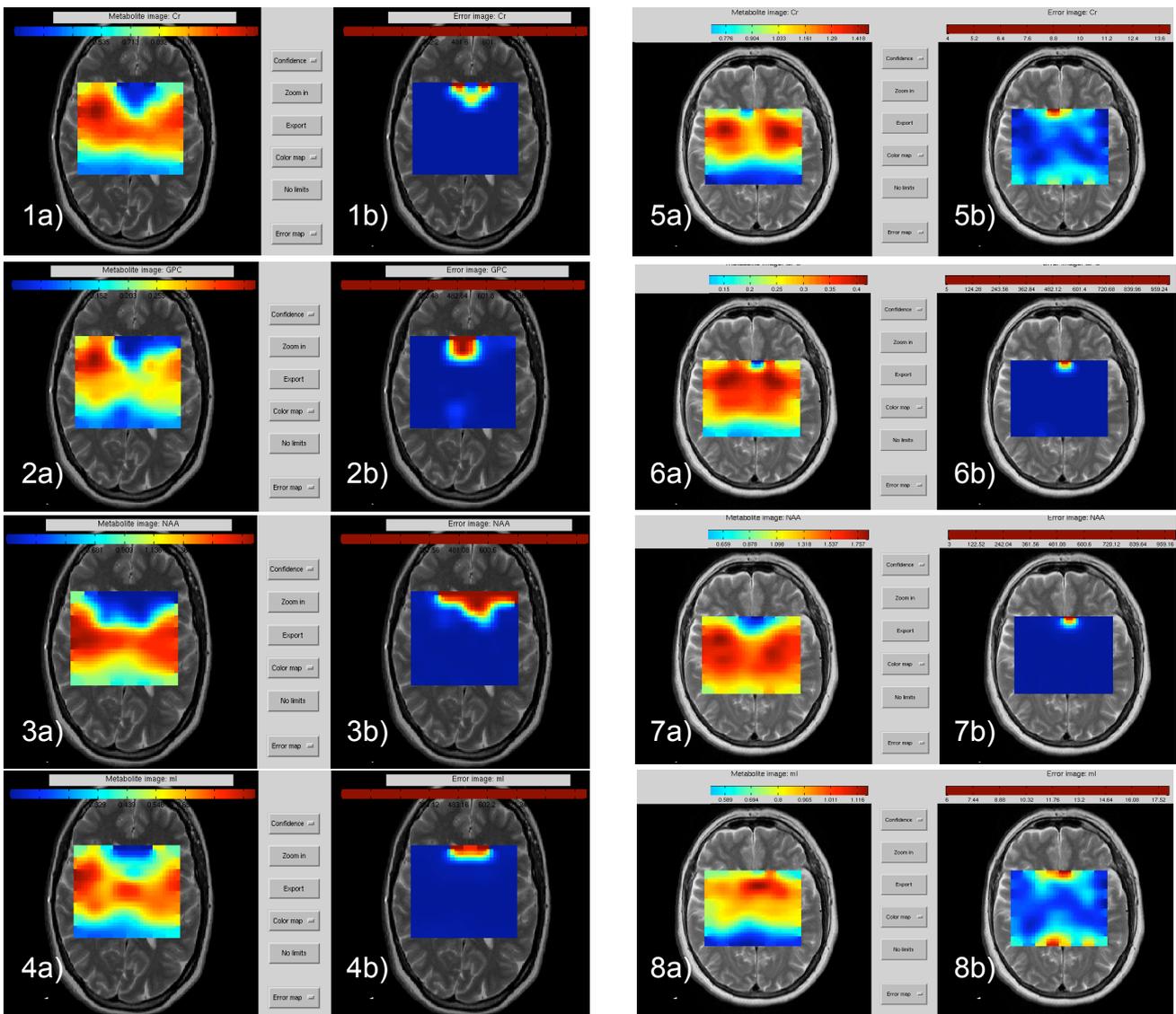


Abbildung 9

Beispiele für Parameterbilder zweier Probanden. Proband 1= 1 bis 4; Proband 2= 5 bis 8. Jeweils Metaboliten- (a) und Fehlerbild (b) von folgenden Metaboliten: Cr=Creatin; GPC=Cholin; NAA=Acetylaspartat; ml=Myo-Inositol.

4.2. Auswertbarkeit der Spektren

Die Ergebnisse der Probandendaten-Auswertung können einerseits in Spektren und Parameterbilder sichtbar gemacht werden, andererseits erhält man diejenigen Metabolitenkonzentrationen, welche mit ihrer Streuung unter 20% liegen. Ein durch welche Ursache auch immer ungenauer oder verzerrter Voxelinhalt kann sich in einem so hohen Fehlerwert eines oder mehrerer Metabolitensignals ausdrücken, dass die Voxelsignale nicht mehr verwertbar sind.

Bezüglich der zu klärenden Fragen wurden die prozentualen Anteile der Probanden gemäß der Kapitel 4.2.1. bis 4.2.4. und nach Geschlecht aufgeteilt:

4.2.1. Anteil an nicht auswertbaren Metaboliten

Zunächst wurde berechnet, wie hoch der Anteil an Probanden ist, bei welchen die erhobenen Metaboliten (Cr, GPC, NAA, ml, NAA+NAAG, Glu, Glu+Gln) aufgrund einer Standardabweichung über 20% aus der Wertung genommen werden mussten.

Bei der Darstellung des prozentualen Anteils an Probanden, von welchen kein einziges Spektrum verwertbar war (Tabelle 1), fällt auf, dass im Bereich des Thalamus sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Probanden jede spektroskopische Untersuchung erfolgreich ausgewertet werden konnte. Im Bereich des Nucleus caudatus, vor allem auf der rechten Seite, konnten dagegen verhältnismäßig viele Daten (39%) von weiblichen Probanden nicht verarbeitet werden. Im Putamen wiederum lieferten alle Frauen auswertbare Spektren. In der Balkenregion gingen insgesamt drei Probanden nicht mit in die Wertung ein, da sich die Messebene auf einer Höhe befand, auf welcher der Balken nicht angeschnitten war.

Tabelle 1

Nicht auswertbare Metabolite als prozentualer Anteil an der Gesamtanzahl der möglichen Spektren, nach Geschlecht getrennt.

	Männliche Probanden (n=19)	Weibliche Probanden (n=13)
Thalamus rechts	0%	0%
Thalamus links	0%	0%
Ncl. caudatus rechts	11%	39%
Ncl. caudatus links	11%	8%
Putamen rechts	11%	0%
Putamen links	11%	0%
Balken	5% (n=18)	8% (n=11)

4.2.2. Anteil an vollständig auswertbaren Spektren

Bei der folgenden Aufteilung der Probanden (Tabelle 2) wird dargestellt, wie hoch der Prozentsatz an Messungen ist, bei welchem jeder einzelne Metabolit eines Probanden auswertbar war.

Tabelle 2

Anteil an vollständig auswertbaren Spektren in Prozent, nach Geschlecht getrennt.

	Männliche Probanden (n=19)	Weibliche Probanden (n=13)
Thalamus rechts	47%	39%
Thalamus links	42%	46%
Ncl. caudatus rechts	32%	8%
Ncl. caudatus links	26%	8%
Putamen rechts	32%	46%
Putamen links	42%	31%
Balken	28% (n=18)	18% (n=11)

Die Ergebnisse streuen um ca. 30%.

Bei der Auswertung fiel auf, dass zwar vergleichsweise viele Probanden durch Metabolitenkonzentrationen über 20% aus dem Raster fielen, dass dies jedoch häufig nur von den Signalen von Glutamin und/oder Glutamat verursacht wurde. Daher schien ein weiterer Auswertungsparameter sinnvoll: Wenn die zu stark streuenden Konzentrationen von Glu+Gln vernachlässigt werden, kann man davon unabhängig erkennen, wie sich die Signale der anderen Metaboliten hinsichtlich Geschlecht und Region verhalten:

4.2.3. Anteil an vollständig auswertbaren Spektren mit Vernachlässigung des Glutamat- und Glutamin-Signals

Tabelle 3

Anteil an vollständig auswertbaren Spektren ohne Berücksichtigung des Signals von Glutamat und Glutamin, nach Geschlecht getrennt.

	Männliche Probanden (n=19)	Weibliche Probanden (n=13)
Thalamus rechts	95%	100%
Thalamus links	95%	100%
Ncl. caudatus rechts	32%	8%
Ncl. caudatus links	26%	8%
Putamen rechts	32%	46%
Putamen links	53%	46%
Balken	89%	82%

Es fallen bei dieser umarrangierten Darstellung der hohe Prozentsatz an vollständig auswertbaren Spektren innerhalb des Thalamus und im Balken auf, andererseits finden sich im Nucleus caudatus und im Putamen teilweise relativ niedrige Werte (8-53%), d.h. ein Großteil der Streuung muss hier einen anderen Grund haben als die stark verzerrenden Glu/Gln-Signale.

In der folgenden Darstellung wird dies bestätigt:

4.2.4. Anteil des Glutamat- und Glutamin-Signals an der Streuung

Hier soll deutlich gemacht werden, wie hoch der Einfluss der Signale von Glutamin und Glutamat auf die Höhe der Streuung ist. Dazu wurde die Anzahl der aufgrund des Glutamin-/Glutamatsignals nicht auswertbaren Spektren durch die Gesamtzahl der Spektren geteilt, um den Prozentsatz an Messungen zu erhalten, bei welchen diese beiden Metaboliten für Ungenauigkeiten verantwortlich sind.

Tabelle 4

Anteil des Signals von Glutamat und Glutamin an der Streuung, nach Geschlecht getrennt.

	Männliche Probanden (n=19)	Weibliche Probanden (n=13)
Thalamus rechts	76,9 %	100 %
Thalamus links	73,7 %	100 %
Ncl. caudatus rechts	16,3 %	20,3 %
Ncl. caudatus links	14,3 %	12,0 %
Putamen rechts	12,5 %	22,2 %
Putamen links	28,1 %	41,7 %
Balken	92,0 %	93,3 %

Wieder lassen sich im Thalamus und im Balken, sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Probanden, die größten Störeinflüsse im Glu/Gln-Signal finden. Jedoch muss im Putamen und Nucleus caudatus ein anderer Metabolit für die Ungenauigkeiten verantwortlich sein. Bei erneuter Betrachtung der Originalwerttabellen konnte kein einzelner Metabolit herausgehoben werden, welchem ein besonderer Anteil an der Streuung zugesprochen werden könnte. Die hohen Standardabweichungen verteilten sich einigermaßen gleichmäßig. Im Diskussionsteil wird eingehender auf die Frage eingegangen werden, woher die unterschiedlichen Ausmaße der Streuung kommen könnten.

4.3. Ergebnisse in verschiedenen Hirnregionen

Im Folgenden werden zunächst die ermittelten absoluten Metabolitenkonzentrationen bzw. deren Mittelwerte und Standardabweichungen aufgeführt.

In der Literatur werden häufig keine absoluten Werte genannt, dafür aber aufgrund der besseren Vergleichbarkeit Verhältniswerte (Ratios) zweier Absolutwerte, in diesem Fall wird der Quotient des absoluten Creatin-Signals verwendet. In mehreren Untersuchungen (Miller 1991; Chamuleau 1991) konnte gezeigt werden, dass die Konzentrationen in Form von Ratios besser geeignet sind, um quantitative Aussagen und Vergleiche zu ermöglichen. Die relative Stabilität des Creatin-Peaks gegenüber pathologischen Einflüssen ist schon lange bekannt. Man macht sie sich zunutze, indem man jeweils die absolute Konzentration der übrigen Metabolite durch die des Cr teilt und damit unabhängiger Werte erhält, die zu geringerer interindividueller Streuung führen und den Einfluss von externen Faktoren, die die Signale betreffen, reduzieren. Dieses Verfahren der Ratio-Berechnung hat sich durchgesetzt und wird hier auch aufgegriffen, um die errechneten Konzentrationen untereinander und mit bereits veröffentlichten Daten zu vergleichen.

4.3.1. Thalamus

Der Thalamus als zentrale Struktur auf Basalganglienebene ist einfach zu identifizieren, da seine mediale Begrenzung durch den dritten Ventrikel definiert ist. Ein Voxel mit der Kantenlänge von 1cm konnte aufgrund der relativ großen Größe der Struktur problemlos mittig positioniert werden. Es wurden bei jedem Probanden beide Seiten untersucht und alle Spektren und Signalintensitäten in einer Tabelle dokumentiert. Abb. 10 veranschaulicht in drei Orientierungen, wo sich das Voxel für die Messung im Thalamus befindet.

Da der Thalamus etwa in der Mitte angeschnitten wurde und annähernd genauso tief wie breit ist, kann davon ausgegangen werden, dass tatsächlich nur thalamisches Gewebe durch die Auswertung der darin liegenden Voxel untersucht wurde.

Wie repräsentative Beispielspektren (Abbildung 11) zeigen, sind die Spektren einander sehr ähnlich. Die Peaks von ml, Cho, Cr und NAA können eindeutig identifiziert werden, nur der Bereich der Glu-/Gln-Peaks erscheint teilweise etwas weniger differenziert.

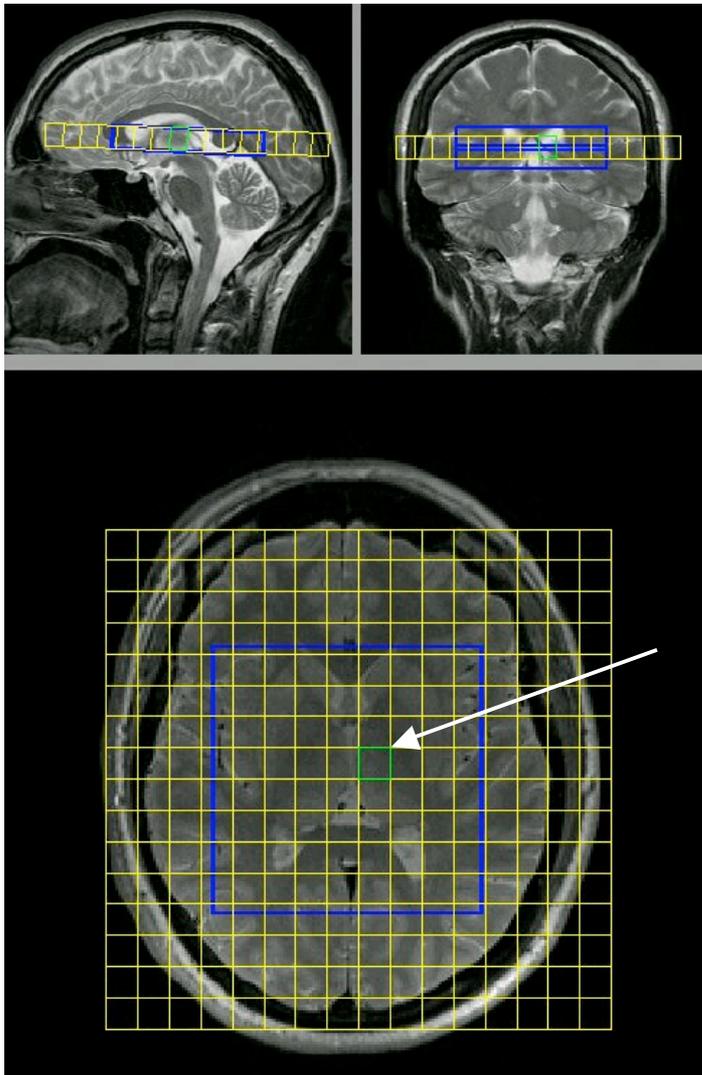


Abbildung 10

Voxelposition im linken Thalamus (durch den Pfeil markiert).
Der blaue Rahmen stellt die ROI (Region of Interest) dar.

In Abb. 12 wird durch das Balkendiagramm veranschaulicht, welche Metaboliten jeweils rechts und links auswertbar waren (d.h. die Anzahl an Signalintensitäten, welche eine Streuung kleiner 20% besitzen).

Dabei fällt die gute Auswertbarkeit der Metaboliten Cr, GPC, ml, NAA und der kombinierten Peaks von GPC+PCh und NAA+NAAG im Gegensatz zu den Signalen von Glu und Glu+Gln auf, die als kombiniertes Signal nur bei der

Hälfte der Probanden mit der erforderlichen Standardabweichung nachweisbar waren.

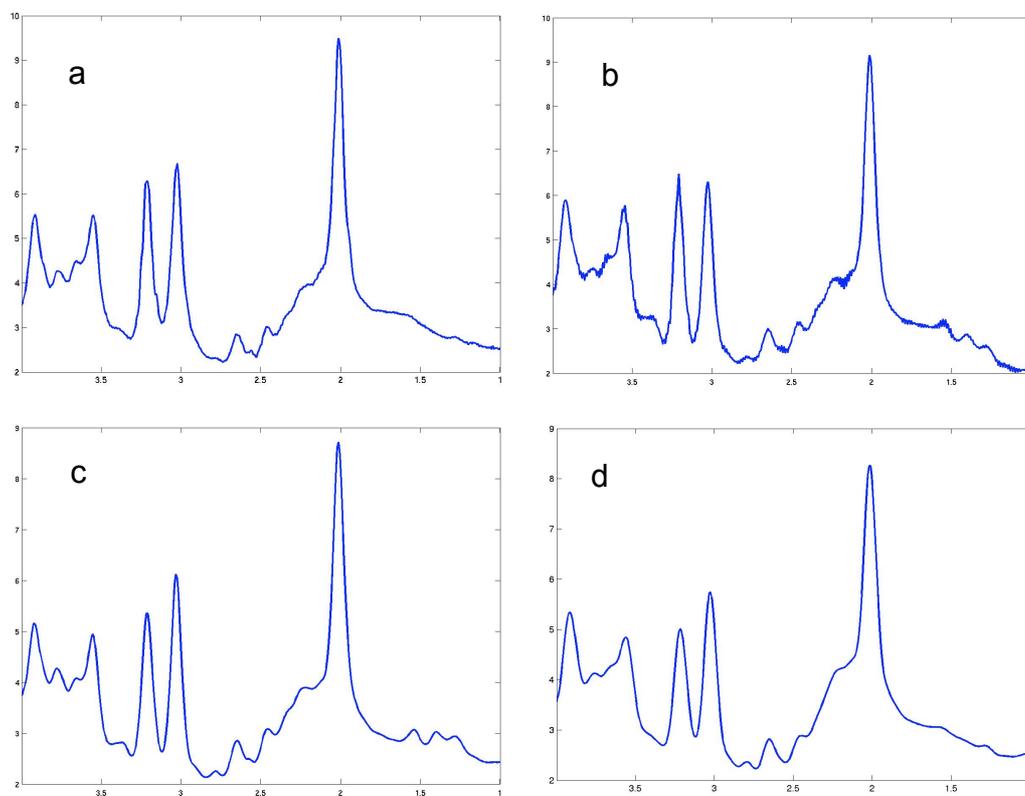


Abbildung 11

Beispiele für Spektren aus der Thalamus-Region:

a: Proband 13, links; b: Proband 28, links; c: Proband 20, rechts; d: Proband 25, rechts

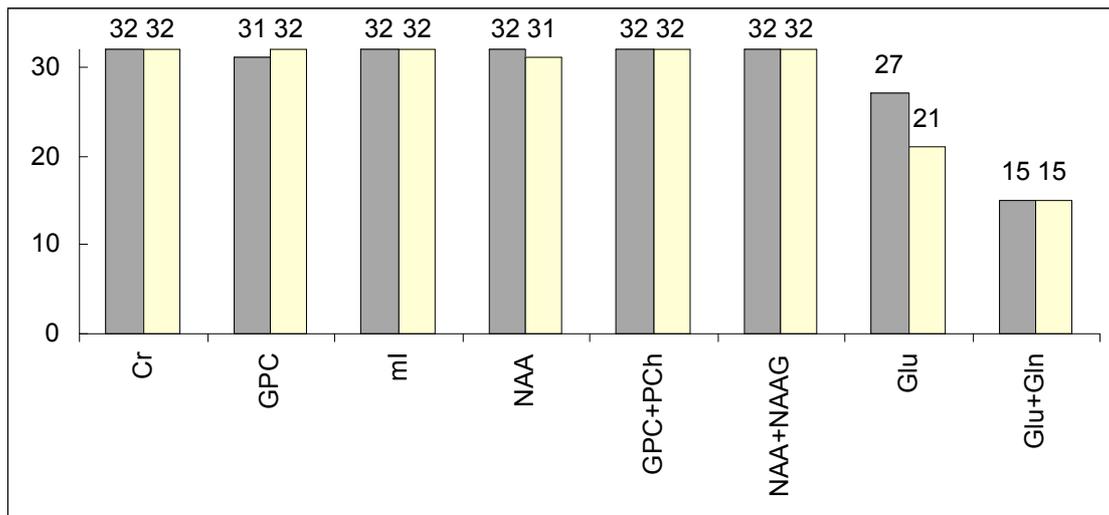


Abbildung 12

Anzahl der auswertbaren Spektren (n=32) im Thalamus; die zweifarbigen Säulen stellen jeweils die betreffende linke (dunkel) bzw. rechte (hell) Hirnregion dar.

In Tabelle 5 sind die Rohdaten (d.h. die absoluten Metabolitenkonzentrationen) der Mittelwerte aller 32 Probanden aufgeführt, sowohl separat die rechte und linke Hemisphäre als auch gemeinsame Mittelwerte von beiden Seiten. In der Spalte rechts neben den Absolutwerten ist jeweils ein prozentualer Fehlerwert angegeben, der innerhalb des Auswertungsprogrammes berechnet wird und die jeweilige Unsicherheit der Metabolitenkonzentration widerspiegelt. Auch dies ein Wert, der über alle Probanden gemittelt wurde.

Tabelle 5

Thalamus: Mittelwerte über alle Probanden; absolute Konzentrationen.

Metabolit	rechts		links		Mittelwerte rechts + links	
	Konz.	Fehler %	Konz.	Fehler %	Konz.	Fehler %
Cr	1,146	5,4	1,141	5,8	1,144	5,6
GPC	0,332	6,6	0,340	7,0	0,336	6,8
ml	0,884	7,9	0,860	8,3	0,872	8,1
NAA	1,572	6,6	1,640	6,1	1,606	6,4
GPC+PCh	0,331	7,0	0,331	3,6	0,331	5,3
NAA+NAAG	1,663	4,1	1,693	4,2	1,678	4,2
Glu	1,107	15,6	1,118	15,8	1,113	15,7
Glu+Gln	1,628	15,9	1,535	17,2	1,582	16,6

In der folgenden Tabelle 6 sind die aus den obigen Rohwerten gebildeten Ratios eingetragen. Wie schon erwähnt, ergeben sich diese aus dem Quotienten einzelne Konzentration geteilt durch Cr-Konzentration. Auch hier sind die Werte der rechten und linken Hemisphäre zunächst einzeln und dann als Gesamtwert aufgeführt. In den benachbarten Spalten ist die Standardabweichung innerhalb der Ratio-Werte berechnet worden, die etwas über die interindividuelle Stabilität eines Metaboliten-Ratios innerhalb der untersuchten Region aussagt.

Die größten Streuungen sind sowohl bei den Rohdaten als auch bei den Ratios in der Gruppe der Glu- und Glu+Gln-Werte zu finden, die übrigen Metaboliten zeigen eher eine niedrige Streuung, in der Rohwerttabelle findet sich unter ihnen kein Fehlerwert über 10%.

Tabelle 6

Thalamus: Creatin-Ratios

Metabolit	rechts		links		Mittelwerte rechts + links	
	Mittelwert	SD %	Mittelwert	SD %	Mittelwert	SD %
GPC/Cr	0,287	3,2	0,291	3,6	0,289	3,4
ml/Cr	0,778	10,9	0,761	11,0	0,770	11,0
NAA/Cr	1,371	10,2	1,431	12,3	1,401	11,3
GPC+PCh / Cr	0,287	3,2	0,291	3,6	0,289	3,4
NAA+NAAG / Cr	1,454	10,3	1,488	11,7	1,471	11,0
Glu / Cr	0,942	20,6	0,949	18,5	0,946	19,6
Glu+Gln / Cr	1,396	25,8	1,341	25,9	1,369	25,9

4.3.1.1. Intraregionale Stabilität

Um zu zeigen, wie stark sich die absoluten Metabolitensignale verändern, wenn ein Voxel innerhalb des Thalamus um einen Zentimeter versetzt wird, wurden bei vier Probanden versuchsweise zusätzliche Auswertungen vorgenommen. Dabei soll jeweils der in Tabelle 5 aufgeführte absolute Wert mit drei neu ermittelten Werten in der unmittelbar benachbarten Umgebung verglichen werden.

Die Voxel der erneuten Messung wurden durch die Grid Shift-Funktion des Programmes Culich an 1cm weiter ventral, dorsal und lateral liegende Positionen gebracht und ausgewertet. Die Rohdaten dieser Auswertung sind in

Tabelle 7 aufgeführt. Der oberste Wert ist derjenige, der an der „richtigen“ Stelle erhoben wurde (er entspricht demjenigen aus der Rohwerttabelle 5), darunter stehen die drei an benachbarten Stellen gemessenen Konzentrationen.

Der Thalamus eignet sich für diesen Vergleich, da innerhalb der Struktur ausreichend Platz für mehrere Voxel ist und es daher schwieriger ist, die Voxel bei jedem Probanden in dieselbe Stelle zu legen.

Aus diesen vier Konzentrationen wurden die Abweichungen der drei neu ermittelten Werte pro Metabolit jeweils durch den ursprünglichen Originalwert geteilt, um so auf eine Prozentzahl zu kommen, die das Verhältnis der verschobenen zum ursprünglich platzierten Voxelinhalt abbildet (Tabelle 8).

Tabelle 7

Darstellung der intraindividuellen Streuung: Ursprüngliche und um 1cm versetzte absolute Metabolitenkonzentrationen innerhalb des Thalamus anhand von vier Probanden.

1= Proband 1 2= Proband 31 3= Proband 28 4= Proband 14

a) = Ursprüngliche Voxelposition (siehe auch Tab. 5)

b) = Voxelposition 1cm ventral von Position a)

c) = Voxelposition 1cm dorsal von Position a)

d) = Voxelposition 1cm lateral von Position a)

	Cr	GPC	ml	NAA	GPC +PCh	NAA+ NAAG	Glu	Glu+ Gln
1a)	1,071	0,335	0,836	1,588	0,335	1,588		
1b)	1,166	0,356	0,876	1,645	0,356	1,686	1,141	1,460
1c)	1,179	0,353	0,896	1,745	0,353	1,745	0,954	
1d)	1,175	0,336	0,851	1,752	0,336	1,752	0,980	
2a)	1,330	0,353	1,011	1,750	0,353	1,956	1,434	1,455
2b)	1,291	0,354	0,993	1,676	0,354	1,912	1,293	1,393
2c)	1,201	0,339	0,810	1,479	0,339	1,717	1,324	1,324
2d)	1,375	0,389	0,937	1,914	0,389	2,046	1,402	1,402
3a)	1,231	0,392	1,000	1,573	0,392	1,763	1,141	1,585
3b)	1,221	0,377	0,957	1,637	0,377	1,752	1,026	1,518
3c)	1,095	0,380	0,853	1,492	0,380	1,550		
3d)	1,227	0,391	0,959	1,817	0,391	1,859	1,062	
4a)	1,149	0,422	0,948	1,626	0,422	1,707	0,989	1,503
4b)	0,936	0,356	0,866	1,304	0,356	1,306		
4c)	1,219	0,432	0,947	1,627	0,432	1,719	1,162	1,734
4d)	1,176	0,399	0,972	1,704	0,421	1,875	1,085	1,656

Im Durchschnitt ergeben sich aus Tabelle 8 für die einzelnen Metaboliten in den Gewebewürfeln, die einen Zentimeter in die Nachbarregion verschoben wurden, folgende Abweichung von 100% im Vergleich zum ursprünglich platzierten Voxel:

Cr:	6,2%
GPC:	4,6%
ml:	5,7%
NAA:	8,5%
GPC+PCh:	4,2%
NAA+NAAG:	7,3%
Glu:	9,1%
Glu+Gln:	7,7%

Diese Zahlen können beispielhaft dazu dienen, diejenige Streuung abzuschätzen, die intraindividuell durch unterschiedliche Platzierung der Voxel entsteht.

Tabelle 8

Darstellung der intraindividuellen Streuung: Um 1cm versetzte Metabolitenkonzentrationen (ventral, dorsal und lateral) innerhalb des Thalamus anhand von vier Probanden. Die versetzten Werte sind in Prozent als Verhältniswert zum ursprünglich platzierten Voxel-Wert angegeben. 100% bedeuten, dass der an benachbarter Stelle ermittelte Wert genau dem an korrekter mittiger Lokalisation im Thalamus entspricht.

1= Proband 1

2= Proband 31

3= Proband 28

4= Proband 14

	Cr	GPC	ml	NAA	GPC+ PCh	NAA+ NAAG	Glu	Glu+ Gln
1b)	109%	106%	105%	104%	106%	106%	-	-
1c)	110%	105%	107%	110%	105%	110%	-	-
1d)	110%	100%	102%	110%	100%	110%	-	-
2b)	97%	100%	98%	96%	100%	98%	91%	96%
2c)	90%	96%	80%	85%	96%	88%	92%	91%
2d)	103%	110%	93%	109%	110%	105%	98%	96%
3b)	99%	96%	96%	104%	96%	99%	90%	96%
3c)	89%	97%	85%	95%	97%	88%	-	-
3d)	100%	100%	96%	116%	100%	105%	93%	-
4b)	81%	84%	91%	80%	84%	77%	-	-
4c)	106%	102%	100%	100%	102%	101%	118%	115%
4d)	102%	95%	103%	105%	100%	110%	110%	110%

4.3.2. Nucleus caudatus

Der Nucleus caudatus, bzw. dessen Anteil des Caput/Kopfes befindet sich auf Höhe der axial angeschnittenen Basalganglien weiter frontal gelegen als der Thalamus. Die Vorderhörner der Seitenventrikel dienen als mediale Begrenzung, in lateral-rostraler Richtung grenzt er an die Capsula interna. Die im Vergleich geringe Größe des Caput nucleii caudati (ca. 1cm Durchmesser auf der verwendeten Schnittebene) und die schräge Lage bereiteten größere Schwierigkeiten, die Voxel exakt zu positionieren. Die Struktur bildet eine Art Diagonale innerhalb der Voxelecken. Bei einigen Probanden, wie auch in Abbildung 13 zu erkennen, konnte die Platzierung nur erfolgen, wenn zusätzlich zum Nucleus caudatus auch noch ein kleiner Anteil der benachbart liegenden Strukturen wie der Capsula interna, des Putamens und/oder des Seitenventrikels in das Voxel mit hinein ragte.

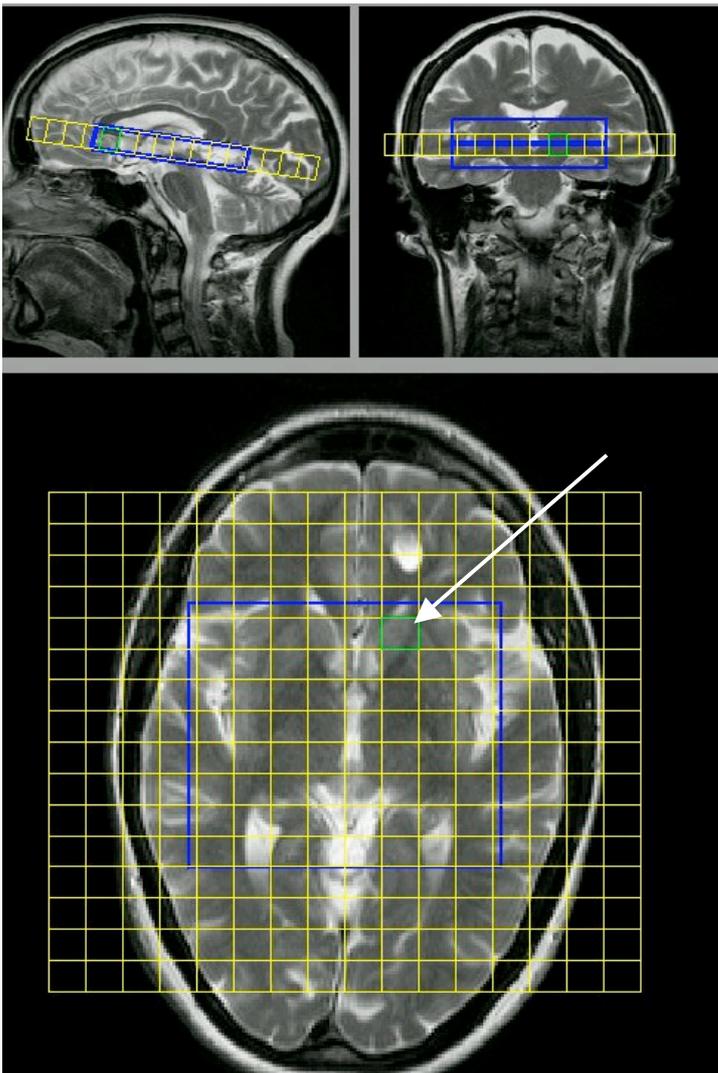


Abbildung 13

Voxelposition im linken Nucleus caudatus (durch den Pfeil markiert). Der blaue Rahmen stellt die ROI (Region of Interest) dar.

Auf Abb. 14 wird deutlich, wie stark die Variation der Spektren der Probanden innerhalb des Nucleus caudatus ist. Teilweise konnten einige Peaks eindeutig identifiziert werden (Abb. 14a), andererseits waren bei einer Vielzahl von Fällen nur eine verzerrte Linie wie beispielsweise in Abb. 14 c und d zu erkennen, die als solche nicht aussagekräftig sind und bei welchen auch durch eine zu starke Streuung der Werte keine Metabolitenkonzentrationen zu erhalten waren.

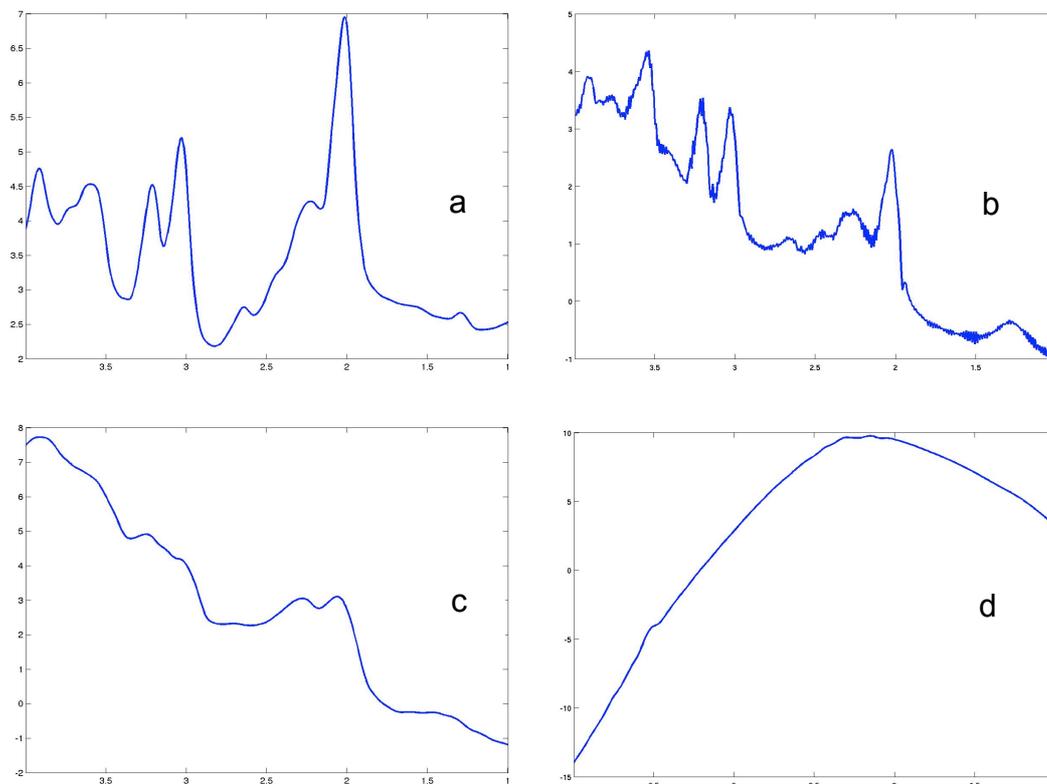


Abbildung 14

Beispiele für Spektren aus der Region des Nucleus caudatus: a: Proband 25, rechts; b: Proband 21, rechts; c: Proband 23, rechts; d: Proband 20, links.

Anhand von Abbildung 15 lässt sich noch deutlicher der Qualitätsunterschied der spektroskopischen Untersuchungsergebnisse zum Thalamus erkennen: Im Nucleus caudatus waren nur ca. ein Drittel der Daten überhaupt auswertbar, die Signale von NAA betreffend sogar nur ein Viertel. Dies ist auf beiden Gehirnhälften in etwa gleichmäßig ausgeprägt. Im Gegensatz zur Auswertung

im Thalamus steht bei den Metaboliten mit der größten Streuung nicht Glutamin und Glutamat im Vordergrund, sondern es sind alle Metaboliten in etwa gleich schwierig auswertbar.

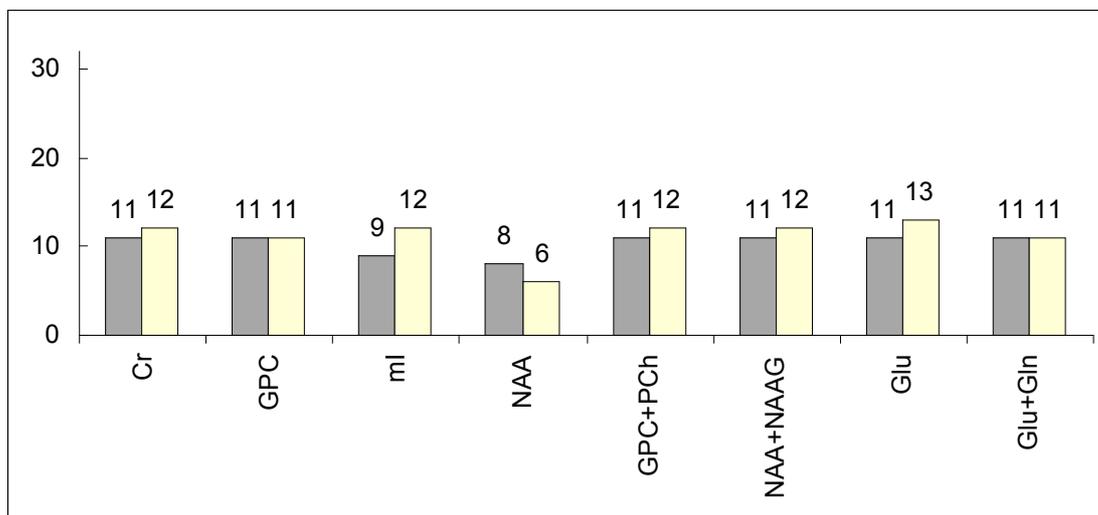


Abbildung 15

Anzahl der auswertbaren Spektren (n=32) im Nucleus caudatus; die zweifarbigen Säulen stellen jeweils die betreffende linke (dunkel) bzw. rechte (hell) Hirnregion dar.

In den folgenden Tabellen sind die ermittelten Konzentrationen und Cr-Ratios der Nucleus caudatus-Auswertungen aufgetragen. Erstere streuen relativ stabil um eine Standardabweichung von 10%, die bei allen Metaboliten in etwa gleich ausgeprägt ist. Es lässt sich bei Glu und Glu+Gln kein so starker Anstieg der Fehlerwerte feststellen wie im Thalamus.

Bei den Cr-Ratios zeigt sich bei allen Metaboliten außer bei GPC/Cr eine hohe Standardabweichung, die von ca. 20% bei den NAA-Ratios bis zu knapp 80% bei Glu-/Gln-Ratios reicht. Die Ratiowerte verhalten sich zwischen beiden Hemisphären instabil, teilweise ergeben sich Unterschiede von beinahe 15% zwischen den Streuungswerten der rechten und linken Seite.

Tabelle 9

Ncl. caudatus: Mittelwerte über alle Probanden; absolute Konzentrationen.

Metabolit	rechts		links		Mittelwerte rechts + links	
	Konz.	Fehler %	Konz.	Fehler %	Konz.	Fehler %
Cr	1,019	10,8	1,193	8,4	1,106	9,6
GPC	0,341	10,9	0,369	9,7	0,355	10,3
ml	0,952	13,7	0,970	13,7	0,961	13,7
NAA	1,100	11,7	1,077	11,0	1,089	11,4
GPC+PCh	0,343	10,8	0,344	10,2	0,344	10,5
NAA+NAAG	1,212	8,4	1,305	7,4	1,259	7,9
Glu	1,735	13,6	1,668	14,2	1,702	13,9
Glu+Gln	2,341	12,7	2,441	11,9	2,391	12,3

Tabelle 10

Nucleus caudatus: Creatin-Ratios

Metabolit	rechts		links		Mittelwerte rechts + links	
	Mittelwert	SD %	Mittelwert	SD %	Mittelwert	SD %
GPC/Cr	0,324	9,2	0,364	7,1	0,344	8,2
ml/Cr	0,751	27,7	0,778	19,4	0,765	23,6
NAA/Cr	1,095	35,6	0,943	18,7	1,019	27,2
GPC+PCh / Cr	0,358	16,9	0,311	7,4	0,335	12,2
NAA+NAAG / Cr	1,196	26,6	1,163	12,3	1,180	19,5
Glu / Cr	1,883	38,5	1,489	41,9	1,686	40,2
Glu+Gln / Cr	2,475	73,9	2,230	78,7	2,353	76,3

4.3.2.1. Intraregionale Stabilität

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.1. für den Thalamus dargelegt, wurden auch für den Nucleus caudatus zusätzliche Auswertungen an benachbarten Stellen vorgenommen, wobei es aufgrund der im Vergleich zum Thalamus geringen Größe der anatomischen Struktur nicht möglich war, die zusätzlichen Voxel ausschließlich innerhalb des Nucleus caudatus zu platzieren. Daher wurden zwei Voxel teilweise in der ventro-lateralen und in der dorso-medialen Umgebung des Kerngebietes positioniert. In den Tabellen 11 und 12 ist wieder jeweils die zuerst an korrekter Position ermittelte absolute Metabolitenkonzentration verglichen mit zwei benachbarten Voxel-Konzentrationen im Vergleich zu beurteilen, außerdem die prozentuale Abweichung von dem Originalwert. Es sind allerdings insgesamt weniger Werte vergleichbar.

Tabelle 11

Darstellung der intraindividuellen Streuung: Ursprüngliche und um 1cm versetzte absolute Metabolitenkonzentrationen innerhalb des Ncl. caudatus anhand von vier Probanden.

1= Proband 1 2= Proband 31 3= Proband 28 4= Proband 14

a) = Ursprüngliche Voxelposition (siehe auch Tab. 9)

b) = Voxelposition 1cm ventro-lateral von Position a)

c) = Voxelposition 1cm dorso-medial von Position a)

	Cr	GPC	ml	NAA	GPC+ PCh	NAA+ NAAG	Glu	Glu+ Gln
1a)	1,356	0,441	0,883	1,536	0,441	1,536	1,473	
1b)	0,989	0,370	0,939		0,370	1,018	1,680	2,390
1c)	1,190	0,399	1,174		0,399	1,285	2,015	2,545
2a)								
2b)							1,721	1,721
2c)	0,996	0,426	1,104	1,287	0,426	1,287		2,103
3a)	1,275	0,352	1,056		0,352	1,308	1,956	2,420
3b)	1,093	0,324	0,942		0,324	1,197	1,914	2,527
3c)	1,297	0,394	0,814		0,394	1,613	1,723	2,090
4a)		0,208			0,208		2,555	2,555
4b)								2,373
4c)								

Tabelle 12

Darstellung der intraindividuellen Streuung: Um 1cm versetzte Metabolitenkonzentrationen (ventral+lateral und dorsal+medial) innerhalb des Nucleus caudatus anhand von vier Probanden. Die versetzten Werte sind in Prozent als Verhältnswert zum ursprünglich platzierten Voxel-Wert angegeben. 100% bedeuten, dass der an benachbarter Stelle ermittelte Wert genau dem an korrekter mittiger Lokalisation im Nucleus caudatus entspricht.

1= Proband 1 2= Proband 31 3= Proband 28 4= Proband 14

	Cr	GPC	ml	NAA	GPC+ PCh	NAA+ NAAG	Glu	Glu+ Gln
1b)	73%	84%	106%		84%	66%	114%	
1c)	88%	91%	134%		91%	84%	137%	
2b)								
2c)								
3b)	86%	92%	89%		92%	92%	98%	104%
3c)	102%	112%	77%		112%	123%	88%	86%
4b)								
4c)								93%

Die fehlenden Werte in Tabelle 11 und 12 erklären sich aus teilweise und komplett nicht auswertbaren Signalen des Nucleus caudatus wie im Fall des Probanden 31.

Im Durchschnitt ergaben sich aus Tabelle 12 für die einzelnen Metaboliten in den Gewebewürfeln, die einen Zentimeter in die Nachbarregion verschoben wurden, folgende Abweichung von 100% im Vergleich zum ursprünglich platzierten Voxel:

Cr:	13,8%
GPC:	11,3%
ml:	18,5%
NAA:	keine Werte
GPC+PCh:	11,3%
NAA+NAAG:	20,3%
Glu:	16,3%
Glu+Gln:	8,3%

4.3.3. Putamen

Das Putamen eignet sich mit seiner Größe und Form gut für die Platzierung der 1x1x1 cm großen Voxel. Diese liegen in der rostralen Hälfte des Kerngebietes und soweit beurteilbar, besteht der Inhalt des Voxel ausschließlich aus zum Pallidum gehörendem Gewebe. Ein repräsentatives Beispiel für die Lokalisation findet sich in Abbildung 16.

In Abbildung 17 kann wieder die Variationsbreite an unterschiedlichen Ergebnissen der Spektrenqualität nachvollzogen werden, wenn auch weniger gut beurteilbare Spektren wie Beispiel d die Ausnahme sind.

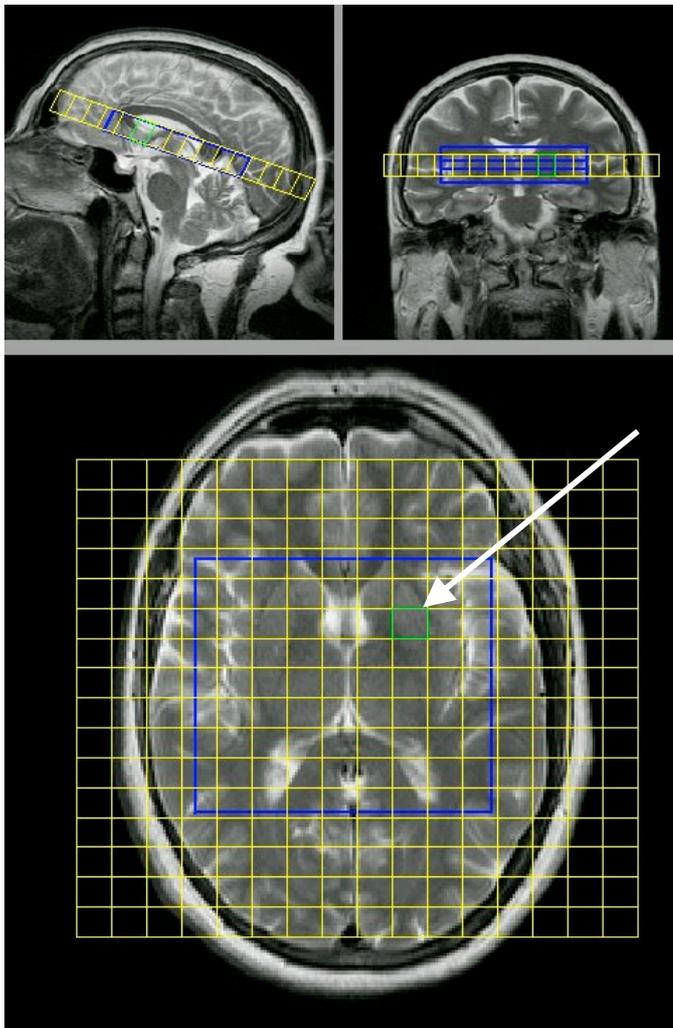


Abbildung 16

*Voxelposition im linken Putamen (durch den Pfeil markiert).
Der blaue Rahmen stellt die ROI (Region of Interest) dar.*

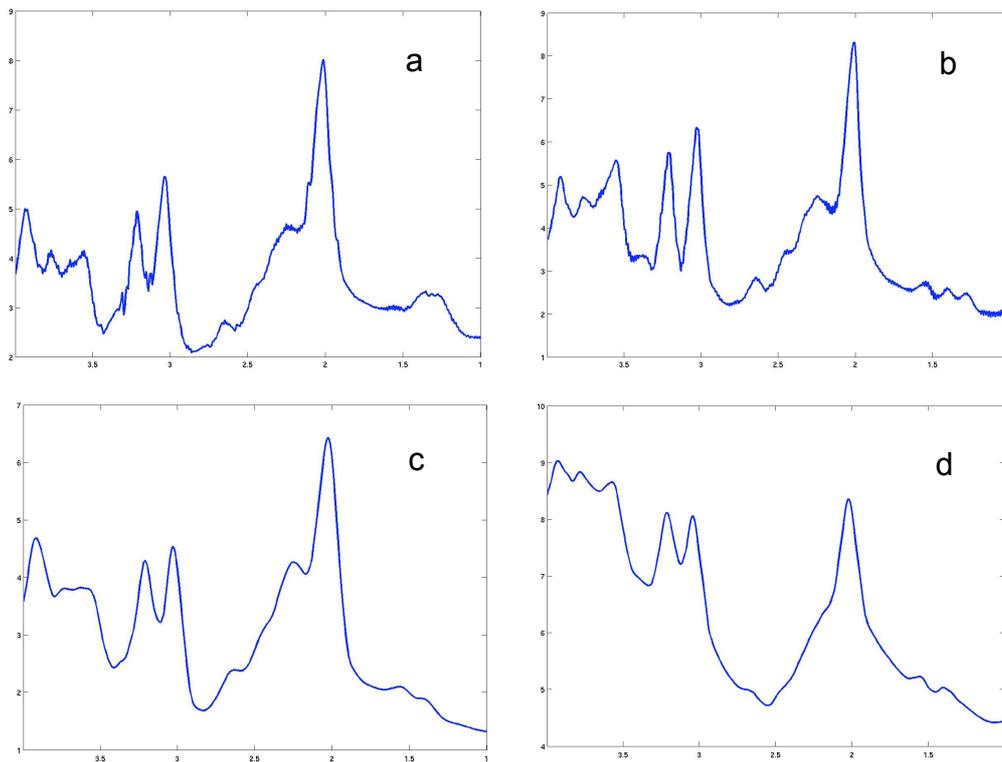


Abbildung 17

Beispiele für Spektren aus der Region des Putamens:

a: Proband 4, links; b: Proband 9, links; c: Proband 28, rechts; d: Proband 15, links.

Auffällig ist, wie in Abbildung 18 zu sehen, dass die NAA-Konzentrationen nur bei etwa der Hälfte der Probanden auswertbare Daten lieferten. Die übrigen Signalintensitäten führten in ähnlichem Maße wie bei den Thalamus-Ergebnissen zu einer ausreichend hohen Rate an auswertbaren Spektren.

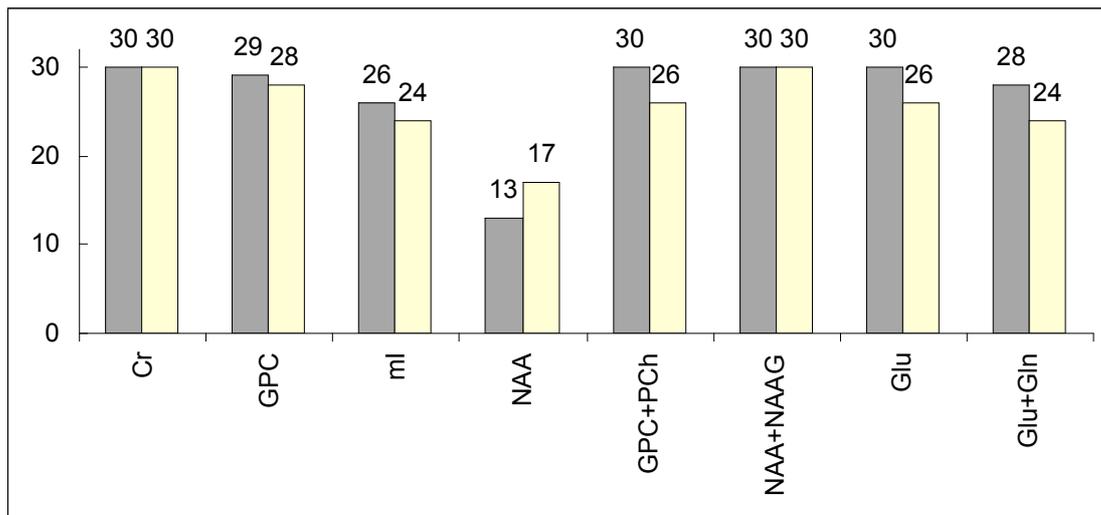


Abbildung 18

Anzahl der auswertbaren Spektren ($n=32$) im Putamen; die zweifarbigen Säulen stellen jeweils die betreffende linke (dunkel) bzw. rechte (hell) Hirnregion dar.

Es folgt die Darstellung der absoluten Metabolitenkonzentrationen des Putamens (Tab. 13); die Fehlerwerte betragen im Mittel etwa 10% und sind damit mit den Ergebnissen im Thalamus vergleichbar, jedoch ist hier weniger Glu/Gln in dominierendem Maße für die Ungenauigkeiten verantwortlich, vielmehr verteilen sie sich relativ gleichmäßig über alle Metaboliten.

Deutlicher voneinander differenzieren lassen sich die Cr-Ratios des Putamens (Tab. 14). Am wenigsten Streuung zeigt das kombinierte Cholin-Signal (GPC bzw. GPC+PCh) mit einer gemittelten Standardabweichung von 3,7%. Dagegen sind die Ratios von NAA und ml mittelgradig hoch (18,3 bzw. 15,6%), die Glu-/Glu+Gln-Ratios sind mit 35,5 und 54,6% wie in den zuvor beschriebenen Hirnregionen weitaus am wenigsten homogen.

Tabelle 13

Putamen: Mittelwerte über alle Probanden; absolute Konzentrationen

Metabolit	rechts		links		Mittelwerte rechts + links	
	Konz.	Fehler %	Konz.	Fehler %	Konz.	Fehler %
Cr	1,351	6,8	1,344	7,0	1,348	6,9
GPC	0,383	9,0	0,380	9,0	0,382	9,0
ml	0,918	13,0	0,897	12,6	0,908	12,8
NAA	1,403	12,1	1,358	11,2	1,381	11,7
GPC+PCh	0,380	9,1	0,377	9,3	0,379	9,2
NAA+NAAG	1,599	5,5	1,572	5,6	1,586	5,6
Glu	2,038	11,5	1,992	11,9	2,015	11,7
Glu+Gln	2,923	10,7	2,841	11,4	2,882	11,1

Tabelle 14

Putamen: Cr- Ratios

Metabolit	rechts		links		Mittelwerte rechts + links	
	Konz.	SD %	Konz.	SD %	Konz.	SD %
GPC/Cr	0,279	3,3	0,277	4,0	0,278	3,7
ml/Cr	0,637	18,5	0,654	12,6	0,646	15,6
NAA/Cr	0,953	19,0	0,964	17,6	0,959	18,3
GPC+PCh / Cr	0,283	3,6	0,277	3,9	0,280	3,8
NAA+NAAG / Cr	1,175	14,2	1,167	10,0	1,171	12,1
Glu / Cr	1,544	39,9	1,426	31,0	1,485	35,5
Glu+Gln / Cr	2,215	71,7	2,003	37,5	2,109	54,6

4.3.4. Balken

Von den 32 untersuchten Probanden konnte nur bei 29 die Region des Splenium corporis callosi aufgefunden und spektroskopisch gemessen werden, bei den übrigen drei Probanden war die Schnittebene zu niedrig angelegt worden oder aufgrund anatomischer Lageunterschiede stellte sich der Balken nicht groß genug in der Ebene der Basalganglien dar. In Abbildung 19 ist das Beispiel einer Originalaufnahme gezeigt, bei welcher das Voxel regelrecht in der weißen Substanz des Balkens liegt.

In Abbildung 20 sind exemplarisch zwei Spektren aufgeführt, die für die Balkenregion repräsentativ sind. Im Allgemeinen sind die Metaboliten-Peaks alle gut abgrenzbar und die Spektren verlaufen parallel zur x-Achse nahe der Baseline.

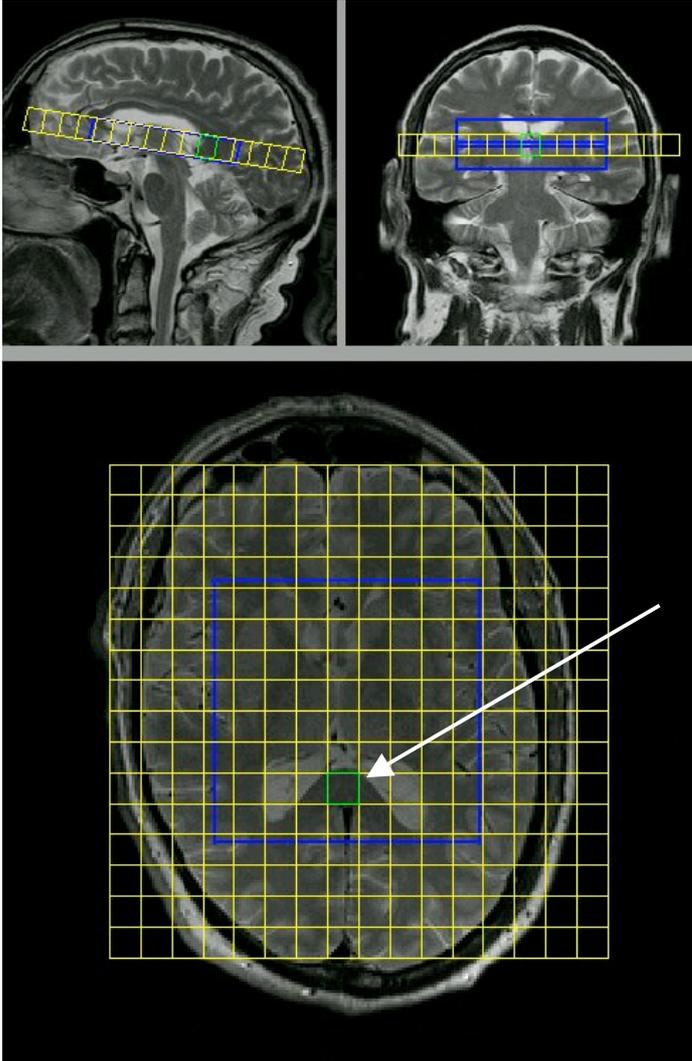


Abbildung 19

Voxelposition im Balken (durch den Pfeil markiert).
Der blaue Rahmen stellt die ROI (Region of Interest) dar.

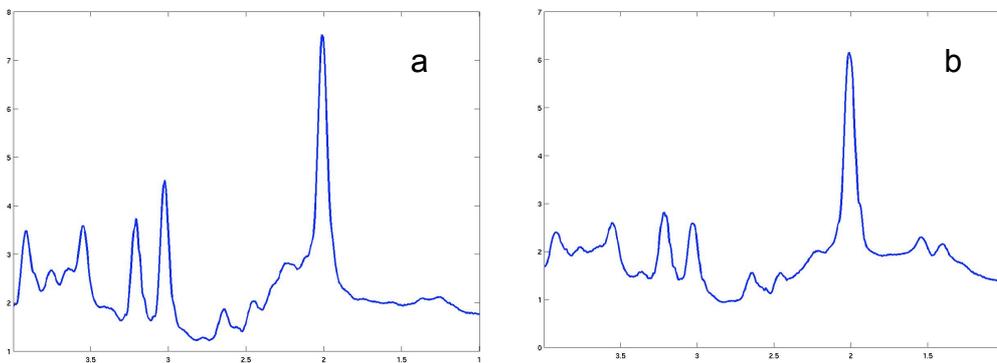


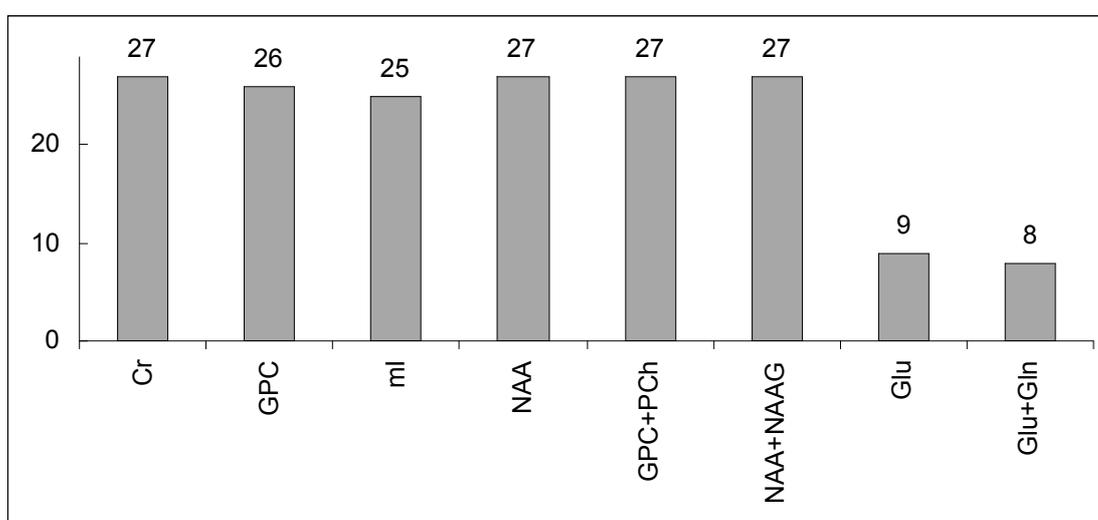
Abbildung 20

Beispiele für Spektren aus der Region des Balkens:
a: Proband 20; b: Proband 28.

Abbildung 21 zeigt wie auch bei den obigen Beispielen der untersuchten Hirnregionen ein Balkendiagramm mit der Anzahl der Spektren, die pro Metabolit auswertbar waren. Dabei wird deutlich, dass alle Metabolite nahezu vollständig in die Wertung eingehen konnten, bei Glu/Gln allerdings war dies nur bei ca. einem Viertel der Probanden möglich.

Abbildung 21

Anzahl der auswertbaren Spektren (n=29) im Balken



In Tabelle 13 und 14 werden absolute und relative Metabolitenkonzentrationen der Balkenregion aufgeführt. Die Rohwerte bzw. deren Streuungsmaße verhalten sich vergleichbar mit denen des Thalamus, nur geringfügig mehr streuend: Die Fehlerwerte liegen relativ dicht an 10%, bis auf Glu und Glu+Gln, die etwa auf 15% kommen.

Bei den Ratiowerten dagegen verhält es sich eher ähnlich denen des Putamens (die geringste Standardabweichung von 6% bei GPC und GPC+PCh), nur noch etwas stärker streuend, bis zu über 60% bei den Glutamat-Signalen.

Tabelle 15: Balken: Absolute Konzentrationen

Metabolit	Konz.	Fehler %
Cr	0,516	8,8
GPC	0,159	10,9
ml	0,457	12,4
NAA	1,131	8,3
GPC+PCh	0,158	10,9
NAA+NAAG	1,174	4,9
Glu	0,767	15,2
Glu+Gln	0,832	15,4

Tabelle 16: Balken: Creatin-Ratios

Metabolit	Konz.	SD %
GPC/Cr	0,314	6,0
ml/Cr	0,871	18,5
NAA/Cr	2,283	42,0
GPC+PCh / Cr	0,312	6,0
NAA+NAAG / Cr	2,405	51,4
Glu / Cr	1,817	66,7
Glu+Gln / Cr	2,080	53,8

4.3.5. Interregionaler Vergleich

In den vorausgegangenen Kapiteln wurden die Messergebnisse der untersuchten Hirnregionen einzeln aufgeführt. Für eine vollständige Übersicht wird noch ein direkter Regionen-Vergleich der absoluten (Tabelle 17) und der Creatin-Verhältniswerte (Tabelle 18) ermöglicht.

Tabelle 17

Absolute Konzentrationen der vier Regionen im Vergleich; Mittelwerte über alle Probanden.

	Thalamus	Ncl. caudatus	Putamen	Balken
Cr	1,144	1,106	1,348	0,516
GPC	0,336	0,355	0,382	0,159
ml	0,872	0,961	0,908	0,457
NAA	1,606	1,089	1,381	1,131
GPC+PCh	0,368	0,344	0,379	0,158
NAA+NAAG	1,678	1,259	1,586	1,174
Glu	1,113	1,702	2,015	0,767
Glu+Gln	1,582	2,351	2,882	0,832

Tabelle 18

Creatin-Ratios der vier Regionen im Vergleich; Mittelwerte über alle Probanden.

	Thalamus	Ncl. caudatus	Putamen	Balken
GPC/Cr	0,305	0,344	0,278	0,314
ml/Cr	0,770	0,765	0,646	0,871
NAA/Cr	1,401	1,019	0,959	2,283
GPC+PCh / Cr	0,290	0,335	0,280	0,312
NAA+NAAG / Cr	1,471	1,180	1,171	2,405
Glu / Cr	0,946	1,686	1,485	1,817
Glu+Gln / Cr	1,369	2,353	2,109	2,080

4.4. Verteilung nach Alter

Nachdem untersucht wurde, inwiefern die gewonnenen Daten in Bezug auf die Hirnregion variieren, ist noch von Interesse, ob und wie sich die Metaboliten-spezifischen Probandendaten hinsichtlich einer Unterteilung in verschiedene Altersgruppen unterscheiden. Dazu wurden die Ratio-Ergebnisse ins Verhältnis zu Alter und Region gesetzt, allerdings nur von folgenden Metaboliten: NAA+NAAG, GPC, ml und Glu+Gln. Falls sich ein Trend ergeben sollte, der auf eine altersabhängige Zu- oder Abnahme der Signalintensitäts-Ratios hinweist, könnte man dies in den folgenden Punktdiagrammen nachvollziehen.

Die Probanden wurden zunächst in drei Altersgruppen eingeteilt:

Gruppe 1: 29-45 Jahre (10 Probanden)

Gruppe 2: 46-62 Jahre (11 Probanden)

Gruppe 3: 63-78 Jahre (10 Probanden)

4.4.1. NAA+NAAG / Cr-Ratios

Abbildung 22 zeigt die altersabhängige Ausprägung der kombinierten NAA+Ratios. Im Balken fallen über alle Altersgruppen hinweg höhere Konzentrationen auf.

In keiner der vier Regionen kann eine entscheidende Dynamik festgestellt werden, vielmehr verlaufen die Geraden über die drei Gruppen beinahe parallel zur x-Achse.

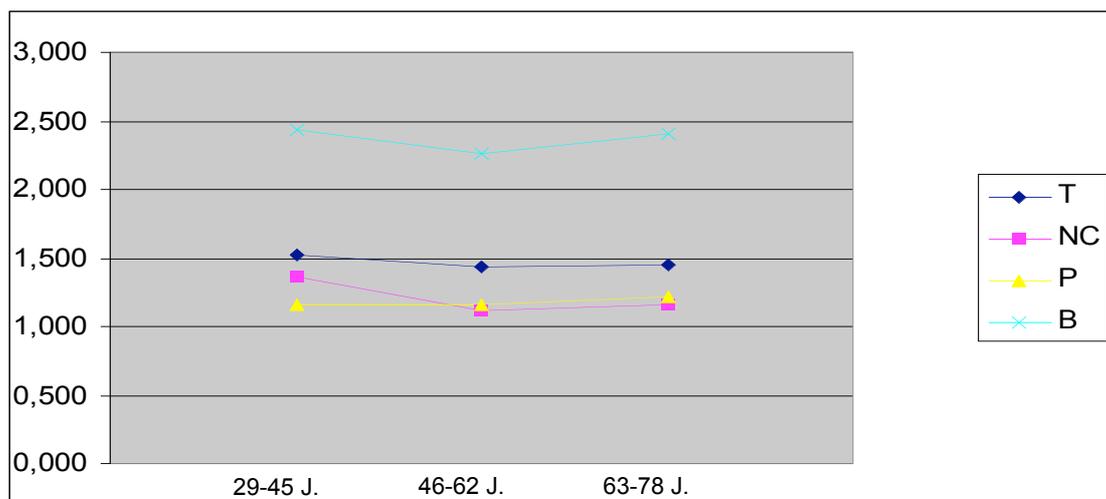


Abbildung 22

Altersverteilung der NAA+NAAG / Cr-Ratios.

T=Thalamus; NC=Nucleus caudatus; P=Putamen; B=Balken.

Auf der X-Achse sind die drei Altersgruppen, auf der Y-Achse die Signalintensitäten aufgetragen

4.4.2. GPC/Cr-Ratios

Auch in der vergleichenden Darstellung der altersabhängigen GPC-Ratios (Abbildung 23), deren Werte insgesamt sehr dicht um 0,3 streuen, ist kein eindeutiger Trend erkennbar. Auffällig ist eher, dass sich die GPC-Ratios der verschiedenen Hirnregionen enger um einen Wert (0,300) streuen als die NAA+NAAG-Ratios.

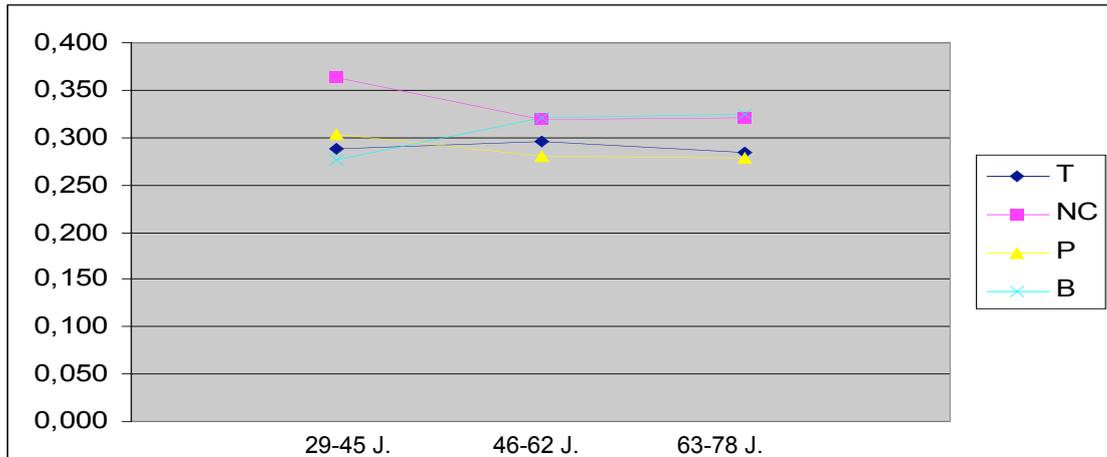


Abbildung 23

Altersverteilung der GPC/Cr-Ratios. T=Thalamus; NC=Nucleus caudatus; P=Putamen; B=Balken.

Auf der X-Achse sind die drei Altersgruppen, auf der Y-Achse die Signalintensitäten aufgetragen

4.4.3. ml/Cr-Ratios

In Abbildung 24 ist zwischen den Gruppen 1 und 2 ein Trend zu höheren ml/Cr-Ratios erkennbar, zwischen den Gruppen 2 und 3 bleiben die Werte eher gleich, es ist eine leichte Tendenz zu niedrigeren Werten sichtbar.

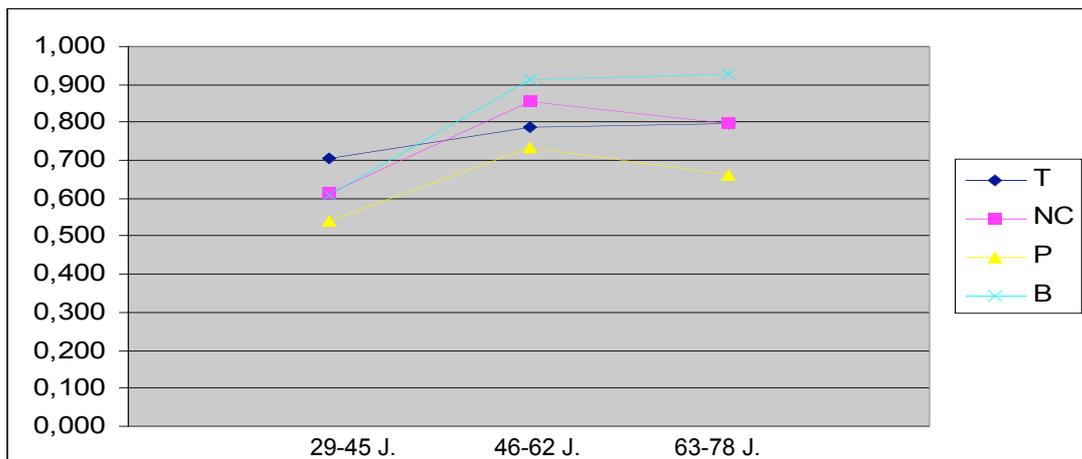


Abbildung 24

Altersverteilung der ml/Cr-Ratios. T=Thalamus; NC=Nucleus caudatus; P=Putamen; B=Balken
Auf der X-Achse sind die drei Altersgruppen, auf der Y-Achse die Signalintensitäten aufgetragen.

4.4.4. Glu+Gln/Cr-Ratios

Über die Gruppenverteilung in Abbildung 25 lässt sich keine eindeutige Aussage treffen.

Es ist fraglich, inwiefern die Darstellung repräsentativ ist, da wie in allen schon zuvor erwähnten Ergebnistabellen die Ratio-Werte von Glu-/Gln-Konzentrationen jeweils diejenigen mit der größten Streuungstendenz waren. Durch die hohen Standardabweichungen minimierte sich die Stichprobe teilweise um bis zu 75%. In der altersabhängigen Darstellung fließt diese Information nicht mit ein und muss daher bei der Interpretation beachtet werden.

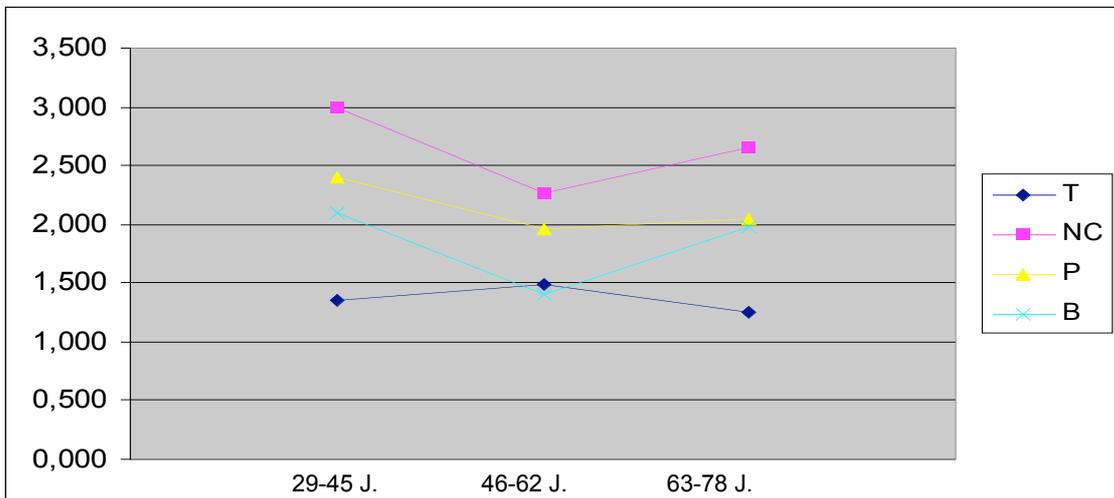


Abbildung 25

Altersverteilung der Glu+Gln / Cr-Ratios. T=Thalamus; NC=Nucleus caudatus; P=Putamen; B=Balken.

Auf der X-Achse sind die drei Altersgruppen, auf der Y-Achse die Signalintensitäten aufgetragen.

5. Diskussion

Ziel der Arbeit war es, diejenigen Bereiche innerhalb der Basalganglien und des Thalamus zu ermitteln, in welchen aussagekräftige Spektren zustande kommen und deren Metabolitenkonzentrationen und –ratios als Referenzdatensatz zur Verfügung zu stellen.

Nun sollen die oben genannten Ergebnisse im Zusammenhang mit bisherigen Veröffentlichungen und allgemeinen methodischen Gegebenheiten diskutiert werden.

5.1. Vergleich mit anderen Publikationen

In den folgenden Tabellen 19 bis 22 wird ein Vergleich zwischen den hier ermittelten und den Ergebnissen anderer Autoren vorgenommen.

5.1.1. Thalamus

Der Thalamus wurde schon mehrfach spektroskopisch untersucht, allerdings oft mit der Methode der Single-Voxel-Spektroskopie und nicht wie in unserem Fall mit der des Chemical Shift Imaging. Die Ratios aus Tabelle 6 sollen trotzdem in den Vergleich mit einfließen und es zeigt sich, dass die hier ermittelten Werte eher niedrig sind, im Fall des Cho/Cr-Ratios sogar deutlich.

Tabelle 19

Vergleich spektroskopischer Daten des Thalamus mit den Ergebnissen anderer Autoren.

Autor	n	Meth.	TE [ms]	Feld.-stärke	Voxel-kantenlänge [cm]	Auswertungsmethode	NAA/Cr	Cho/Cr	ml/Cr
Safriel (2005)	72	SVS	135	1,5 T	2	"software provided by the manufacturer"	2,09	1,13	
Komoroski (1999)	90	SVS	30	1,5 T	2	k.A.	1,32	0,83	0,58
Vion-Dury (2005)	20	SVS	135	1,5 T	1,5	Syngo VA 15	2,00	1,22	
Marshall (2002)	15	CSI	25	1,5 T	1,5	AMARES	1,90		
			145				1,81		
Vythilingam (2003)	20	CSI	30-80	1,5T	1,5	SA/GE	1,72	0,95	
Unsere Erg.	32	CSI	30	1,5 T	1	LCModel	1,40	0,31	0,77

5.1.2. Nucleus caudatus

Auch bei den in Tabelle 20 aufgeführten vergleichenden Betrachtungen anderer Ncl. caudatus-Auswertungen sind die Ratios eher niedrig, allerdings findet sich bei Komoroski auch ein niedrigeres NAA/Cr-Ratio, es wurden auch hier kurze Echozeiten verwendet. Ansonsten machen die eher niedrige Qualität der Spektren und die Inhomogenitäten der Untersuchungsmethoden den Nucleus caudatus nicht zu einer Region, die an dieser Stelle schon für Vergleiche geeignet erscheint.

Tabelle 20

Vergleich spektroskopischer Daten des Nucleus caudatus mit den Ergebnissen anderer Autoren.

Autor	n	Meth.	TE [ms]	Feldstärke	Voxelkantenlänge [cm]	Auswertungsmethode	NAA/Cr	Cho/Cr	ml/Cr
O'Neill (2002)	13	SVS	70	1,5 T	1,8	"automated nonparametric spectral fitting routine"	1,52	0,30	
Komoroski (1999)	90	SVS	30	1,5 T	2	k.A.	1,16	0,78	0,63
Marshall (2002)	15	CSI	25	1,5 T	1,5	AMARES	1,47		
			145				1,57		
Vythilingam (2003)	8	CSI	30-80	1,5 T	1,5	SA/GE	1,53	1,03	
Unsere Erg.	32	CSI	30	1,5 T	1	LCModel	1,02	0,34	0,77

5.1.3. Putamen

Da zwei der drei anderen Autoren aus Tabelle 21 die Untersuchungen nicht exakt in der gleichen Region vorgenommen hatten, kann nicht uneingeschränkt davon ausgegangen werden, dass es sich hier um vergleichbare Daten handelt, die Tendenz zu eher niedrigeren Werten wie in Thalamus und Nucleus caudatus setzt sich allerdings fort.

Tabelle 21

Vergleich spektroskopischer Daten des Putamens mit den Ergebnissen anderer Autoren, wobei Vion-Dury das Striatum als Untersuchungsregion angibt und Kizu und Safriel jeweils lediglich „Basalganglien“.

Autor	n	Meth.	TE [ms]	Feldstärke	Voxelkantenlänge [cm]	Auswertungsmethode	NAA/Cr	Cho/Cr	ml/Cr
Vion-Dury (2005)	20	SVS	135	1,5 T	1,5	Syngo VA 15	1,70	1,08	
Safriel (2005)	22	SVS	135	1,5 T	2	"software provided by the manufacturer"	1,83	1,02	
Kizu (2002)	5	CSI	135	1,5 T	1,6	"custom spectroscopic imaging software"	1,46	0,72	
Vythilingam (2003)	17	CSI	30-80	1,5 T	1,5	SA/GE	1,60	0,71	
Unsere Erg.	32	CSI	30	1,5 T	1	LCModel	0,96	0,28	0,65

5.1.4. Balken

Im Bereich des Balkens sind nicht viele vergleichbare Untersuchungen zu finden, allerdings mehrere, die sich allgemein auf intrakranielle weiße Substanz beziehen (siehe Tabelle 22). Die Werte fügen sich in etwa in die Ergebnisse ein, die bisher veröffentlicht wurden.

Tabelle 22

Vergleich spektroskopischer Daten des Balkens mit den Ergebnissen anderer Autoren, wobei Kreis und Husted als Untersuchungsregion lediglich weiße Substanz angeben.

Autor	n	Meth.	TE [ms]	Feldstärke	Voxelkantenlänge [cm]	Auswertungsmethode	NAA/Cr	Cho/Cr	ml/Cr
Degaonkar (2005)	12	SVS	280	1,5 T	1,1	Phantom replacement methodology	1,73		
Kreis (1992a)	5	SVS	30-270	k.A.	k.A.	k.A.	1,39	0,25	1,06
Husted (1993)	4	CSI	272	2,0 T	1,3	reference phantoms	2,43	0,32	
Unsere Erg.	32	CSI	30	1,5 T	1	LCModel	2,28	0,31	0,87

In manchen Fällen war der Literatur nicht die genaue Methode der Auswertung zu entnehmen und es ist anzunehmen, dass die teilweise deutlichen Unterschiede unter anderem in den verschiedenen Auswertungsprogrammen begründet sind.

Es bleibt abzuwarten, ob in Zukunft die hier verwendeten Auswertungsprogramme Culich und LCModel mehr Verwendung finden. In diesem Fall wären erneute Vergleiche zwischen den Metabolitenratios interessant. Andernfalls können die Werte als Orientierung und Anregung zu weiterführenden Fragestellungen dienen.

Leider ist der direkte Vergleich nur eingeschränkt möglich, da die Kombinationen aus spektroskopischer Methode, Echozeit, Voxelgröße, Auswertungssoftware, berechneten Metaboliten und Region genau dieselbe sein sollte, um überhaupt einen sinnvollen Vergleich anstellen zu können. Dies ist in den oben genannten Aufzählungen nicht der Fall, sie dienen aber dennoch als Grundlage, um die erhobenen Werte einordnen zu können.

5.2. Anwendungsbeschränkungen und -grenzen

Probleme bezüglich der Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit von MRS-Daten ergeben sich aus unterschiedlichen methodischen Bereichen:

Schon bevor die Spektren interpretiert werden, muss festgehalten werden, dass jedes Spektrum aus vielen sich gegenseitig überlappenden Peaks besteht, die durch niedrige Feldstärken, Systeminhomogenitäten und technisch unterschiedlichen Ausstattungen teilweise schwierig zu differenzieren sind.

Dadurch kann ein niedriges S/N-Ratio resultieren, was die Auswertungsmöglichkeiten und die Qualität der Spektren limitiert (Mierisová 2001). Beispielsweise trägt zum Cr-Signal nicht nur Creatin, sondern auch Phosphocreatin bei, welches eine andere T₂-Relaxationszeit hat (Ke 2002) und

Vergleiche von Messungen mit unterschiedlichen Echozeiten untereinander unmöglich macht (Marshall 2002).

Das Wassersignal und Verzerrungen der Baseline können zu Störungen der Auswertung führen. Während der Fourieranalyse kann es unter anderem zu nicht ausreichender Wassersignal-Unterdrückung oder zum Signalverlust nicht beweglicher Komponenten kommen. CSI-Untersuchungen haben den Vorteil, gleichzeitig die Informationen mehrerer Voxel aufzuzeichnen und ermöglichen so Spektren in guter Qualität.

Wenn allerdings die Spektrenqualität nicht weiter verbessert werden kann, wird der Einsatz bzw. die Entwicklung weiterer Nachbearbeitungsprogramme erforderlich. Die Verzerrung der Baseline kann verschiedene Ursachen haben, die mathematisch und mit „Prior Knowledge“ behoben werden können (Mierisová 2001).

LCModel als vollautomatische Software limitiert subjektive Fehlerquellen durch ausschließliche Verarbeitung der Daten und den Vergleich von in vitro-Modellspektren und wurde gewählt, weil es für präzise benutzerunabhängige Ergebnisse sorgt und in Zukunft gute Chancen hat, standardmäßig Verwendung für die Auswertung und Verarbeitung spektroskopischer Daten zu finden.

Grundsätzlich wird die Aussagekraft der MR-Spektroskopie beschränkt durch die fehlende Zugänglichkeit zu vielen wichtigen Makromolekülen, deren Konzentrationen in verschiedenen Körperregionen interessant wären, die sich aber spektroskopisch nicht ermitteln lassen wie z.B. Phospholipide, Myelin, Proteine, Nucleoside, Nukleotide und DNA oder RNA (Ross 2001).

Auch die etablierte Methode, verschiedene Metabolitenpeaks in Verhältnis zum Cr-Peak zu setzen, um einen unabhängigen Referenzwert zu erhalten, hat Nachteile. Sie ist anfällig für Veränderungen, die beide Werte, aus denen das Verhältnis gebildet wird, betrifft (Komoroski 1999). Außerdem setzt diese Form der Quantifizierung eine weitgehende Stabilität des Creatin-Signals voraus, die nicht ohne Einschränkungen gewährleistet ist (Salibi 1998; Kreis 1993 b).

Beispielsweise in hypoxischen Arealen oder in Tumoren konnten signifikante Veränderungen der Cr-Konzentrationen beobachtet werden. Mit einer vorangegangenen bildgebenden Diagnostik sollten diese Möglichkeiten jedoch auszuschließen sein. Durch eine einheitliche und kontrollierte Voxelpositionierung können Fehler, die durch regional unterschiedliche Cr-Konzentrationen entstehen, vermieden werden (Laubenberger 1998).

In Studien, die die Reproduzierbarkeit von spektroskopischen Single-Voxel-Messdaten untersuchten, stieß man im Gegensatz zu in-vitro-Versuchen auf intraindividuelle Standardabweichungen von teilweise mehr als 20% (Stanley 1995; Provencher 1994; Michaelis 1993). Es wurden dieselben Probanden nach mehreren Tagen Abstand oder direkt nacheinander, ohne dass die Untersuchungsstelle verlassen wurde, wiederholt untersucht. Die große Streuung konnte nicht auf interindividuelle Unterschiede zurückgeführt werden, da sich bei denselben Personen erhebliche intraindividuelle Schwankungen zeigten. Im intraindividuellen Vergleich zwischen den Hemisphären wurden keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen, was diese Methode für Kontrollen innerhalb der Probanden sinnvoll macht (Marshall 1995).

Die Positionierung der Voxel, Bewegungsartefakte und physiologische Veränderungen haben, wie nicht zuletzt die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen, eine große Bedeutung für qualitative und aussagekräftige Spektren.

Wenn Spektren unterschiedlicher Herkunft verglichen werden sollen, muss dabei beachtet werden, dass Akquisitionsparameter, Nachbearbeitungsmethoden, Feldstärke, Untersuchungsbedingungen und Pulssequenz möglicherweise uneinheitlich und damit schlecht vergleichbar sind. Schon vorhandene Daten von gesunden Probanden lassen sich daher nur in eingeschränktem Maße mit neu akquirierten Messdaten vergleichen, da prinzipiell die Untersuchungsregion und technische Voraussetzungen wie Echo- und Repetitionszeit gleich sein müssten (Vion-Dury 2005). Was die Metabolitenkonzentrationen in hohem Maße beeinflusst, ist die Wahl bzw. Methode der Messgröße. Dabei gibt es drei Möglichkeiten: Erstens die Messung der Peakhöhe der jeweiligen Metaboliten, zweitens die Errechnung

des Integrals des jeweiligen Peaks und drittens, wie in unserem Fall, unter Verwendung des Programmes LCModel der Rückschluss von einer Modell-Lösung auf die in-vivo-Metaboliten-Konzentration des Probanden. In vielen Fällen lässt sich nur vermuten, welche Art der Messgrößen-Definition verwendet wurde.

Vergleiche mit anderen Studien können auch an einer nicht ausreichend spezifischen Selektionsmethode für Spektren scheitern, die teilweise trotz schlechter Qualität Einzug in Vergleichswerttabellen finden (Galanaud 2001).

Ein weiteres Problem sind die großen Voxelabmessungen, die durch die eingeschränkten Möglichkeiten der Single-Voxel-Spektroskopie in der Literatur der letzten Jahre weitgehend zu finden sind. Durch Voxel-Kantenlängen von bis zu 3cm lassen sich weniger detaillierte Aussagen über regionale Metabolitenprofile treffen, da sich in vielen Hirnregionen jeweils weiße, nicht-kortikale und kortikale graue Substanz innerhalb eines Voxels dieser Größe finden lassen dürfte (Charles 1994) und in manchen Fällen die Strukturen von Interesse keinen angemessenen Raum innerhalb des Voxels repräsentierten (Bartrés-Faz 2002).

Grundsätzlich sind Schwankungen und Inhomogenitäten möglicherweise auch erklärbar durch fehlende Erhebung von Vor- oder Grunderkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz, die einen nachgewiesenen Einfluss auf die Protonenverteilung im Körper haben können (Geissler 1995; Laubenberger 1997). Bei gesunden Probanden stellt sich daher die Frage, inwiefern sie als gesund gelten können und wieviel über Vorerkrankungen bekannt ist, die möglicherweise eine Rolle für bestimmte Stoffwechselreaktionen spielen (Kreis 1993 a).

5.3. Spezielle Möglichkeiten und Schwierigkeiten der einzelnen Regionen

5.3.1. Thalamus

Die Untersuchungsergebnisse des Thalamus können im Großen und Ganzen als akzeptabel die Streuung betreffend und als sinnvoll für Vergleiche mit anderen Probanden- oder Patientendaten interpretiert werden. Ausschließlich die kombinierten Glutamin-/Glutamat-Ratios lieferten eine Standardabweichung über 20% und müssen daher unter Vorbehalt als Normwerte genutzt werden.

Die anatomische Lage und Größe des Thalamus machen ihn zu einer spektroskopisch gut zu untersuchenden Struktur, bei welcher die Einflüsse anderer Gewebearten wie Knochen oder Luft weitgehend ausgeschlossen und die Spektren fast ausnahmslos von sehr guter Qualität sind. Auch die zusätzlichen Auswertungen in benachbarten Regionen zeigten Abweichungen, die bei keinem Metaboliten größer als 10% waren.

5.3.2. Nucleus caudatus

Die spektroskopische Beurteilung des Nucleus caudatus brachte aufgrund der geringen Größe und der schrägen Lage die ersten Schwierigkeiten bereits bei der Auswahl der korrekten Voxelposition mit sich. Des Weiteren ergab sich eine Minimierung der Stichprobe durch zahlreiche Fälle von Standardabweichungen über 20%, sowohl in der primären Datengewinnung des Auswertungsprogrammes Culich als auch bei der Berechnung der Ratios. Die Verwert- und Vergleichbarkeit der Nucleus caudatus-Ergebnisse sind daher kritisch zu betrachten, nicht zuletzt unter Berücksichtigung der Spektren, unter denen eine erhebliche Anzahl von nicht identifizierbaren Metabolitenpeaks zu finden war.

Wenn man nach möglichen Gründen für diese Ergebnisse sucht, muss man vor allem anatomische Unterschiede in Betracht ziehen, da ansonsten alle anderen Untersuchungsparameter wie Echo- und Repetitionszeit, Nachbearbeitungsprozedere usw. stabil blieben.

Verglichen mit den Messungen in den anderen Regionen wurden die Voxel möglicherweise dem Liquorraum am nächsten platziert. Dieser sollte jedoch

keine Auswirkungen auf die Metabolitenzusammensetzung haben, da im Liquor grundsätzlich keine spektroskopisch messbaren Metaboliten zu finden sind. Andererseits ist auch das im Nucleus caudatus positionierte Voxel dasjenige, welches zum Gewebe, das sich außen an das Gehirn anschließt (Hirnhäute, Knochen, Fett, Haut und schließlich Luft), den geringsten Abstand aufweist. Innerhalb der ROI liegt der Nucleus caudatus recht eng an der rostralen Begrenzung der messbaren Region. Es ist daher anzunehmen, dass diese Umgebungsfaktoren die starken Inhomogenitäten der Ergebnisse in diesem Bereich des Gehirns zumindest teilweise verursachen.

5.3.3. Putamen

Die regionalen Voraussetzungen gestalteten sich für die Auswertungen im Putamen ähnlich wie im Thalamus optimal, da die Struktur gut zu identifizieren und groß genug für eine präzise Positionierung der Voxel ist.

In der Auswertung fiel auf, dass die prozentuale Auswertbarkeit der einzelnen Metaboliten insgesamt gut war, jedoch im Fall von NAA mit nur ca. einem Drittel auswertbarer Daten vergleichsweise niedrig (siehe Abb. 18). Allerdings zeigt die gute Auswertbarkeit der gekoppelten Substanzen NAA+NAAG, dass die NAA-Signale nicht fehlen, sondern in der überlappenden Form besser erfasst wurden als in der einzelnen Erscheinung.

In der Darstellung der Ratios sieht man, dass die Cholin-Konzentrationen (GPC bzw. GPC+PCh) insgesamt die niedrigste Streuung aufweisen.

Auch hier gilt wieder, dass die Referenzwerte für Glutamin und Glutamat nur unter Vorbehalt gelten, da deren Standardabweichungen auch im Bereich des Putamens mit Werten zwischen 35 und 55% eher hoch sind und daher nur bedingt hilfreich um Vergleiche mit anderen Probanden oder Patienten heranzuziehen.

5.3.4. Balken

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Balkenregion fällt zunächst auf, dass erneut Glutamat und Glutamin die Metaboliten mit dem niedrigsten Anteil an

auswertbaren Spektren waren; nur ca. ein Viertel der Probanden konnte in die Wertetabellen aufgenommen werden.

Die Spektren aus der Balkenregion sind von durchschnittlicher bis guter Qualität, nur wenige sind nicht auswertbar, allerdings liegen die meisten Baselines parallel zur x-Achse etwas höher als diejenigen der Thalamus-Spektren (vgl. Abb. 20 bzw. 11).

Es ist zu überlegen, ob die guten Ergebnisse der Cholin-Ratios (s. Tab. 14) spezifisch für weiße Substanz sind, zumindest unterscheiden sich die Ergebnisse von Kreis (1992 a) und Husted (1993) kaum von den hier erhobenen Daten (s. Tab. 18).

6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser diagnostischen Studie wurden 32 gesunde Probanden CSI-spektroskopisch untersucht. Ziel war es, in den Hirnregionen Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen und Balken Normwerte zu erhalten, um zu ermitteln, in welchen Bereichen diese Messungen für verschiedene diagnostische Fragestellungen hilfreich sein können und um diese künftig als Referenzdaten nutzen zu können.

Es konnten keine altersspezifischen Einflüsse nachgewiesen werden.

Die einbezogenen Metaboliten haben einen unterschiedlichen Stellenwert in verschiedenen Fragestellungen, die wichtigsten Signale von Creatin, Cholin, Myo-Inositol und N-Acetylaspartat konnten meist problemlos differenziert werden. Lediglich Glutamat bzw. Glutamat+Glutamin waren oftmals für starke Gesamtstreuungen verantwortlich und haben daher eine eingeschränkte Aussagekraft.

Im Bereich des Nucleus caudatus stellte sich die Auswertbarkeit der Spektren als kritisch bzw. unvorhersehbar heraus, was sich durch hohe Streuungen in allen Auswertungsschritten bemerkbar machte. Begründet werden könnte dies durch die anatomische Lage nahe an der Grenze des Auswertungsbereichs oder durch andere lokale Inhomogenitäten.

Hingegen konnten im Balken, Putamen und vor allem im Thalamus Metabolitenkonzentrationen und Ratios ermittelt werden, die eine potentielle Aussagekraft besitzen, was durch relativ niedrige Streuungsparameter und im Falle des Thalamus durch eine intraindividuelle Streuung von weniger als 10% belegt wird.

7. Literaturverzeichnis

Achten E, Boon P, Van de Kerckhove T, Caemaert J, De Reuck J, Kunnen M: Value of single-voxel proton MRS in temporal lobe epilepsy. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1131-1139.

Arnold DL, Matthews PM, Francis G, Antel J: Proton magnetic resonance spectroscopy of human brain in vivo in the evaluation of multiple sclerosis: assessment of the load of the disease. *Magn Reson Med* 1990; 14: 154-159.

Arnold DL: Magnetic resonance spectroscopy: imaging axonal damage in MS. *J Neuroimmunol* 1999; 98: 2-6.

Arús C, Chang Y, Bárány M: Proton nuclear magnetic resonance spectra of excised rat brain. Assignment of resonances. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1983; 17: 23-33.

Bartha R, Drost DJ, Williamson PC: Factors affecting the quantification of short echo in-vivo ¹H MR spectra: prior knowledge, peak elimination, and filtering. *NMR Biomed* 1999; 12: 205-216.

Bartrés-Faz D, Junqué C, Clemente IC, López-Alomar A, Bargalló N, Mercader JM, Moral P: Relationship among ¹H-magnetic resonance spectroscopy, brain volumetry and genetic polymorphisms in humans with memory impairment. *Neurosci Lett* 2002; 327: 177-180.

Baslow MH. Functions of N-acetyl-L-aspartate and N-acetyl-L-aspartylglutamate in the vertebrate brain: role in glial cell-specific signalling. *J Neurochem* 2000; 75: 453-459.

Baslow MH. N-acetylaspartate in the vertebrate brain: metabolism and function. *neurochem Res* 2003; 28: 941-953.

Berg D: Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm Supp* 2006; 70: 249-54.

Birken DL, Oldendorf WH: N-acetyl-aspartate. A literature review of a compound prominent in ¹H NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci Behav Rev* 1989; 13: 23-31.

Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML: Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo: initial experience in patients with cerebral tumors. *Radiology* 1989; 172: 541-548.

Buckley PF, Moore C, Long H, Larkin C, Thompson P, Mulvany F, Redmond O, Stack JP, Ennis JT, Waddington JL: ¹H-magnetic resonance spectroscopy of the left temporal and frontal lobes in schizophrenia: Clinical, neurodevelopmental, and cognitive correlates. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 792-800.

Burtscher IM, Holtas S: Proton MR Spectroscopy in Clinical Routine. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 560-567.

Castillo M, Kwock L, Mukherji SK: Clinical Applications of Proton MR Spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 1-15.

Cendes F, Andermann F, Preul MC, Arnold DL: Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images. *Ann Neurol* 1994; 35: 211-216.

Chamuleau RA, Bosman DK, Bovée WM, Luyten PR, den Hollander JA : What the clinician can learn from MR glutamine/glutamate assays. *NMR in Biomed* 1991; 4: 103-108.

Charles HC, Lazeyras F, Ranga Rama Krishan K, Boyko OB, Patterson LJ, Doraiswamy PM, McDonald WM: Proton Spectroscopy of human brain: Effects of age and sex. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 1994; 18: 995-1004.

Connelly A, Jackson GD, Duncan JS, King MD, Gadian DG: Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 1411-1417.

Conrad B, Ceballos-Baumann AO: *Bewegungsstörungen in der Neurologie*. 1. Auflage 1996; Stuttgart, Thieme.

Davie CA, Hawkins CP, Barker GJ, Brennan A, Tofts PS, Miller DH, McDonald WI: Detection of myelin breakdown products by proton magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1993; 341: 630-631.

Davie CA, Hawkins CP, Barker GJ: Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1994; 117: 49-58.

Degaonkar MN, Pomper MG, Barker PB: Quantitative Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging: Regional Variations in the Corpus Callosum and Cortical Grey Matter. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22: 175-179.

Demaerel P: In vivo localized single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy of intracranial tumors. *Int J Neuroradiol* 1997; 3: 94-110.

De Stefano N, Caramanos Z, Preul MC, Francis G, Antel JP, Arnold DL: In vivo differentiation of astrocyte brain tumors and isolated demyelinating lesions of the type seen in multiple sclerosis using 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1998; 44: 273-278.

Dickinson W. Dependence of the F19 nuclear resonance position on chemical compound. *Phys Rev* 1950; 77: 736.

Federico F, Simone IL, Lucivero V, Giannini P, Laddomada G, Mezzapesa DM, Tortorella C: Prognostic Value of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Ischemic Stroke. *Arch Neurol* 1998; 55: 489-494.

Fu L, Matthews PM, De Stefano N: Imaging axonal damage of normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121: 103-113.

Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ: Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance. *Radiology* 1992; 185: 675-686.

Galanaud D, Le Fur Y, Nicoli F, Denis B, Confort-Gouny S, Ranjeva J, Viout P, Pelletier J, Cozzone PJ: Regional metabolite levels of the normal posterior fossa studied by proton chemical shift imaging. *MAGMA* 2001; 13: 127-133.

Geissler A, Lock G, Frund R, Held P, Hollerbach S, Andus T, Schölmerich J, Feuerbach S, Holstege A: Cerebral abnormalities in patients with cirrhosis detected by proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging. *Hepatology* 1995; 25: 48-54.

Grachev ID, Apkarian AV: Chemical Heterogeneity of the Living Human Brain: A Proton MR Spectroscopy Study on the Effects of Sex, Age and Brain Region. *Neuroimage* 2000; 11: 554-563.

Graham GD, Hwang JH, Rothman DL, Prichard JW. Spectroscopic assessment of alterations in macromolecule and small-molecule metabolites in human brain after stroke. *Stroke* 2001; 32: 2797-2802.

Hennig J, Pfister H, Ernst T, Ott D: Direct Absolute Quantification of Metabolites in the Human Brain with In Vivo Localized Proton Spectroscopy. *NMR in Biomed* 1992; 5: 193-199.

Horská A, Kaufmann WE, Brant LJ, Naidu S, Harris JC, Barker PB: In vivo quantitative proton MRSI study of brain development from childhood to adolescence. *J Magn Res* 2002; 15: 137-143.

Husted CA, Duijn JH, Matson GB, Maudsley AA, Weiner MW: Molar Quantitation of in vivo proton metabolites in human brain with 3D magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Res Imaging* 1993; 12: 661-667.

Jackson GD, Connelly A: New NMR measurements in epilepsy. T2 relaxometry and magnetic resonance spectroscopy. *Adv Neurol* 1999; 79: 931-937.

Jenkins BG, Chen YI, Kuestermann E: An integrated strategy for evaluation of metabolic and oxidative defects in neurodegenerative illness using magnetic resonance techniques. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 893: 214-242.

Jernigan TL, Archibald SL, Berhow MT, Swell BK, Foster DS, Hesselink JR: Cerebral structure on MRI: Localization of age related changes. *Biol Psychiat* 1991; 29: 55-67.

Kahle W, Frotscher M: Taschenatlas der Anatomie 3. Nervensystem und Sinnesorgane. 9. Auflage 2005; Stuttgart, Thieme.

Kanowski M, Kaufmann J, Braun J, Bernarding J, Tempelmann C: Quantitation of Simulated Short Echo Time 1H Human Brain Spectra by LCModel and AMARES. *Magn Reson Med* 2004; 51: 904-912.

Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: Radiologie. 2. Auflage 2001; München, Urban & Fischer.

Ke Y, Cohen BM, Lowen S, Hirashima F, Nassar L, Renshaw PF: Biexponential transverse relaxation (T2) of the proton MRS creatine resonance in human brain. *Magn Reson Med* 2002; 47: 232-238.

Kinoshita Y, Yokota A: Absolute Concentrations of Metabolites in Human Brain Tumors Using In Vitro Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *NMR in Biomed* 1997; 10: 2-12.

Kizu O, Yamada K, Nishimura T: Proton Chemical Shift Imaging in Pick Complex. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1387-1392.

Komoroski RA, Heimberg C, Cardwell D, Karson CN: Effects of Gender and Region on Proton MRS of Normal Human Brain. *Magn Res Imaging* 1999; 17: 427-433.

Koopmans RA, Li DK, Zhu G, Allen PS, Penn A, Paty DW: Magnetic resonance spectroscopy of multiple sclerosis: in-vivo detection of myelin breakdown products. *Lancet* 1993; 341: 631-632.

Kreis R, Ross BD, Farrow NA, Ackerman Z: Metabolic disorders of the brain in chronic hepatic encephalopathy detected with H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1992; 182: 19-27.

Kreis R, Ernst T, Ross BD (1993 a): Development of the Human Brain: In Vivo Quantification of Metabolite and Water Content with Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Magn Reson Med* 1993; 30: 424-437.

Kreis R, Ernst T, Ross BD (1993 b): Absolute Quantitation of Water and Metabolites in the Human Brain. II. Metabolite Concentrations. *J Magn Res* 1993; 102: 9-19.

Kreis R, Fusch C, Maloca P, Felblinger J, Boesch C: Supposed Pathology may be individuality: Interindividual and Regional Differences of Brain Metabolite Concentrations Determined by ¹H MRS. *Soc Mag Res* 1994; 1: 45.

Krishnan KR, Husain MM, McDonald WM, Doraiswamy PM, Figiel GS, Boyko OB, Ellinwood EH, Nemeroff CB: In vivo stereological assessment of caudate volume in man. *Life Sci* 1990; 47: 1325-1329.

Kugel H, Heindel W, Ernestus RI, Bunke J, du Mesnil R, Friedmann G: Human brain tumors: Spectral patterns detected with localized H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1992; 183: 701-709.

Laubenberger J, Häussinger D, Bayer S, Gufler H, Hennig J, Langer M: Demonstrations of cerebral metabolic abnormalities in asymptomatic patients with liver cirrhosis by Proton MR spectroscopy. *Gastroenterology* 1997; 112: 1610-1618.

Laubenberger J, Bayer S, Thiel T, Hennig J, Langer M: Klinische Anwendungen der Protonen-Magnetresonanztomographie des Gehirns. *Fortschr Röntgenstr* 1998; 168: 539-549.

Macri MA, Colonnese C, Garreffa G, Fattapposta F, Restuccia R, Bianco F, Labruna L, Maraviglia B: A chemical shift imaging study on regional metabolite distribution in a CADASIL family. *Magn Res Imaging* 2006; 24: 443-447.

Marshall I, Wardlaw J, Cannon J, Slattery J, Sellar RJ: Reproducibility of Metabolite Peak Areas in ¹H MRS of Brain. *Magn Res Imaging* 1996; 14: 281-292.

Marshall I, Wardlaw J, Graham C, Murray L, Blane A: Repeatability of long and short echo-time in vivo proton chemical-shift imaging. *Neuroradiology* 2002; 44: 973-980.

McConnell JR, Antonson DL, Ong CS: Proton spectroscopy of brain glutamine in acute liver failure. *Hepatology* 1995; 22: 69-74.

McDonald WM, Husain MM, Doraiswamy PM, Figiel G, Boyko OB, Krishnan KR: A magnetic resonance image study of age related changes in human putamen nuclei. *Neuroreport* 1991; 2: 41-44.

Michaelis T, Merboldt K, Hänicke W, Gyngell ML, Bruhn H, Frahm J: On the Identification of Cerebral Metabolites in Localized ^1H NMR Spectra of Human Brain In Vivo. *NMR Biomed* 1991; 4: 90-98.

Michaelis T, Merboldt K, Bruhn H, Hänicke W, Frahm J: Absolute Concentrations of Metabolites in the Adult Human Brain in Vivo: Quantification of Localized Proton MR Spectra. *Radiology* 1993; 187: 219-227.

Mierisová S, Ala-Korpela M: MR Spectroscopy quantitation: a review of frequency domain methods. *NMR Biomed* 2001; 14: 247-259.

Miller BL: A review of chemical issues in ^1H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine, and choline. *NMR Biomed* 1991; 4: 47-52.

Miller BL, Moats RA, Shonk T, Ernst T, Woolley S, Ross BD: Alzheimer disease: Depiction of increased cerebral myo-inositol with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993; 187: 433-437.

Moats RA, Ernst T, Truda KS, Ross BD: Abnormal cerebral metabolite concentrations in patients with probable Alzheimer disease. *Magn Res Med* 1994; 32: 110-115.

O'Neill J, Schuff N, Marks WJ, Feiwell R, Aminoff MJ, Weiner MW: Quantitative ^1H Magnetic Resonance Spectroscopy and MRI of Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2002; 17: 917-927.

Pavlakakis SG, Kingsley PB, Harper R, Buckwald S, Spinazzola R, Frank Y, Prohovnik I: Correlation of Basal Ganglia Magnetic Resonance Spectroscopy With Apgar Score in Perinatal Asphyxia. *Arch Neurol* 1999; 56: 1476-1481.

Pouwels PJ, Brockmann K, Kruse B: Regional age dependence of human brain metabolites from infancy to adulthood as detected by quantitative localized proton MRS. *Pediatr Res* 1999; 46: 474-485.

Provencher SW: Estimation of Metabolite Concentrations from Localized in Vivo Proton NMR Spectra. *Magn Reson Med* 1994; 30: 672-679.

Provencher SW: Automatic quantitation of localized in vivo ¹H spectra with LCModel. *NMR Biomed* 2001; 14: 260-264.

Reiser M, Semmler W: *Magnetresonanztomographie*. 3. Auflage 2002; Berlin, Springer.

Richards TL, Bowen JD, Alvord EC: Magnetic resonance brain spectroscopy. Basic concepts with emphasis on multiple sclerosis. *Int J Neuroradiol* 1996; 2: 123-133.

Rose SE, De Zubicaray GI, Wang D: A ¹H MRS study of probable Alzheimer's disease and normal aging: implications for longitudinal monitoring of dementia progression. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 291-299.

Ross BD: The biochemistry of living tissues: Examination by MRS. *NMR Biomed* 1991; 4: 59-63.

Ross BD, Jacobson S, Villamil F: Subclinical hepatic encephalopathy: Proton MR spectroscopic abnormalities. *Radiology* 1994; 193: 457-463.

Ross BD, Bluml S: Magnetic Resonance Spectroscopy of the Human Brain. *Anat Rec* 2001; 265: 54-84.

Rotondo E, Bruschetta G, Saccà A, Bramanti P, Di Pasquale MR: Straightforward relative quantitation and age-related human standards of N-acetylaspartate at the centrum semiovale level by CSI 1H-MRS. *Magn Res Imaging* 2003; 21: 1055-1060.

Rubaek DE, Ross BD: Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. 1999; New York, Marcel Dekker.

Rudkin TM, Arnold DL: Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. *Arch Neurol* 1999; 56: 919-926.

Safriel Y, Pol-Rodriguez M, Novotny EJ, Rothman DL, Fulbright RK: Reference Values for Long Echo Time MR Spectroscopy in Healthy Adults. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1439-1445.

Salibi N, Brown MA: Clinical MR spectroscopy. 1998; New York, Wiley-Liss.

Shonk TK, Moats RA, Gifford P: Probable Alzheimer disease: Diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995; 195: 65-72.

Stanley JA, Drost DJ, Williamson PC, Thomson RT: The use of a priori knowledge to quantify short echo in vivo 1H MR spectra. *Magn Res Med* 1995; 34: 17-24.

Stokes CE, Hawthorne JN: Reduced phosphoinositide concentrations in anterior temporal cortex of Alzheimer-diseased brains. *J Neurochem* 1987; 48: 1018-1021.

Trepel, M: Neuroanatomie Struktur und Funktion. 2. Auflage 1999; München, Urban & Fischer.

Van der Knaap MS, Van der Grond J, Van Rijen PC, Faber JA, Valk J, Willemse K: Age-dependent changes in localized proton and phosphorus MR spectroscopy of the brain. Radiology 1990; 176: 509-515.

Vermathen P, Laxer KD, Matson GB, Weiner MW: Hippocampal structures: anteroposterior N-acetylaspartate differences in patients with epilepsy and control subjects as shown with proton MR spectroscopic imaging. Radiology 2000; 214: 403-410.

Vion-Dury J, Meyerhoff DJ, Cozzone PJ, Weiner MW : What might be the impact on neurology of the analysis of brain metabolism by in vivo magnetic resonance spectroscopy? J Neurol 1994; 241: 354-371.

Vion-Dury J, Michotey P: Valeurs controles obtenues avec une séquence PRESS 135 ms en neurospectroscopie monovoxell du proton. J Neuroradiol 2005; 32 : 239-246.

Vythilingam M, Charles HC, Tupler LA, Blitchington T, Kelly L, Ranga Rama Krishnan K : Focal and Lateralized Subcortical Abnormalities in Unipolar Major Depressive Disorder : An Automated Multivoxel Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. Biol Psychiatry 2003; 54: 744-750.

Wiedermann D, Schuff N, Matson GB, Soher BJ, Du AT, Maudsley AA, Weiner MW: Short echo time multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging in human brain: metabolic distributions and reliability. Magn Res Imaging 2001; 19: 1073-1080.

Wilkinson ID, Paley MN, Miszkiel KA, Hall-Craggs MA, Kendall BE, Chinn RJ, Harrison MJ: Cerebral volumes and spectroscopic proton metabolites on MR: Is sex important? *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 243-248.

Zahn R, Buechert M, Overmans J, Talazko J, Specht K, Ko C, Thiel T, Kaufmann R, Dykieriek P, Juengling F, Hüll M: Mapping of temporal and parietal cortex in progressive nonfluent aphasia and Alzheimer's disease using chemical shift imaging, voxel-based morphometry and positron emission tomography. *Psychiatry Res* 2005; 140: 115-131.

Zhong K, Ernst T: Localized In Vivo Human 1H MRS at Very Short Echo Times. *Magn Reson Med* 2004; 52: 898-901.

Abkürzungen

Cho	Cholin
Cr	Creatin
CSI	Chemical Shift Imaging
FoV	Field of View
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Gln	Glutamin
Glu	Glutamat
GPC	Glycerophosphoryl-Cholin
HE	Hepatische Enzephalopathie
Lac	Laktat
Lip	Lipide
Meth	Methode
MI	Myo-Inositol
ms	Millisekunden
MS	Multiple Sklerose
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomografie
NAA	N-Acetyl-Aspartat
NAAG	N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat
Ncl	Nucleus
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
S/N-R	Signal-to-Noise-Ratio
SVS	Single-Voxel-Spektroskopie
T	Tesla
TE	Echozeit
TMS	Tetramethylsilan
TR	Repetitionszeit
VOI	Volume of Interest

Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1:</u> Vereinfachtes Schema der Basalganglien-Verschaltung.....	12
<u>Abbildung 2:</u> Axiales Hirnschnittbild.....	13
<u>Abbildung 3:</u> Beispiel für ein Spektrum.....	18
<u>Abbildung 4:</u> Typische MR-Spektren von Probanden unterschiedlichen Alters	25
<u>Abbildung 5:</u> Unterschiedliches Spektren-Outcome bei verschiedenen Echozeiten.....	27
<u>Abbildung 6:</u> Beispiele für Parameterbilder des NAA+NAAG- und Glu-Signals eines Probanden.....	29
<u>Abbildung 7:</u> MR-Spektren eines gesunden Probanden und Patienten mit Beinahe-Ertrinken, Hepatischer Enzephalopathie und Alzheimer-Demenz.....	37
<u>Abbildung 8:</u> Beispiel für die Platzierung der Region of Interest.....	40
<u>Abbildung 9:</u> Beispiele für Parameterbilder zweier Probanden.....	43
<u>Abbildung 10:</u> Voxelposition im linken Thalamus.....	49
<u>Abbildung 11:</u> Beispiele für Spektren aus der Thalamus-Region.....	50
<u>Abbildung 12:</u> Anzahl der auswertbaren Spektren (n=32) im Thalamus.....	51
<u>Abbildung 13:</u> Voxelposition im linken Nucleus caudatus.....	55
<u>Abbildung 14:</u> Beispiele für Spektren aus der Region des Nucleus caudatus.....	56
<u>Abbildung 15:</u> Anzahl der auswertbaren Spektren (n=32) im Nucleus caudatus.....	57
<u>Abbildung 16:</u> Voxelposition im linken Putamen.....	61
<u>Abbildung 17:</u> Beispiele für Spektren aus der Region des Putamens.....	62
<u>Abbildung 18:</u> Anzahl der auswertbaren Spektren (n=32) im Putamen.....	63
<u>Abbildung 19:</u> Voxelposition im Balken.....	65
<u>Abbildung 20:</u> Beispiele für Spektren aus der Region des Balkens.....	65
<u>Abbildung 21:</u> Anzahl der auswertbaren Spektren (n=29) im Balken.....	66
<u>Abbildung 22:</u> Altersverteilung der NAA+NAAG / Cr-Ratios.....	69
<u>Abbildung 23:</u> Altersverteilung der GPC/Cr-Ratios.....	70

Abbildung 24: Altersverteilung der ml/Cr-Ratios..... 70
Abbildung 25: Altersverteilung der Glu+Gln / Cr-Ratios.....71

Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1:</u> Nicht auswertbare Metabolite als prozentualer Anteil an der Gesamtanzahl der möglichen Spektren nach Geschlecht getrennt..	45
<u>Tabelle 2:</u> Anteil an vollständig auswertbaren Spektren in Prozent, nach Geschlecht getrennt.....	45
<u>Tabelle 3:</u> Anteil an vollständig auswertbaren Spektren ohne Berücksichtigung des Signals von Glutamat und Glutamin, nach Geschlecht getrennt.....	46
<u>Tabelle 4:</u> Anteil des Signals von Glutamat und Glutamin an der Streuung, nach Geschlecht getrennt.....	47
<u>Tabelle 5:</u> Thalamus: Mittelwerte über alle Probanden; absolute Konzentrationen.....	51
<u>Tabelle 6:</u> Thalamus: Creatin-Ratios.....	52
<u>Tabelle 7:</u> Darstellung der intraindividuellen Streuung: Ursprüngliche und um 1cm versetzte absolute Metabolitenkonzentrationen innerhalb des Thalamus anhand von vier Probanden.....	53
<u>Tabelle 8:</u> Darstellung der intraindividuellen Streuung: Um 1cm versetzte Metabolitenkonzentrationen (ventral, dorsal und lateral) innerhalb des Thalamus anhand von vier Probanden (prozentuales Verhältnis des ursprünglich platzierten Voxel-Werts).....	54
<u>Tabelle 9:</u> Ncl. caudatus: Absolute Konzentrationen.....	58
<u>Tabelle 10:</u> Ncl. caudatus: Creatin-Ratios.....	58
<u>Tabelle 11:</u> Darstellung der intraindividuellen Streuung: Ursprüngliche und um 1cm versetzte absolute Metabolitenkonzentrationen innerhalb des Ncl. caudatus anhand von vier Probanden.....	59
<u>Tabelle 12:</u> Darstellung der intraindividuellen Streuung: Um 1cm versetzte Metabolitenkonzentrationen (ventral+lateral und dorsal+medial) innerhalb des Nucleus caudatus anhand von vier Probanden (prozentuales Verhältnis des ursprünglich platzierten Voxel-Werts).....	59
<u>Tabelle 13:</u> Putamen: Absolute Konzentrationen.....	64

<u>Tabelle 14:</u> Putamen: Creatin-Ratios.....	64
<u>Tabelle 15:</u> Balken: Absolute Konzentrationen.....	67
<u>Tabelle 16:</u> Balken: Creatin-Konzentrationen.....	67
<u>Tabelle 17:</u> Absolute Konzentrationen der vier Regionen im Vergleich.....	67
<u>Tabelle 18:</u> Creatin-Ratios der vier Regionen im Vergleich.....	67
<u>Tabelle 19:</u> Vergleich spektroskopischer Daten des Thalamus mit den Ergebnissen anderer Autoren.....	72
<u>Tabelle 20:</u> Vergleich spektroskopischer Daten des Nucleus caudatus mit den Ergebnissen anderer Autoren.....	73
<u>Tabelle 21:</u> Vergleich spektroskopischer Daten des Putamens mit den Ergebnissen anderer Autoren.....	74
<u>Tabelle 22:</u> Vergleich spektroskopischer Daten des Balkens mit den Ergebnissen anderer Autoren.....	74

Danksagung

Frau Prof. Dr. Daniela Berg gilt mein großer Dank für ihre Verlässlichkeit und ihre außergewöhnlich verantwortungs- und liebevolle Art der Doktorandenbetreuung. Durch den Aufbau der Arbeitsgruppe Neurodegeneration zusammen mit Jana Godau wurde es mir und vielen anderen Studierenden ermöglicht, in einer aufgeschlossenen und motivierenden Arbeitsumgebung wissenschaftliche Erfahrungen zu sammeln.

Herrn Prof. Dr. Uwe Klose danke ich besonders für die Zeit und Geduld, die er mir während der zwei Jahre immer wieder gab, um Zusammenhänge zu erläutern, technische Probleme zu lösen und mit konstruktiven Vorschlägen zu meiner Dissertation beizutragen.

Adriana Di Santo danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit, besonders während der Einarbeitungs- und Untersuchungsphasen.

Bei Filip Jiru möchte ich mich für die Entwicklung des Programmes Culich und für seine Hilfe in Anwendungsfragen bedanken.

Ich bedanke mich auch bei Dr. Caroline Schell, Dr. Michael Drepper und Tina Coprian, die mich während der Ausarbeitung der Dissertation durch viele motivierende Ratschläge unterstützt haben.

Mein großer Dank gilt außerdem den 32 an der Untersuchung teilgenommenen Probanden/-innen und allen Mitarbeitern/-innen der Sektion für Experimentelle Kernspinresonanz des ZNS, ohne die diese Arbeit nicht hätte zustande kommen können.