

Quantifizierung von Stoffwechselprodukten des menschlichen Gehirns mittels ^1H Magnetresonanz-Spektroskopie *in vivo*

C.O. Duc, O.M. Weber, D. Meier, P. Boesiger

Institut für Biomedizinische Technik und Medizinische Informatik der Universität und ETH Zürich, Schweiz

EINLEITUNG

Die Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (^1H MRS) erlaubt eine nicht-invasive Erfassung von Stoffwechselprodukten in definierten Regionen des menschlichen Gehirns. Dadurch eignet sie sich vorzüglich zur medizinischen Diagnostik, Aufzeichnung von Therapieeffekten oder ganz allgemein zur Erforschung von Stoffwechselfvorgängen. Die Schwierigkeiten, welche mit der Absolutquantifizierung der Stoffwechselsignale verbunden sind, haben bis jetzt einen routinemässigen Einsatz verhindert. Um aus den Amplituden der ^1H -Kernspin-Resonanzen auf die entsprechenden *in vivo* Metabolitenkonzentrationen schliessen zu können, muss das Spektrum geeicht werden.

Die heute noch am weitesten verbreiteten **internen Referenzmethoden** beruhen auf der Annahme, dass sich im untersuchten Volumen *in vivo* eine Substanz mit genau bekannter Protonenkonzentration und Relaxationszeit befindet (z.B. Kreatin oder das Gewebswasser). Gerade aber in pathologischen Fällen ist dieser Ansatz nicht haltbar; die *in vivo* Konzentrationen dürfen nicht als bekannt vorausgesetzt werden, sondern sollten eben gerade aus den Untersuchungen herausgehen.

Eine **externe Referenzprobe** bietet den Vorteil, dass deren Konzentration bekannt und die Relaxationsparameter beliebig genau bestimmbar sind. Allerdings ist bei diesem Ansatz zu beachten, dass die Signalstärke aus einem Probevolumen auch von der Messanordnung abhängt. Kleine Kalibrationsgefässe, die neben dem Probandenkopf angebracht werden, führen zu Suszeptibilitätsartefakten, zumal nahe dem Spulenrand eine genügende Feldhomogenität nicht gewährleistet ist. Bei einer indirekten Kalibrierung (hierbei wird eine Referenzprobe anstelle des Probandenkopfes in der Spule positioniert) ist dem Umstand Rechnung zu tragen, dass die Spulenempfindlichkeit vom Belastungsfaktor abhängt. Unter Annahme genügend homogener Feldverteilung und stabiler Vorverstärkerempfindlichkeit wird eine reziproke Beziehung zwischen der für eine nichtvolumenselektive Anregung optimierte Transmitteramplitude und der Spulensensitivität angenommen [1]. Unsere Messungen haben jedoch ergeben, dass diese Näherungen den praktischen Anforderungen nicht genügen. Ferner lassen sich aufgrund

Langzeitinstabilitäten (welche hauptsächlich in der Empfängerelektronik auftreten) keine zuverlässigen apparaturspezifischen Eichkurven erstellen. Die Kurzzeitstabilität der untersuchten Geräte erwies sich dagegen als genügend gut ($<2\%$ sd über 2 Stunden).

Als Alternativmethode wurde die **Kalibrationsphantomstrategie**, welche sich bereits zur Kalibrierung von *in vivo* ^{31}P Spektren bewährt hat [2], adaptiert und evaluiert. Bei dieser Methode wird anschliessend an die Untersuchung *in vivo* die Messung an einem Kalibrationsphantom, welches den menschlichen Kopf in Form, Grösse, Leitfähigkeit und spektralen Eigenschaften simuliert, wiederholt, so dass alle Messparameter unverändert und unter optimalen Bedingungen beibehalten bleiben.

Die in Phantomexperimenten aufgezeigte hohe Systemstabilität und Reproduzierbarkeit der Signalkalibration erlauben auf dieser Basis die Ermittlung von Metabolitenkonzentrationen *in vivo* sowie eine Beurteilung der biologischen Variabilität und Reproduzierbarkeit.

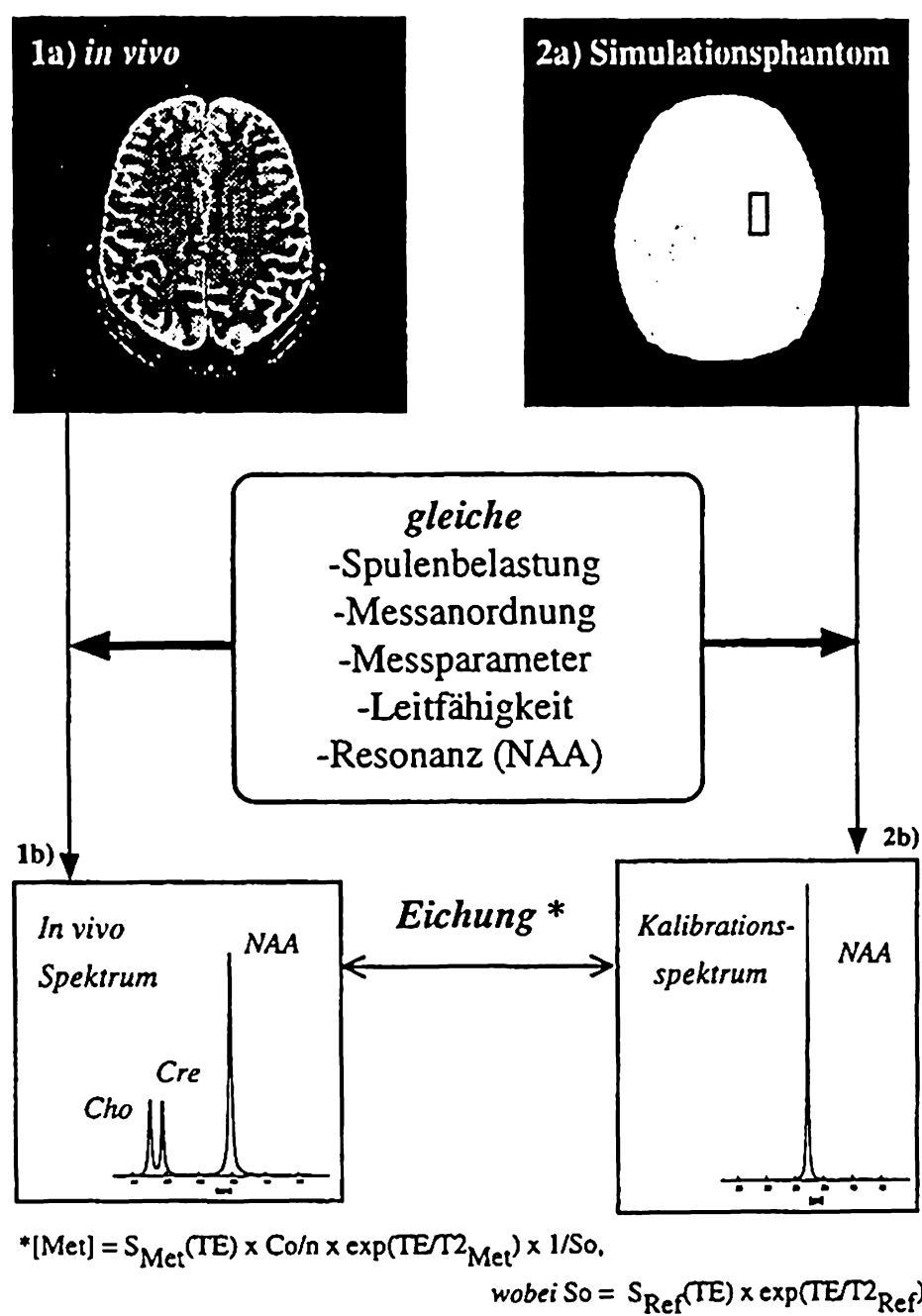
Es wurden die ***in vivo* Konzentrationen** der medizinisch relevanten Stoffwechselprodukte N-Azetylaspartat (NAA, ein neuronaler Marker), Kreatin (Cre, inklusive Phosphokreatin) und Cholin (Cho, ein Gemisch Cholin enthaltender Metaboliten) in verschiedenen Regionen des gesunden menschlichen Gehirns ermittelt sowie deren inter- und intraindividuellen Variabilitäten verglichen.

METHODEN

Die Experimente wurden auf zwei verschiedenen klinischen 1.5T Ganzkörpertomographen (Philips Gyroscan ACSII mit aktiv abgeschirmter Gradientenkopfspule sowie Philips Gyroscan ACS-NT mit zirkularpolarisierten Sende- und Empfänger-Kopfspule) durchgeführt. Anhand konventioneller MR-Übersichtsbilder des Kopfes wurden die spektroskopischen Experimente geplant. Die Messparameter der volumenselektiven, wasserunterdrückten Doppel-Spin-Echo-Sequenz PRESS wurden für jede Lokalisation individuell optimiert. Pro Spektrum wurden *in vivo* Signale über 5-10min bei einer Repetitionszeit von 6s und einer Echozeit (TE) von 136ms gemittelt. Zur Bestimmung der transversalen Relaxationszeiten *in vivo* wurde TE von 50 bis 450ms variiert.

Das **Kalibrationsphantom** enthält als natürliche Referenzsubstanz NAA (entsprechend 100mM Methylprotonen) sowie KCl zur Einstellung der Leitfähigkeit. NiCl₂ wird zur Verkürzung der Relaxationszeiten eingesetzt.

Die **Kalibrationsprozedur** ist in Figs. 1-2 schematisiert. Die *in vivo* Messung wird im Phantom mit den gleichen Messparametern (gleiche Volumendefinition, Spulenbelastung und Sensitivität) wiederholt. Dazu wird das Phantom in der Spule derart positioniert, dass die Pulsamplitude für den schichtselektiven Anregungspuls den gleichen Optimalwert erreicht.



Figs. 1-2: Schematische Darstellung der Simulationsphantom-Methode. Die spektroskopischen Messungen werden *in vivo* (1) und anschliessend im Kalibrationsphantom (2) unter denselben optimierten Messbedingungen durchgeführt. Co, die Metabolitenkonzentration *in vivo* lässt sich gemäss (*) berechnen.

Für die **Probandenstudien** wurden 28 gesunde Personen (18-40j.) in den vorwiegend aus grauer Hirnsubstanz (GM) zusammengesetzten Volumen frontal, occipital, hippocampal, im Kleinhirn sowie in der parietalen weissen Substanz (WM) gemessen. Zur Ermittlung interindividueller Unterschiede wurden Untersuchungen an verschiedenen Tagen durchgeführt; bei den intraindividuellen Studien wurde unterschieden zwischen seriellen (ohne Unterbruch innerhalb einer Stunde aufgenommenen) und unabhängigen Aufnahmen an verschiedenen Tagen.

RESULTATE UND DISKUSSIONEN

Während Experimente, welche mit dem Simulationsphantom durchgeführt wurden, eine hohe Systemstabilität und Reproduzierbarkeit der Kalibrationsprozedur aufzeigten (beide mit Signalveränderungen unter 2%, falls innerhalb von 2 Stunden gemessen wurde), traten bei den *in vivo* lokalisierten Spektren unerwartet hohe Schwankungen auf, und zwar gleichermassen in den unabhängig gemessenen (kalibrierten) wie in seriell registrierten Spektren, die ohne Änderung der Messparameter aufgenommen wurden. Da letztere unabhängig von der Kalibrierung sind, jedoch aus allen Untersuchungen eine deutliche spektrale Spezifität hervorgeht, sind biologische Effekte die wahrscheinlichste Ursache dieser Variabilität. Tab. I zeigt die mittleren Metabolitenkonzentrationen, welche für NAA und Kreatin in den 3 Grosshirnregionen bestimmt wurden, sowie deren Standardabweichungen (sd).

Hirnregion	Metabolit	Konz. (mM)	Interindiv. sd (%)	Intraindiv. sd (%)
Frontal (GM) (7ml VOI)	NAA	14.1	6.5	7.4
	Cre	8.6	21.3	25.9
Parietal (WM) (7ml VOI)	NAA	12.6	13.0	9.3
	Cre	8.3	20.4	14.3
Occipital (GM) (6ml VOI)	NAA	13.7	11.5	11.6
	Cre	6.6	14.6	14.0
Δ (max,regional) (Konz. %)	NAA	10.6	10.3	9.4
	Cre	23.3	18.8	18.0

Tab. I: Regionale Metabolitenkonzentrationen (in mMol/Liter Gewebsvolumen), deren mittlere und maximale Schwankungsbereiche in den 3 Regionen der Grosshirnhemisphäre.

NAA weist die homogenste Verteilung über die Grosshirnhemisphäre sowie die geringsten intra- und interindividuellen Unterschiede auf. Bei Kreatin dagegen ist sowohl die regionale Variabilität als auch Wertestreuung innerhalb der Probandengruppen gerade etwa doppelt so hoch (Tab. 1, unterste Zeile). Diese Parallele zwischen metabolitenspezifischer regionaler Inhomogenität, wie sie auf dieser makroskopischen Ebene in Erscheinung tritt, und den entsprechenden Standardabweichungen lässt vermuten, dass letztere hauptsächlich durch kleine Volumenverschiebungen bei den Untersuchungen *in vivo* bewirkt werden (bei langen seriellen Aufnahmen durch leichte Bewegungen des Probandenkopfes; bei unabhängigen Messungen vermehrt durch abweichende Volumenplatzierung, welche schon wegen der individuellen Hirngeometrie nicht exakt reproduzierbar ist).

LITERATURHINWEISE

1. D.I. Hoult, R.E. Richards, J. Magnet. Reson. 24, 71-85 (1976)
2. R. Buchli, C.O. Duc, E. Martin, P. Boesiger, Magnet. Reson. Med. 32, 447-452 (1994)