

¹H Chemical Shift Imaging Methodenevaluation und Anwendung *in vivo*:

Untersuchung der Hirnasymmetrie

A.H. Trabesinger, C.O. Duc, O.M. Weber, D. Meier, P. Boesiger

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

EINLEITUNG

Frühere Messungen am menschlichen Gehirn mittels Einzelvolumen-Magnetresonanzspektroskopie [1] haben in denjenigen Regionen der weissen Substanz, in welchen sich vor allem motorische Fasern befinden, bei Rechtshändern eine signifikant höhere Konzentration des neuronenspezifischen Metaboliten N-Azetyl-Aspartat (NAA) in der rechten Hirnhemisphäre ergeben als auf der Gegenseite. Zur Verifizierung dieser Resultate sowie zur Untersuchung allfällig vorhandener weiterer Asymmetrien in der Metabolitenverteilung des menschlichen Gehirns wurden *in vivo* (bei gesunden Links- und Rechtshändern) sowie *in vitro* (anhand symmetrischer Phantome) Experimente mit ¹H Chemical Shift Imaging (CSI) durchgeführt. Diese Multi-Voxel-Akquisitionsmethode verbindet die Vorzüge der simultanen Signalerfassung mit jener hoher räumlicher Auflösung (<1cm³).

In vivo wurde die Verteilung der Metaboliten NAA, Kreatin und Cholin in einer Axialschicht durch die cerebralen motorischen Fasern untersucht. Auch die vorliegenden Messungen ergaben bei den Rechtshändern in der weissen Substanz der rechten Hirnhemisphäre eine signifikant höhere Konzentration von NAA, nicht aber von Cholin und Kreatin. Beim weniger homogen typisierten Probandengut der Linkshänder traten grössere Schwankungen auf. Vergleichsmessungen auf der Höhe der Kommissurfasern, welche etwas oberhalb der Region motorischer Fasern liegen, zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Asymmetrien auf.

METHODEN

Die Experimente wurden auf einem klinischen 1.5T Ganzkörpermagnetographen (Philips Gyroscan ACSII) mit aktiv abgeschirmter Gradientenkopfspule durchgeführt. Anhand konventioneller MR-Übersichtsbilder des Kopfes wurden die spektroskopischen Experimente geplant.

Mit der Abtastung einer 32x32-Matrix wurde bei einem Field of View (FOV) von 240mm und einer Schichtdicke von 11mm eine nominelle Auflösung von 56.25mm² erreicht. Die Überlagerung mit einem Cosinusfilter reduzierte die Auflösung um rund einen Faktor 1.5, womit sich eine effektive Voxelgrösse von ca. 0.9ml ergab.

In Kombination mit der volumenselektiven, wasserunterdrückten Doppel-Spin-Echo-Sequenz PRESS wurden nach einer Echozeit von 136ms 1024 Samples akquiriert. Eine Referenzaquisition der nichtunterdrückten Wassersignale zwecks B₀-Mapping wurde mit einer reduzierten Auflösung von 16x16 Samples durchgeführt.

Nach B₀-Korrektur gemäss der nicht wasserunterdrückten Referenzmessung wurden die Metabolitenbilder durch Integration der Modulussignale innerhalb der Resonanzfrequenzen des jeweiligen Metaboliten rekonstruiert. Die relativen Intensitäten wurden mittels Farbskalierung kodiert.

Zur quantitativen Erfassung der relativen Unterschiede von NAA, Kreatin und Cholin wurden die phasierten Frequenzspektren ausgewählter Voxel durch Peak-Fitting analysiert. Dazu wurden pro Proband 16 Voxel ausgezeichnet (jeweils acht in der grauen bzw. in der weissen Hirnsubstanz). Die Datenverarbeitung umfasste Zerofilling von 1024 auf 2048 Datenpunkte des FID-Signals sowie eine Basislinienkorrektur. Die Konzentrationswerte aus jeweils zwei symmetrisch zur Mittelfurche angeordneten Voxeln wurden mittels beidseitigem t-Test verglichen.

Für die *in vitro* Experimente wurde ein kugelförmiges Phantom aus Plexiglas (Durchmesser 10,5cm) verwendet, welches mit 33.3mM NAA-Lösung gefüllt wurde.

Die *in vivo* Messungen wurden an zwölf gesunden Probanden (alle männlich und zwischen 20 und 25 Jahre alt) durchgeführt, von welchen sieben Rechts- und fünf Linkshänder sind. Als Kriterium zur Unterscheidung zwischen Links- und Rechtshänder war ausschliesslich die Schreibhand ausschlaggebend. Pro Händigkeit wurde jeweils ein Proband an zwei verschiedenen Tagen untersucht, um Aussagen über die Reproduzierbarkeit zu erhalten.

RESULTATE UND DISKUSSIONEN

Die *in vitro*-Messungen ergaben eine sehr homogene Signalverteilung innerhalb des Phantoms sowohl auf den Metabolitenbildern als auch bei der Spektrenanalyse, wo sich die Standardabweichung zu s_d=±1,6% rechnete. Vergleichsmessungen mit einem nicht kugelförmigen Phantom zeigten hingegen erhebliche Artefakte. Die CSI-Methode scheint also besonders empfindlich auf Probeninhomogenitäten zu sein. Deshalb ist die Frage berechtigt, was bei den

in vivo Messungen tatsächlich zu den Bildpunktintensitäten auf den Metabolitenbildern beiträgt. Die klaren, konsistenten Unterschiede zwischen Rechts- und Linkshändern bei der Untersuchung der NAA-Konzentrationen auf der Höhe der motorischen Fasern sowie das Fehlen solcher Unterschiede in Abhängigkeit von der Händigkeit der Probanden im Bereich der Kommissurfasern (s. unten) sind jedoch ein klarer Hinweis darauf, dass die Asymmetrien auf den Metabolitenbildern zumindest nicht allein auf Artefakte zurückzuführen sind, zumal das bei den *in vivo*-Messungen selektierte VOI in einem relativ homogenen Bereich liegt.

Die Probanden-Messungen auf der Höhe der motorischen Fasern ergaben bei sämtlichen Rechtshändern eine signifikant höhere NAA-Konzentration in der weissen Substanz der rechten Hirnhälfte als auf der Gegenseite, während die Experimente in der grauen Substanz keine eindeutigen Aussagen zulassen. Beim weniger homogenen Probandengut der Linkshänder zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Tatsache, bei Rechtshändern in der weissen Substanz der rechten Hemisphäre eine signifikant höhere Konzentration des neuronalen Metaboliten NAA zu finden als in der linken, überrascht auf den ersten Blick, da aufgrund des Kreuzens der Fasern im Decussatio pyramidum eine höhere Konzentration in der motorisch aktiveren linken Hirnhälfte zu erwarten wäre. Eine plausible Erklärung wäre, dass eine höhere Myelinkonzentration in der weissen Substanz der bei Rechtshändern motorisch dominanten linken Hemisphäre eine niedrigere Konzentration von NAA bewirkt [1].

In der Kreatin-Konzentration der weissen Substanz liessen sich weder bei den Rechts- noch bei den Linkshändern signifikante Unterschiede zwischen rechter und linker Hirnhälfte feststellen. Die im Mittel niedrigen t-Werte deuten

auf eine homogene Links-Rechts-Verteilung hin. Beim Vergleich der in der grauen Substanz liegenden Messpunkte fällt auf, dass bei den Rechtshändern drei von sieben und bei den Linkshändern zwei von vier Experimente eine signifikant höhere Konzentration von Kreatin in der linken Hirnhälfte ergaben.

In bezug auf die Cholin-Konzentration zeigte sich lediglich in einer der insgesamt elf Messungen ein signifikanter Unterschied in der Links-Rechts-Verteilung. Die übrigen t-Werte sind auffallend niedrig, weshalb man die Cholin-Verteilung in beiden Gewebetypen als symmetrisch bezüglich der Mittelfurche annehmen kann.

An drei Probanden, zwei Rechtshändern sowie einem Linkshänder, wurden Vergleichsmessungen in einem Bereich des Grosshirnes durchgeführt, in welchem sich vornehmlich Kommissurfasern befinden. In dieser Region liessen sich bei der Verteilung von NAA keine signifikanten Unterschiede zwischen linker und rechter Hirnhälfte finden. Für Cholin und Kreatin zeigten sich grosse Schwankungen, die aber - auch aufgrund der kleinen Zahl an Untersuchungen - keine klaren Aussagen zulassen.

Bei jenen Probanden, die zweimal an verschiedenen Tagen gemessen wurden, zeigte sich insbesondere in Hinblick auf die Links-Rechts-Verteilung von NAA eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse, sprich eine gute Reproduzierbarkeit der Messungen.

Abschliessend betrachtet scheint das CSI-Verfahren eine sensitive Methode für die Untersuchung von Metaboliten-Verteilungen im menschlichen Hirn zu sein. Bei der Links-Rechts-Verteilung von NAA stimmen die Ergebnisse, welche Metabolitenbilder bzw. die Spektrenanalyse liefern, gut miteinander überein und bestätigen Erkenntnisse früherer Arbeiten mit Singel-Voxel-Methoden [1].

AUSBLICK

Weitere Studien könnten genaueren Aufschluss über die zweidimensionale Metabolitenverteilung innerhalb der angeregten Schicht geben. Die vorliegenden Messungen deuten darauf hin, dass die NAA-Verteilung bei Linkshändern komplizierter strukturiert ist als bei Rechtshändern. Möglicherweise spielt die Händigkeit in anterior gelegenen Regionen eine grössere Rolle als in weiter posterior gelegenen Hirnarealen. Zur Verifizierung dieser Ergebnisse müssten aber mehr Untersuchungen an Linkshändern durchgeführt werden sowie mit Hilfe von Testverfahren der Grad der Ausprägung von Linkshändigkeit berücksichtigt werden. Vor allem in den posterioren Regionen könnte auch die "Äugigkeit" eine Rolle spielen.

LITERATURHINWEIS

1. C.O. Duc et al., Abstract 1195, Proc. ISMRM 2 (1994)

	Rechtshänder	Linkshänder
WM: NAA	10,34 ($\Delta=20,6\%$)	-0,94 ($\Delta=-1,6\%$)
Cre	-0,88 (-8,6%)	-3,13 (-16,4%)
Cho	0,50 (4,7%)	2,41 (16,7%)
GM: NAA	1,24 (3,7%)	-2,55 (-5,7%)
Cre	8,09 (10,5%)	8,31 (38,2%)
Cho	0,94 (4,5%)	-0,33 (-3,7%)

Tab. 1: Vergleich zwischen einem typischen Rechts- und Linkshänder. Die Zahlenwerte bezeichnen die t-Werte aus dem beidseitigem t-Test ($p=0.05$). Für $|t| > 3,18$ ist der Unterschied signifikant. Für $t > 0$ ist die Konzentration rechts höher, für $t < 0$ links. Die Δ -Werte geben an, um wieviel Prozent die Metabolitenkonzentration in der rechten Hemisphäre im Schnitt grösser ($\Delta > 0$) bzw. kleiner ($\Delta < 0$) ist als in der linken.