

1 Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRS) stellt einen großen Fortschritt zur noninvasiven und in vivo durchführbaren Bewertung des Gehirnmobilismus dar. Die Protonenmagnetresonanztomographie (^1H -MRS) wurde bereits zum Studium vieler Störungen des Gehirns eingesetzt.^[7,11,15,16,23,27,41,53,62,63,76,80,89,91,92,93] Für den medizinischen Einsatz ist besonders interessant, daß spektrale Veränderungen sowohl ohne Relation zur magnetresonanztomographischen Bildgebung (MRI) auftreten, als auch den Befunden in der Bildgebung (MRI) vorausgehen können. Dabei ist besonders die Aufdeckung spezifischer Veränderungen von Bedeutung, um charakteristische spektrale Profile für Krankheitsentitäten zu entwickeln und sie in direkte Verbindung zur Biochemie einer metabolischen Abnormalität zu setzen. Die genannten Eigenschaften der MRS sind eine gute Voraussetzung für ihren Einsatz als effektives und objektives Mittel zur Verfolgung des Verlaufes vieler Gehirnerkrankungen und zum Aufzeigen neuer Möglichkeiten ihrer Behandlung.

In dieser Studie soll ein moderner Ansatz zur Therapie der Chorea Huntington, einer progressiven neurodegenerativen Erkrankung untersucht werden.

1.1 Problemstellung

Von den Entitäten aus dem Formenkreis neurodegenerativer Erkrankungen ist die Chorea Huntington intensiv magnetresonanztomographisch untersucht worden.^[29,43,58,85] Es wurden Veränderungen gefunden, die regional unterschiedlich im Gehirn ausgeprägt sind und einen Zusammenhang mit dem Erkrankungsstadium aufweisen.^[39,44,74] Das bestehende Modell über die spektroskopischen Veränderungen bei der Chorea Huntington bietet eine Möglichkeit, die Wirksamkeit eines Therapieansatzes zu untersuchen.

Neurodegenerative Erkrankungen sind schon lange Gegenstand medizinischer Forschung. Unterschiedlichste Therapieansätze sind entwickelt worden. Dabei kommt die Medizin durch besseres Verständnis der Pathogenese, so zum Beispiel durch Zuhilfenahme der Molekularbiologie und der Genetik, der kausalen Therapie immer näher. ‚Kausale Therapie‘ heißt hier: im Mittelpunkt des Therapieansatzes steht die eigentliche Krankheitsursache und nicht ein isoliert betrachtetes Symptom.

Neurodegeneration führt zum Absinken der Produktion wichtiger Neurotransmitter in bestimmten Hirnarealen. Hier sei an das klassische Beispiel des Morbus Parkinson erinnert, bei dem durch Untergang der dopaminergen Neurone der Substantia nigra im Mittelhirn die Versorgung des Striatums mit diesem wichtigen Neurotransmitter ausbleibt. Eine Substitution des Dopamins oder seiner Vorstufe Levodopa kann die Symptomatik von Rigor und Akinese zwar abschwächen, jedoch die Neurodegeneration sogar verstärken. Die Nervenzellen sind offenbar vulnerabel durch hohe Neurotransmitterkonzentrationen. Wirksamkeit und Anwendbarkeit solcher Ansätze sind daher leider oft zeitlich sehr begrenzt. Kausale Therapieformen hätten diese Nachteile nicht. Im vorliegenden Fall würde dann die Ursache der Neurodegeneration ins Zentrum des Therapiekonzeptes rücken. Analog zur Neurodegeneration beim Morbus Parkinson existiert für die Chorea Huntington eine Theorie der Glutamatergischen Neurotoxizität.^[5,61,65,85] Dies ist eine unter anderem durch Glutamatrezeptoren vom NMDA-Typ vermittelte schwere neuronale Schädigung. Ursache sind entweder stark erhöhte Glutamatkonzentrationen oder andere Noxen, die die Nervenzellen für Glutamat sensibilisieren. Im letzteren Fall können auch normale Glutamatkonzentrationen zur Neurodegeneration führen. Tierexperimentell sind verschiedene Stoffe bekannt, die artifiziell provozierte Glutamatergische Neurotoxizität abschwächen können.^[28,29,47] Diese besitzen meist starke Nebenwirkungen und sind für einen klinischen Einsatz nicht zugelassen oder ungeeignet. Deshalb gab es bereits den Versuch, verschiedene Antiepileptika und Neuroleptika bei der Chorea Huntington therapeutisch einzusetzen.^[79] Von Gabapentin, einem bisher als Adjuvans in der Therapie von Epilepsien benutzten Pharmakon, sind Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil bekannt. Es wurde ursprünglich als oral applizierbares GABA-Analogen entwickelt. Der Wirkungsmechanismus des Antiepileptikums hinsichtlich der Wirkung im Krankheitsprozeß der Chorea Huntington ist nicht genau bekannt, man vermutet eine Interaktion mit dem Glutamatrezeptor vom NMDA-Typ. Das Pharmakon penetriert die Blut-Hirn-Schranke und gelangt so an den Ort der Neurodegeneration. Theoretische Überlegungen legen nahe, daß der pharmakologische Effekt dem Pathomechanismus der Neurodegeneration entgegenwirken sollte. Aus diesem Grunde erhalten Chorea Huntington Patienten das Pharmakon als ‚Neuroprotektivum‘.

1.2 Ziel dieser Arbeit

Um Aussagen über die Progredienz der Huntington'schen Erkrankung machen zu können, müssen Parameter gefunden werden, um die Schwere der neurodegenerativen Veränderungen zu objektivieren. Zur Verfügung stehende Methoden sind die regelmäßige neuropsychiatrische Untersuchung, die konventionelle Magnetresonanztomographie (MRI), die Positronenemissionstomographie (PET) und die Magnetresonanztomographie (MRS). Die genannten Methoden unterscheiden sich hinsichtlich Aufwand, Kosten, Objektivität und Genauigkeit. Mit allen genannten Methoden wurde bereits auf dem Gebiet der Chorea Huntington gearbeitet und versucht, den Krankheitsprozess objektiv zu erfassen. In dieser Studie sollten die magnetresonanztomographischen Markerveränderungen als Kriterium für die Progredienz der Erkrankung dienen. So konnte überprüft werden, ob die Progredienz der Erkrankung bei Chorea Huntington Patienten unter Therapie mit Gabapentin verlangsamt oder aufgehalten werden kann. Zudem wurden die bisher bekannten spektroskopischen Veränderungen am Studienkollektiv nachvollzogen.

Die Patienten sollten alle ein ähnliches, noch frühes symptomatisches Bild zeigen, um die dreiviertelstündige Untersuchung nicht durch Dyskinesien unmöglich zu machen. Die neurologische Symptomatik wurde getrennt erhoben, klassifiziert und so zum einen die Diagnose gesichert und zum anderen eine genetisch homogene Gruppe von Patienten anhand der CAG-Wiederholungslänge geschaffen.

1.3 Chorea Huntington

1.3.1 Allgemeines

Chorea Huntington, im Volksmund Veitstanz genannt, ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, die mit geistigem Abbau beginnt, während zunehmend die typische für den Patienten unkontrollierbare Bewegungsaktivität hinzutritt. Das Leiden wird autosomal dominant vererbt. Statistisch betrachtet erhält die Hälfte der Nachkommen eines Genträgers das veränderte Gen. In der Regel treten erste Symptome im jungen bis mittleren Erwachsenenalter auf, zu einem Zeitpunkt also, an dem die Familienplanung oft schon abgeschlossen ist. Vor Einführung eines molekulargenetischen Tests blieb den Kindern eines Erkrankten die Wahrscheinlichkeit von 50 %, ebenfalls zu erkranken, wobei sie den Verlauf der Erkrankung und ihre Auswirkungen bei dem erkrankten Elternteil genau beobachten konnten. Aber auch die Einführung des Tests bringt Probleme mit sich. Es gibt bis heute keine Möglichkeit der Heilung. Die genetische Sicherung der Diagnose einer unheilbaren Krankheit ist ethisch nur vertretbar, wenn sie auf ausdrücklichen Wunsch des Betroffenen geschieht. Für den Patienten bedeutet die Testmöglichkeit eine Gefahr, sein Leben im asymptomatischen Stadium schon mit der Gewißheit der späteren Erkrankung führen zu müssen und zusätzlich die Möglichkeit einer sozialen Stigmatisierung. Der Test kann auch für die pränatale Diagnostik eingesetzt werden.

1.3.2 Epidemiologie und Genetik

Die erwachsene Form der Chorea Huntington wurde 1872 von George S. Huntington¹ beschrieben. Sie tritt mit einer Prävalenz von 2 bis 10 Fällen pro 100.000 Einwohner auf. Nur in Finnland und Japan ist sie mit 0,5 / 100.000 auffällig selten. Der Grund dafür ist nicht bekannt. Etwa 10.000 Chorea Huntington Patienten leben im deutschsprachigen Raum.

Das Leiden ist autosomal-dominant erblich. Es gehört zur sich ständig vergrößernden und zurzeit aus mindestens acht neurodegenerativen Erkrankungen bestehenden Gruppe der ‚CAG-Wiederholungs-Erkrankungen‘.^[46] Diese sind eine Untergrup-

¹ Huntington, George S., Neurologe, New York, 1851-1916

pe der Krankheiten mit expandierten Triplet-Wiederholungen. Erst 1991 wurde die Mutationsart der ‚Triplet-Wiederholungen mit variabler Ausdehnung‘ neben Punkt- und Blockmutation identifiziert. Dabei findet sich im betroffenen Gen selbst oder in angrenzenden untranslatierten Regionen in Mikrosatelliten-DNA eine über die Norm gehäufte Anzahl von Wiederholungen eines bestimmten Triplets. Die Zahl der Triplet-Wiederholungen verhält sich in Zellen der Keimbahn, aber auch in somatischen Zellen, instabil. So kann ein Elternteil zum Beispiel eine sogenannte Prämutation tragen, also mehr Wiederholungen als normal, aber noch nicht genug für die volle Ausprägung des Krankheitsbildes. Die Nachkommen können plötzlich eine enorme Vervielfältigung der Tripletzahl erfahren, die in weiteren Generationen noch erhöht werden kann mit Erschwerung des Krankheitsbildes oder früherem Krankheitsbeginn (Antizipation). Derartige Mutationen betreffen Krankheitsbilder, die alle mit neurodegenerativen Symptomen einhergehen. Die bekanntesten Krankheiten dieser Gruppe sind Chorea Huntington, Myotone Muskeldystrophie, sowie Fragiles X-Syndrom (Martin-Bell-Syndrom). Die Myotone Dystrophie bietet eine CTG-Wiederholung einer 5'-untranslatierten Region auf Chromosom 19 (19q13.3), die das Gen der Myotonin-Proteinkinase (MTPK) betrifft. Das Martin-Bell Syndrom zeigt eine CGG-Wiederholung einer 3'-untranslatierten Region des X-Chromosoms (Xq27.3) im Fragiles-X-mentale-Retardierung (FMR) – Gen. CAG-Triplet-Wiederholungen findet man bei Chorea Huntington (IT15-Gen, Genort 4p16.3), Kennedy-Krankheit (Androgenrezeptor-Gen, Genort Xq11-12), Spinocerebellärer Ataxie (Genort 6p22-23) und Dentatorubraler pallidolysianer Atrophie (Genort 12p12-13), jeweils im Exon1 des entsprechenden Gens. Die Kenntnis dieser Mikrosatelliten-Expansion ermöglicht eine genaue Diagnostik mit Hilfe gentechnologischer Methoden.

Das Gen IT15 ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 (4p16.3) lokalisiert und liefert als Genprodukt das Protein Huntingtin (Htt).^[86]

Die Etablierung molekularbiologischer Tests nach der Entdeckung des Chorea Huntington Genes IT15 im Jahre 1993^[86] führte zur Identifizierung von asymptomatischen Genträgern, deren Zahl etwa dreimal höher als die der manifest Erkrankten geschätzt wird.^[50] Die Wiederholungszahl im IT15-Gen ist bestimmend für die Manifestation der Erkrankung: Personen mit Wiederholungslängen unter 35 tragen kein Risiko einer Erkrankung, während Personen bei CAG-Repeatlängen über

40 betroffen sind oder im Laufe ihres Lebens eine Symptomatik entwickeln. Üblicherweise sind molekulargenetische Tests zur Identifikation von Genträgern negativ, wenn weniger als 27 Wiederholungen vorliegen. Der Bereich von 27 bis 35 Wiederholungen wird als ‚veränderliches Normalallel‘ bezeichnet, er kann als Prämutation aufgefaßt werden. Der Bereich von 36-39 entspricht dem sogenannten ‚intermediären Allel‘. Es wird eine reduzierte Penetranz für dieses ‚intermediäre Allel‘ diskutiert.^[60] Hingegen hat die Vererbung einer CAG-Repeatlänge größer 42 fast vollständige Penetranz. In Familien mit sporadischem Auftreten von Chorea Huntington wird eine meiotische Instabilität des intermediären Allels im Vergleich mit Allelen gleicher Länge der Allgemeinbevölkerung vermutet.^[35] Typischerweise findet man bei Erkrankten Wiederholungen im Bereich von 43-100, wobei Repeatlängen um 43 am häufigsten vorkommen. Die CAG-Vermehrung im IT15-Gen ist ein sensitiver und spezifischer Testmarker. Sie wurde nur in Chorea Huntington Patienten und nicht bei Patienten mit anderen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen gefunden. Kinder von Genträgern haben ein Krankheitsrisiko von 50%. Männer und Frauen werden gleich häufig betroffen. Neuere Daten zeigen eine gewisse Prädominanz der Krankheit bei Frauen.^[50]

Das Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 50 Jahren mit einem Gipfel um das 45. Lebensjahr. Ein Beginn schon in der Jugendzeit oder Kindheit ist sehr selten. Anteposition, das heißt frühere Manifestation bei den Nachkommen, ist nicht üblich. Der Nachweis der Mikrosatelliten-Expansion kann beispielsweise mit der VNTR (variable number of tandem repeats) – Bestimmung erfolgen. Es handelt sich dabei um den Nachweis hypervariabler Polymorphismen, bei denen im Gegensatz zu den RFLP (Restriktions-Fragmentlängen-Polymorphismen) mehr als zwei unterschiedliche Fragmentlängen an derselben Zielschnittstelle auftreten.

1.3.3 Pathologie und Pathophysiologie

Dysfunktion und Untergang von Neuronen, die Körperbewegungen steuern, ist ein typisches Merkmal der CAG-Wiederholungs-Krankheiten, wie neben der Chorea Huntington auch der Spinocerebellären Ataxie und des Morbus Kennedy.^[26] Es stellt sich die Frage, auf welche Mechanismen sich diese Veränderungen begründen.

Bei der Chorea Huntington scheinen Apoptose und metabolische Alteration eine Rolle zu spielen.

Apoptose wird zunehmend auch in das Konzept anderer neurodegenerativer Erkrankungen, so etwa der Alzheimerschen- und Parkinsonschen Krankheit und des Schlaganfalles, einbezogen.^[59] Die Abnormalität, welche die Apoptose induziert, mag dabei unterschiedlich sein. Zum Beispiel ist die Alzheimersche Erkrankung durch die abnormale Akkumulation von Amyloid- β -Peptid charakterisiert, hingegen der Neuronenuntergang beim Schlaganfall durch Sauerstoffmangel.^[59]

Bei der Huntingtonschen Chorea ist das Genprodukt des IT15-Gens, das Protein Huntingtin (Htt), pathologisch verändert: Im Exon1 des IT15-Gens ist das Basen-Triplett CAG (Cytosin-Adenin-Guanin), welches für die Aminosäure Glutamin (Buchstabencode Q), codiert, 42-100fach wiederholt. So enthält das Huntingtin eine ausschließlich aus der Aminosäure Glutamin aufgebaute Proteinkette, deren Länge der Wiederholungszahl entspricht. Dies führt möglicherweise zu einer verschlechterten Bindung an das Protein Hip1, so daß ein für Endozytosevorgänge benötigter Komplex aus Htt, Hip1, Clathrin und AP2 nicht mehr gebildet werden kann. Die Endozytose als Prozeß der Internalisierung von Teilen der Plasmamembran ist somit gestört. Das Neuron kann die Aufgabe der Kommunikation zu anderen Neuronen, die auf Sekretion und Endozytose von Neurotransmittern beruht, nicht hinreichend erfüllen. Gleichzeitig bindet das freie Hip1 an das Protein Hipp1, so daß ein ‚death-effector-complex‘ mit Caspase-8 gebildet werden kann.^[34] Caspasen sind Proteasen und gleichzeitig Schlüsselenzyme der Apoptose.

Auf der anderen Seite gibt es metabolische Veränderungen in den betroffenen Hirnregionen bei Chorea Huntington Patienten.^[6] Man vermutet, daß der Gendefekt ein subtiles Mißverhältnis im Energiemetabolismus erzeugt, der schließlich zur Neurodegeneration führt, zunächst im Striatum und später auch in anderen Gehirnregionen. Diese Störung des Energiemetabolismus hat erhebliche Folgen, darunter Erzeugung freier Radikale^[20,67], langsame Exzitotoxizität durch erregende Neurotransmitter^[2,61], mitochondriale Dysfunktion^[5,78,94] und Veränderungen des hämodynamischen Antwortverhaltens, die entweder direkte oder indirekte Effekte des Huntingtins sein können. Es gibt experimentelle Hinweise, welche die genannten Hypothesen unterstützen: mitochondriale Gifte können Läsionen erzeugen, welche die im

choreatischen Gehirn vorliegenden biochemischen und histologischen Veränderungen imitieren. So führt Ingestion von 3-Nitropropionsäure (3-NP), einem potenten Inhibitor des Komplexes II des Elektronentransportes in der Atmungskette, zu Dystonie und Degeneration der Basalganglien.^[54] Derartige Versuche haben aufgezeigt, daß sich der Huntingtonschen Chorea sehr ähnliche Krankheitsbilder durch Störung der mitochondrialen Funktion provozieren lassen. Die systemische Gabe an Nagetiere und Primaten ruft symmetrische striatale Läsionen mit einer besonderen Vulnerabilität im mittleren Lebensalter hervor. 3-NP imitiert die Morphologie und die Altersabhängigkeit von Chorea Huntington.^[10,4]

Eine Schädigung der mitochondrialen Funktion bewirkt eine vermehrte anaerobe Glykolyse und damit einen Anstieg der Lactatproduktion. Dabei kann die Produktion freier Radikale durch einen kleinen mitochondrialen Defekt ausgelöst sein. Die fortschreitende Schädigung der mitochondrialen DNA durch die Radikale führt dann zu einer Zunahme des mitochondrialen Funktionsverlustes. Hier muß eine Überlagerung mit normalen Alterungsprozessen berücksichtigt werden. Auch ist es möglich, daß eine mitochondriale Funktionseinschränkung Neuronen vulnerabler für den langsamen exzitotoxischen Zelltod durch Glutamat macht.^[42] Dies wird dadurch belegt, daß Glutamat in Neuronenkulturen unter der Wirkung von Inhibitoren der oxidativen Phosphorylierung neurotoxisch wirkt.^[65]

Die mRNA des Huntingtin-Genes ist in weiten Bereichen des Gehirns exprimiert.^[86,83] Die Veränderung des Energiemetabolismus betrifft jedoch auch extrazerebrale Gewebe, so daß häufig ein deutlicher Gewichtsverlust trotz hochkalorischer Nahrungsaufnahme und langsamere Progression des Krankheitsbildes bei höherem Körpergewicht der Patienten beobachtet werden.^[64,66] Dieselbe Korrelation zwischen Gewichtsverlust und hochkalorischer Nahrungsaufnahme besteht auch bei transgenen Mäusen mit verändertem Huntingtin.^[55]

Der wichtigste pathologisch-anatomische Befund bei der Chorea Huntington ist ein Ausfall der kleinen Zellen im Corpus striatum. Dies führt zur Verminderung GABA-erger Projektionen auf Pallidum und Substantia nigra. Das Gehirn ist im ganzen kleiner als normal und sehr untergewichtig. Das Corpus striatum, bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen, ist geschrumpft. Halbseitiger Chorea entspricht eine

Läsion im kontralateralen Striatum. Pallidum und Nucleus subthalamicus sind weniger betroffen. Außerdem besteht eine deutliche Atrophie der Rinde, besonders des Frontalhirns.

Der NMDA (N-Acetyl-D-Aspartat)- Rezeptor spielt eine Rolle für die Neurotoxizität des Glutamats. Bei cerebraler Ischämie und Hypoglykämie entsteht ein exzessiver Calciumeinstrom durch den Kanal. Da Calcium ein wichtiger second messenger für die zelluläre Regulation ist, wird die Funktion der Zelle so stark beeinträchtigt, daß ihr Untergang resultieren kann. Durch NMDA-Antagonisten kann man im Experiment Nervenzellen vor der Zerstörung bei Hypoxie oder Hypoglykämie schützen.

1.3.4 Klinik und Verlauf

Das Leiden setzt gewöhnlich mit psychischen Veränderungen ein, erst im weiteren Verlauf treten die Bewegungsstörungen hinzu.

Der Verlauf ist im ganzen chronisch fortschreitend. Dabei können aber schubweise Verschlechterungen mit stationären Zwischenphasen wechseln. Remissionen kommen nicht vor. Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt 12-15 Jahre. Ein Teil der Kranken stirbt früher. Selten wird das 60. Lebensjahr erreicht. Im Endstadium kommt es neben den unten geschilderten choreatischen auch zum Übergang in athetotische Bewegungen. Oft tritt auch Rigidität und Akinese mit Versteifung der Gelenke ein.

Die Chorea bei Jugendlichen ist durch frühzeitig einsetzenden Rigor und durch epileptische Anfälle von diesem Krankheitsverlauf zu unterscheiden

1.3.4.1 psychische Veränderungen

Die Kranken werden reizbar und unverträglich, später haltlos, auch die Libido kann enthemmt werden. Es kann zu Wechsel und Verlust des Arbeitsplatzes kommen, so daß die Patienten schließlich überhaupt nicht mehr regelmäßig arbeiten und Haushalt und Familie vernachlässigen. In fortgeschrittenen Stadien werden sie affektiv so enthemmt, daß es zu Gewalttätigkeiten kommen kann. Nicht selten sind auch Verwahrlosung und Delinquenz. Diese Choreophrenie kann sich auch in überwertigen oder paranoischen Ideen und selbst in symptomatischen paranoiden Psychosen äußern. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine Demenz.

1.3.4.2 choreatische Bewegungsstörung

Die choreatische Bewegungsstörung (griech. Choreia = Tanz) besteht in raschen, flüchtigen, nicht synergistisch zusammengefassten Kontraktionen einzelner Muskeln oder Muskelgruppen mit ausgeprägtem Bewegungseffekt. Die Zuckungen laufen bereits in Ruhe in ständiger Wiederholung ab. Sie verstärken sich bei intendierten Bewegungen und bei affektiver Erregung. Unter besonders starker seelischer Erregung können sie sich zum „choreatischen Bewegungsturm“ steigern, der die Kranken völlig überwältigt und jede geordnete Motorik unmöglich macht.

Im Initialstadium sind distale Gliedabschnitte stärker als proximale betroffen. Später ist die Bewegungsunruhe regellos verteilt und wechselt ihre Lokalisation ständig. Auch in den mimischen Muskeln treten grimassierende Zuckungen auf.

Diese Hyperkinesien wirken auf den Beobachter wie Bruchstücke von intendierten und mimischen Ausdrucksbewegungen. Anfangs gelingt es dem Patienten noch, die unwillkürlichen motorischen Impulse in Verlegenheits- oder Zielbewegungen einzufügen, so daß ein Eindruck einer allgemeinen Nervosität oder psychomotorischen Unruhe entsteht. Schließlich beeinträchtigen die ständig einschießenden Impulse die Motorik aber so sehr, daß die Patienten hilflos werden können. Besonders das Gehen ist dann stark erschwert, der Gang ist wackelnd mit gesteigerten Mitbewegungen.

Das schleudernde Ausfahren der Extremitäten ist durch einen herabgesetzten Muskeltonus begünstigt. Die Bewegungsstörung ist gröber und im Ablauf mehr dyston als bei den blitzartigen Hyperkinesien der Chorea minor, auch ist der Muskeltonus nicht so gleichmäßig herabgesetzt, sondern er wechselt häufig unter dem Einschließen von Bewegungsimpulsen (Poikilotonus oder Spasmus mobilis).

Weiterhin sind andere Systeme als nur die Motorik der Extremitäten gestört. Das Sprechen ist monoton, verwaschen und schlecht artikuliert, besonders wenn die Muskeln, die von kaudalen Hirnnerven versorgt werden, befallen sind. Die Phonation wechselt stoßweise. Kaumuskulatur und Zunge sind in ständiger Bewegung, und die Patienten können nur noch mit größter Mühe breiige Nahrung zu sich nehmen, da ihnen die Koordination der Kau- und Schluckbewegungen fast unmöglich wird und unwillkürliche Zungenbewegungen die Nahrung immer wieder aus dem Mund stoßen. Die Ausdrucksbewegungen sind sehr lebhaft. Besonders auffällig ist das

Grimassieren der mimischen Muskulatur. Häufig sind die Patienten nicht in der Lage, die Zunge mehrere Sekunden herausgestreckt zu lassen, weil sie durch unwillkürliche Impulse immer wieder in den Mund zurückgezogen wird (Chamäleon-Zungen-Zeichen). Bei 50% der Patienten liegen okulomotorische Störungen vor, beispielsweise vertikale Blickparese nach oben und Ausfall der schnellen sakkadischen Augenbewegungen. Bei manchen Patienten tritt eine sogenannte Plateaubildung ein, das heißt eine choreatische Muskelkontraktion wird für einige Sekunden beibehalten. Löst man bei diesen Kranken den Patellarsehnenreflex (PSR) aus, erschläfft der M. quadriceps nicht sofort nach der Reflexzuckung, so daß der Unterschenkel einige Sekunden in gestreckter Stellung verharrt und dann erst träge in die Ausgangsstellung zurücksinkt (Gordon-Kniephänomen). Beim Schreiben und Zeichnen lassen sich leichtere Hyperkinesien meist deutlich erkennen. Die Eigenreflexe sind meist abgeschwächt.

1.3.5 Diagnostik

Die somatosensibel evozierten Potentiale sind oft früh pathologisch. Die sogenannten Long-Loop-Reflexe, sensomotorische, elektrophysiologisch ausgelöste und registrierte Reflexe, die über supraspinale Relais-Stationen im ZNS geleitet werden, sind ebenfalls vor Manifestation des klinischen Syndroms ausgefallen.

Die Diagnose kann mit molekular-genetischen Verfahren gesichert werden. Diese sollen aber nur zusammen mit einer genetischen Beratung ausgeführt werden.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die der Bewegungsstörung und der Choreophrenie zugrunde liegen, lassen sich in Computertomogramm (CT) und Magnetresonanztomogramm (MRT) erkennen: Atrophie des Nucleus caudatus und eine Verbreiterung der Rindenfurchen mit Verschmälerung der Gyri als Zeichen der Hirnatrophie.

Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) findet man bei Risikopatienten mehrere Jahre vor den CT-Veränderungen einen erniedrigten Glucosemetabolismus in Nuclus caudatus, Putamen und in der Großhirnrinde.^[49,52,57,96]

Magnetresonanzspektroskopische Marker der Neurodegeneration sind erhöhtes Cholin und erniedrigtes N-Acetylaspartat (NAA). Lactat ist ein Indikator einer Störung des Energiemetabolismus. Diese Anzeichen degenerativer Veränderungen sind

unter anderem im Striatum, im okzipitalen^[42,58] und frontalen^[39] Kortex nachgewiesen worden. An diesen Orten wurden erhöhte Laktatwerte und erniedrigte NAA-Konzentrationen beobachtet. Es wurden Korrelationen zwischen Cholin, NAA und erhöhtem Lactat mit der Dauer der Symptome der Erkrankung und der CAG-Wiederholungslänge festgestellt.^[42,44]

In der Muskulatur an Chorea Huntington erkrankter Patienten wurden erniedrigte Phosphokreatin/anorganisches Phosphat-Verhältnisse (PCr/P_i-Ratio) gefunden, was für die Annahme spricht, die Defekte im Energiemetabolismus dehnten sich auch auf extraneuronale Gewebe aus.^[47] Die Betrachtung der dem Energiemetabolismus und der Neurodegeneration zuzuordnenden Parameter ist eine Möglichkeit zur Objektivierung von Veränderungen bei Chorea Huntington.

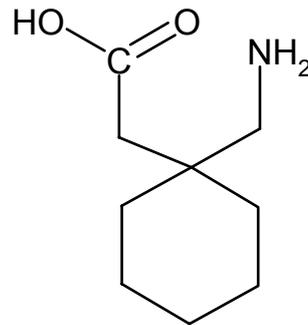
Es gibt Hinweise auf eine asymmetrische Verteilung der Degeneration, wobei eine stärkere Erhöhung des Lactats im linken Striatum gemessen wurde.^[44]

1.3.6 Therapie

Eine kausale Therapie ist nicht bekannt, die Chorea Huntington ist eine unheilbare chronisch progressive Erkrankung. Die psychische Alteration ist durch Neuroleptika nur vorübergehend zu beeinflussen. Die Hyperkinese spricht vorübergehend auf Tiaprid an, das die D₂-Dopaminrezeptoren blockiert (Dosis 2-3 x 200 mg). Die exzitotoxische Zellschädigung durch eine Überaktivität des erregenden Neurotransmitters Glutamat wird über die ionotropen sogenannten NMDA- (N-Methyl-D-Aspartat) und AMPA- (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) Rezeptoren, die mit Kationenkanälen gekoppelt sind, vermittelt. Eine „neuroprotektive“ Therapie mit Glutamat-Antagonisten wie Gabapentin (Neurontin®) befindet sich in der klinischen Erprobung, zu der diese Studie beitragen soll.

1.4 Gabapentin

Abbildung 1.1 Struktur: Gabapentin



Gabapentin

1.4.1 Allgemeines

Gabapentin (1-[aminomethyl]cyclohexanessigsäure) wurde als lipidlösliches GABA-Analogon in der Absicht synthetisiert, einen zentral wirkenden GABA-Agonisten zu entwickeln, der im Gegensatz zu GABA selbst die Blut-Hirn-Schranke leicht überwindet. Es wird vor allem als Antikonvulsivum eingesetzt, dort als Zusatzmedikament bei fokalen Anfällen und sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die mit einem anderen Antikonvulsivum in Monotherapie nicht befriedigend einstellbar waren. Es wird momentan unter dem Gesichtspunkt einer möglicherweise neuroprotektiven Wirkung zur Verzögerung der Progredienz neurodegenerativer Erkrankungen erprobt.

1.4.1.1 Pharmakokinetik

Hier seien die Erfahrungen mit dem Einsatz von Gabapentin als Antikonvulsivum zur Klärung dieses Punktes herangezogen, da für die Erprobung als Neuroprotektivum keine kohärenten Daten zur Verfügung stehen.

Bei einer Tagesdosierung von dreimalig 300-800 mg beträgt die Plasmahalbwertszeit etwa 5 bis 7 Stunden. Es bestehen kaum metabolische Wechselwirkungen und geringe Plasmaeiweißbindung. Bei Niereninsuffizienz ist eine Dosisreduktion nötig.

1.4.1.2 Wirkung / Pharmakodynamik

Die antikonvulsive Wirksamkeit von Gabapentin läßt sich nicht auf einen direkten GABA-Rezeptoragonismus zurückführen. Die Substanz bindet auch nicht an Rezeptoren von anderen Neurotransmittern oder an Ionenkanäle. Sie scheint vielmehr ein spezielles Transportsystem für L-Aminosäuren zu beeinflussen, das an der Mucosaschranke der Darmwand, an der Blut-Hirn-Schranke und bei der Passage von Aminosäuren über die Zellmembran von Neuronen eine Rolle spielt. Ob und wie sich diese fördernde oder hemmende Beeinflussung antikonvulsiv auswirkt, ist nicht bekannt.

Gabapentin verstärkt den Umsatz von GABA (γ -Aminobuttersäure) in bestimmten Gehirnregionen. Die Aktivität von nicht-dopaminergen (zum Beispiel GABAergen) Neuronen wird nach Gabapentininfusion im Tierversuch deutlich verringert. Die Verringerung der neuronalen Aktivität durch Potenzierung der GABAergen Einflüsse bewirkt einen Schutz gegen verschieden zerebrale Anfallstypen. Der antikonvulsive Effekt von Gabapentin wird durch ebensolche Effekte auf die pars reticulata substantiae nigrae unterstützt.^[9]

Die Abschwächung der langsamen Glutamat - vermittelten Neurotoxizität durch Gabapentin als Inhibitor der präsynaptischen Freisetzung und Synthese von Glutamat zeigte eine der potentesten neuroprotektiven Wirkungen.^[75] Es liegt also nahe, daß ein stärkerer GABA-Einfluß mit konsekutiver Absenkung der bei neurodegenerativen Erkrankungen erhöhten Glutamatspiegel die neurotoxischen Prozesse in den Foci vermindern kann.

1.4.1.3 unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Nebenwirkungen und Risiken von Gabapentin sind initiale und weiterreichende Müdigkeit, Abgespanntheit, Schwindel und Ataxie. Es wurden Interaktionen mit dem Glukosemetabolismus und das Auftreten einer hämorrhagischen Pankreatitis beobachtet, so daß bei Diabetikern eine häufige Blutzuckerkontrolle und ein Monitoring der Pankreasenzyme notwendig ist.

1.5 Magnetresonanz (MR)

1.5.1 Entwicklung der Methode

Erstmals wurde das Phänomen der Magnetresonanz von I.I. Rabi et al. im Jahre 1938 in einem Strahl freier Atome beobachtet. 1946 experimentierte Bloch mit lebendigem Gewebe in frühen MR-Spektrometern und erhielt starke Wasserstoffsignale. In gewisser Weise markiert dies die erste biologische Anwendung der Methode. Bloch und Purcell erhielten 1946 den Nobelpreis für die Untersuchung der Kernresonanz in Festkörpern und Flüssigkeiten.^[8, 72]

Die Charakteristik des MR-Signals des Atomkerns einer bestimmten Atomsorte hängt von der spezifischen Umgebung dieses Kernes ab. Dies ermöglicht zusätzlich zur quantitativen eine qualitative chemische Analyse. Experimente von Proctor und Yu 1957 beschäftigten sich mit dem Einfluß dieser chemischen Verschiebung, die danach mit zunehmender Häufigkeit in der analytischen Chemie eingesetzt wurde.^[69] Experimente von Ernst 1966 legten die Grundlage der Fourier-Spektroskopie.^[25] Das Problem der Lokalisation des MR-Signals in der Probe wurde 1972 von Lauterbur durch Benutzung magnetischer Feldgradienten gelöst.^[51] 1977 erzeugte Damadian erste Bilder von Menschen unter der Benutzung eines supraleitenden Magneten.^[21] 1980 experimentierte Ackermann mit Oberflächenspulen, die einen Durchbruch für den medizinischen Einsatz darstellten.^[1]

1.5.2 physikalische und chemische Grundlagen

1.5.2.1 Die Kernresonanz

Der Begriff Kernresonanz (magnetic resonance, MR) beschreibt das Phänomen verstärkter Energieabsorption, die auftritt, wenn Atomkerne in einem statischen Magnetfeld einem Radiofrequenz (RF), beziehungsweise Hochfrequenz (HF) – Puls von spezifischer Frequenz, der sogenannten Larmor- oder Resonanzfrequenz, ausgesetzt werden und schließt auch die Emission von Strahlung derselben Frequenz nach Abschalten des HF-Pulses, die durch Rückkehr des angeregten Systems in den Ruhezustand hervorgerufen wird, mit ein.

1.5.2.2 Erzeugung der Magnetisierung

Jedes Nukleon besitzt einen sogenannten Spin, der vereinfacht als Rotation des Teilchens um seine Achse interpretiert werden kann. Ein Wasserstoffatomkern, also ein einzelnes Proton, verhält sich gewissermaßen wie ein kleiner Stabmagnet. Dieses Verhalten beruht auf der physikalischen Tatsache, daß eine bewegte elektrische Ladung ein Magnetfeld erzeugt. Bei einer Struktur wie einem rotierenden Atomkern, beschreibt man dieses Feld durch das magnetische Moment $\mu = I \cdot A$, es ist das Produkt aus Strom und Rotationsfläche. Ein Kern des Radius r , der mit der Geschwindigkeit v um seine Achse rotiert, besitzt eine Rotationsfrequenz $\omega = v / 2\pi r$. Der Kern repräsentiert also einen Strom $I = e\omega = ev / 2\pi r$ und damit auch ein magnetisches Moment μ :

$$(1) \quad \mu = I \cdot A = (ev / 2\pi r) \cdot \pi r^2 = evr / 2$$

μ : magnetisches Moment
 I : Stromstärke
 A : Fläche der Kreisbahn

Wegen des einfachen Spinverhaltens des Protons, mit einer Spinquantenzahl $s = \frac{1}{2}$, ist diese Vereinfachung besser möglich als etwa bei Natriumatomkernen, bei denen s 1,5 beträgt. Sie besitzen anstelle eines dipolaren ein quadrupolares magnetisches Moment.

Es gibt eine weitere wichtige Grösse, das sogenannte gyromagnetische Verhältnis. Das gyromagnetische Verhältnis γ ist spezifisch für jedes Element. Sein Zahlenwert, der von der Form und der Größe des betrachteten Atomkernes abhängt, repräsentiert die Resonanzfrequenz des Kernes in einem magnetischen Feld der Feldstärke $B = 1$ T (Tesla).

Magnetisches Moment μ und gyromagnetisches Verhältnis γ sind über folgenden Zusammenhang verknüpft:

$$(2) \quad \mu = \gamma \cdot L$$

γ : gyromagnetisches Verhältnis
 μ : magnetisches Moment
 L : Drehimpuls des Spins, gegeben durch

$$(3) \quad L = mvr = \hbar$$

m : Masse m gehorcht der Quantenbedingung (Bohr-Modell);
 v : Rotationsgeschwindigkeit und
 r : Radius der Kreisbahn r
 \hbar : $\hbar = h / 2\pi$
 h : Planck-Konstante: $h = 6,626 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{Hz}^{-1}$

$$(4) \quad \gamma = \frac{\mu}{L} = \frac{1}{2} \frac{e}{m}$$

Während Drehimpuls L und magnetisches Moment μ von äußeren Bedingungen abhängen, ist das gyromagnetische Verhältnis γ eine Stoffkonstante.

Eine hohe Resonanzfrequenz ist ein wichtiger Einflußfaktor der Empfindlichkeit, das heißt die Effizienz, mit der das MR-Signal erfaßt wird. Daher ist die MR besonders empfindlich für Wasserstoff ^1H , der mit $\gamma = 42,576 \text{ MHz/T}$ ein sehr großes gyromagnetisches Verhältnis besitzt.

Manchmal wird nach Umformung von Gleichung (1) und (3):

$$(5) \quad \mu = (e / 2m) \cdot \hbar$$

μ auch als Bohr-Kernmagneton bezeichnet, es beschreibt das magnetische Moment einer rotierenden Ladung mit dem Drehimpuls $\hbar/2$.

Aus quantenmechanischen Gründen heben sich bei Atomen mit gerader Protonenzahl die Protonenspins paarweise gegenseitig auf, so daß der resultierende Gesamtspin I_{ges} Null wird, wodurch von außen betrachtet kein magnetisches Gesamtmoment μ_{ges} feststellbar ist.

Das Bohrsche Modell zeigt, daß sich die Komponente des Drehimpulses L verschiedener Zustände eines atomaren Systems in einer gegebenen Richtung (hier der z -Richtung L_z) immer nur um den Wert \hbar oder ein Vielfaches davon unterscheidet. Sie kann folgende Werte annehmen:

$$(6) \quad L_z = j \hbar$$

$$j: \quad j \in \{-s, -(s-1), -(s-2), \dots, 0, \dots, (s-2), (s-1), s\}$$

$$s: \quad \text{Drehimpulsquantenzahl/Spinquantenzahl}$$

Diese Werte sind symmetrisch gegen Umkehrung des Vorzeichens, es gibt $2s+1$ mögliche Werte. Die Spinquantenzahl kann ganzzahlig sein, dann ist die Null mit enthalten, oder aber halbzahlig. Alle L_z -Zustände sind normalerweise gleichstark besetzt, es sei denn, ein äußeres Magnetfeld wirkt auf das System. Teilchen mit halbzahligem Spin heißen Fermionen, die wichtigsten sind Elektron, Proton und Neutron. Sie besitzen die Einstellungen (z -Komponenten) $\pm \hbar/2$, sind also magnetische Dipole. Die z -Komponente des magnetischen Moments μ_z besitzt nach Gleichung (2) die Werte $\mu_z = \gamma \cdot L_z$. In einem homogenen Magnetfeld kommt ein Energiebeitrag W_{dip} zur Energie des magnetischen Dipols hinzu, der sich nach den Gleichungen (2) und (6) ausdrücken läßt, die sogenannte Zeeman-Aufspaltung:

$$(7) \quad W_{\text{dip}} = -\mu_z \cdot B_0 = -\gamma L_z \cdot B_0 = -j\gamma\hbar \cdot B_0$$

W_{dip} : Energiebetrag, um den sich der Zustand eines Teilchens aufspaltet

μ_z : magnetisches Moment in z -Richtung

B_0 : statisches Magnetfeld

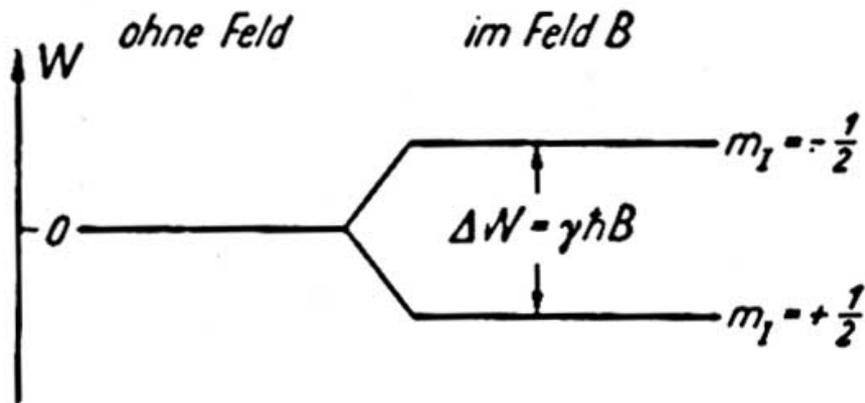
γ : gyromagnetisches Verhältnis

L_z : Drehimpuls in z -Richtung

j : magnetische Quantenzahl, für Protonen $j \in \{-\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\}$

\hbar : $\hbar = h$ (Plancksches Wirkungsquantum) / 2π

Abbildung 1.2 Zeeman-Aufspaltung



Energieniveaus eines Protons im Magnetfeld B . Die Energiedifferenz der Aufspaltung ist 10^{-6} mal kleiner als die Energie des Zustands selbst. aus [33].

Der Energiezustand des Systems spaltet sich also im Magnetfeld B_0 in $2s + 1$ Zustände auf, die umso weiter auseinanderrücken, je größer B_0 ist. Für die medizinische Bildgebung sind besonders Protonen interessant, daher sollen diese etwas genauer betrachtet werden.

Wenn ein Wasserstoffatomkern in ein externes magnetisches Feld gebracht wird, so richtet er sich entlang diesem aus, jedoch gibt es im Gegensatz zum Stabmagneten aufgrund der hier gültigen quantenmechanischen Prinzipien zwei mögliche Ausrichtungen, parallel und antiparallel, entsprechend Gleichung (6). Diese korrespondieren zu verschiedenen großen Energiezuständen des Dipoles. Die Energiedifferenz ΔE zwischen energiereicher antiparalleler und energieärmerer paralleler Einstellung ist nach Gleichung (7) proportional dem äußeren Magnetfeld. Folglich befinden sich bei Erhöhung seiner Magnetfeldstärke immer weniger Protonen im energiereichen Zustand. Es gibt also in einem von außen erzeugten Magnetfeld immer einen geringen Überschuss von Dipolen in der energieärmeren parallelen Ausrichtung. Bei Zimmertemperatur beträgt dieser Überschuss in einem Feld von 1,5 T etwa 9,6 ppm (parts per million), in einem Milliliter Wasser mit ca. $3 \cdot 10^{22}$ Wasserstoffprotonen liegen also ca. $3 \cdot 10^{17}$ überschüssig parallele Einzelvektoren vor. Nur Feldvektoren

dieser überschüssigen Dipole tragen zum als Gittermagnetisierung M bezeichneten Vektor bei. Der Hauptgrund für die Benutzung sehr leistungsstarker Magnete bei MR ist die Maximierung von M , wodurch die Signalintensität und die spektrale Differenzierbarkeit verbessert werden. Jeder einzelne Spin besitzt zusätzlich zu seiner Ausrichtung zum statischen Magnetfeld B_0 , die aufgrund der Unschärferelation nie parallel zu den Feldlinien sein kann, eine sogenannte Präzession. Dabei handelt es sich um die Rotationsbewegung um eine zu B_0 parallele Rotationsachse mit einer Präzessionsfrequenz, die durch B_0 selbst, aber auch durch das direkte Umfeld des Spins beeinflusst wird. Im Äquilibrium bei vollständiger (Wieder-)Ausrichtung von M zu B_0 kompensieren sich die Präzessionsbewegungen der einzelnen Spins stochastisch so, daß makroskopisch keine x/y-Magnetisierung gemessen werden kann. Dagegen ist bei vollständiger Phasenkohärenz eine maximale Quermagnetisierung meßbar.

1.5.2.3 Der Radiofrequenzpuls (RF-Puls)

Der erste Schritt in der Erzeugung eines brauchbaren MR-Signals liegt in der Applikation eines RF-Pulses. Es handelt sich um nichtionisierende elektromagnetische Strahlung, also Photonen vergleichbar geringer Energie.

Die Energie des einzelnen Photons ist gegeben durch

$$(8) \quad E = h \cdot \nu$$

ν : Frequenz des Photons [Hz]

h : Planck-Konstante: $h = 6,626 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{Hz}^{-1}$

Nur genau dann, wenn diese Energie E derjenigen durch das äußere Magnetfeld erzeugten Energiedifferenz ΔE zwischen beiden Zuständen des Dipols entspricht, kann ein Proton vom RF-Puls Energie aufnehmen, was einen Wechsel vom niedrigeren in den höheren Energiezustand bewirkt. Diese spezielle Frequenz wird Larmor-Frequenz oder Resonanzfrequenz genannt, sie ist eine Funktion der Feldstärke des statischen Magnetfeldes und der Atomkernsorte:

$$(9) \quad f_{Larmor} = \gamma \cdot B_0$$

- γ : gyromagnetisches Verhältnis für den betrachteten Atomkern [MHz/T]
 B_0 : Feldstärke des statischen Magnetfeldes [T]
 f_{Larmor} : Resonanzfrequenz [Hz]

Die Larmorfrequenz für Wasser liegt in einem Feld von $B_0 = 1$ T bei fast 42,6 MHz, in einem Feld von $B_0 = 1,5$ T bei 64 MHz.

Der RF-Puls verändert die Ausrichtung der Gittermagnetisierung, den Vektor M . Man spricht von einem 90° -Puls, wenn der ursprünglich in Richtung der z-Achse, also der den Feldlinien des statischen Magnetfeldes B_0 parallelen Achse, ausgerichtete Vektor M komplett in die x/y-Ebene gekippt wird. Die M_z -Komponente wird also auf Null verringert, während M_{xy} nun gleich M wird. Da aber die Drehachse der Protonen weiterhin parallel der z-Achse verläuft, rotiert der Vektor M in der transversalen x/y-Ebene mit der Präzessionsfrequenz. Der Puls lenkt das System der Protonen also kurzzeitig aus, jedoch richtet sich der Vektor M danach aufgrund des weiterhin bestehenden äußeren Magnetfeldes wieder auf. Dabei nimmt der Anteil M_z wieder kontinuierlich zu, während der Radius der Rotation in der x/y-Ebene immer weiter abnimmt. Dabei gibt es für einen einzelnen Spin weiterhin nur zwei Ausrichtungen, M als Summenvektor jedoch kann jede beliebige Richtung annehmen. Diese Bewegung des makroskopischen Magnetisierungsvektors M , eingeschlossen die Effekte des statischen, beziehungsweise der Radiofrequenz- (RF-) Magnetfelder und die Relaxationszeiten T_1 und T_2 , werden durch die Blochschen Gleichungen beschrieben. Der 90° -Puls hat zwei Wirkungen. Erstens bringt er einige Spins von der parallelen in die antiparallele Ausrichtung. Es gibt aber einen zweiten wichtigen Effekt. Die Phasen der einzelnen Spins werden synchronisiert. Letztendlich haben durchschnittlich die Transversalkomponenten der einzelnen magnetischen Momente denselben Phasenwinkel und addieren sich, um einen M -Vektor in der x/y-Ebene zu bilden, obwohl nicht ein einzelnes Proton in dieser Ebene orientiert ist.

Klassisch betrachtet ist der RF-Puls ein oszillierendes magnetisches Feld B_1 . Dieses wird von einer Transmitterspule erzeugt, welche so orientiert ist, daß das B_1 -Feld in der Transversalebene, also senkrecht zur z-Achse, liegt. Damit ist B_1 auch senkrecht

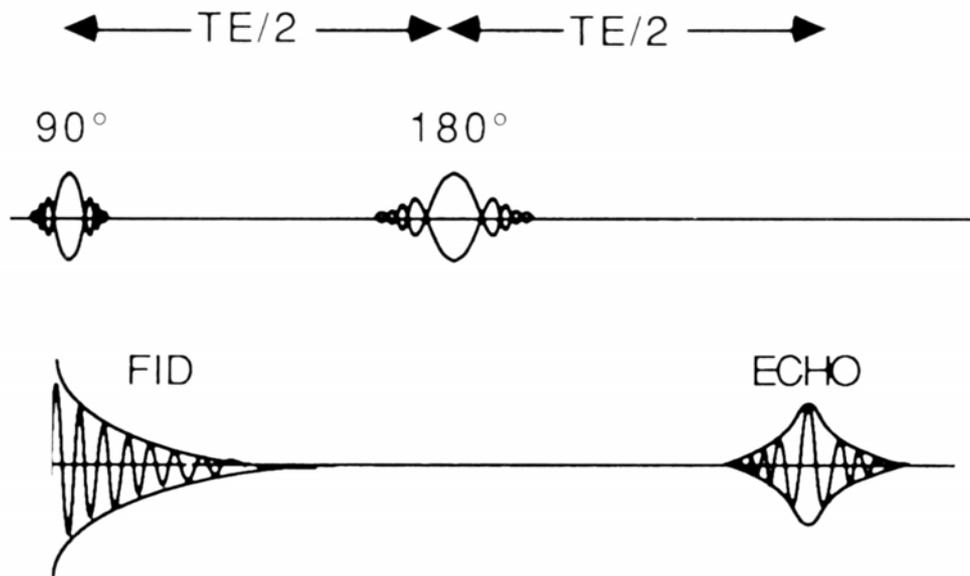
zum wiederausgerichteten Vektor M . Der RF-Puls kann M um einen ‚Kippwinkel‘ genannten Betrag von der z -Achse auslenken. Dieser hängt von der Leistung des Pulses ab, die durch seine Dauer und Intensität gegeben ist. Jeder Kippwinkel ist möglich, die Wahl hängt von der benutzten Sequenz ab, wobei oftmals mehrere Pulse kombiniert werden. Klassische Sequenzen benutzen 90° -Pulse, während schnelle Gradientenecho-Sequenzen nur einen kleinen Teil von M in die Transversalebene bringen. Immer gilt jedoch, daß nur diese transversale Komponente M_{xy} für die Erzeugung des MR-Signals benutzt werden kann.

1.5.2.4 Das Kernresonanzsignal

Nach Abschalten des RF-Pulses fallen die Spins in ihre Ausgangslage zurück. Das dabei messbare Signal folgt einer Abklingfunktion und wird als freier Induktionszerfall (FID) bezeichnet.

Die Abschwächung des FID ist ein T_2^* -Signalzerfall. Dieser resultiert aus unterschiedlicher Präzessionsfrequenz der Spins, die dem räumlich nicht konstanten, weil nicht völlig homogenen, äußeren Magnetfeld B_0 ausgesetzt sind.

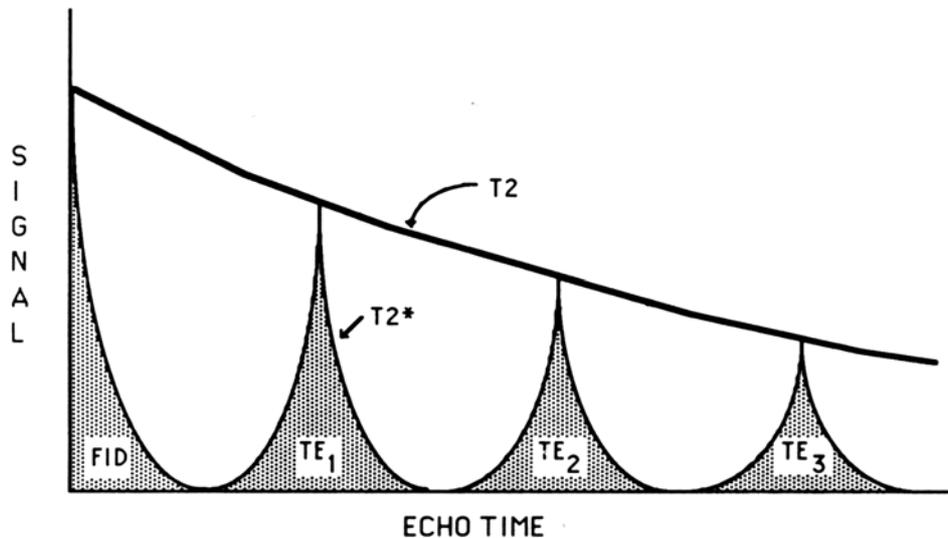
Das FID wird bei der nicht orts aufgelösten Hochfeldspektroskopie zur Analyse etwa von Molekülen direkt ausgewertet, da es die genaueste Information zu dieser Fragestellung liefert. Gradienten, die zur Ortsauflösung nötig sind, würden die Signalstärke reduzieren und die Reinheit des Signales verschlechtern. Um Gradienten verwenden zu können und eine Ortsauflösung zu ermöglichen, wird eine sogenannte Spin-Echo-Sequenz verwendet. Dabei wird nicht der FID, sondern sein ‚Echo‘ ausgelesen. Dies ist möglich, da ein 180° -Puls die Präzessionsrichtung der Protonenspins invertieren kann, so daß sie, wenn dieser Puls zum Zeitpunkt $TE/2$ stattfand, zum Zeitpunkt TE wieder phasengleich sind. Dieser Vorgang entfernt den Einfluß der Inhomogenität des äußeren Magnetfeldes für den Zeitpunkt TE aus dem Signal. Die Amplitude des nun meßbaren Signals ist geringer als die des FID. Sie ist abhängig vom T_2 -Zerfall, der einen Verlust von Phasenkohärenz der angeregten Spins entspricht. Der T_2 -Zerfall ist abhängig von der chemischen Umgebung der Spins, von den umgebenden Elektronenorbitalen, jedoch ohne die Dephasierung durch Inhomogenität des B_0 -Feldes miteizubeziehen.

Abbildung 1.3 Spin-Echo-Sequenz

Der initiale 90° -Puls regt die Probe an, deren Signal, der FID, nach einer e-Funktion mit der Zeitkonstante T_2^* zerfällt. Durch einen 180° -Puls zum Zeitpunkt $TE/2$ wird die Präzessionsrichtung der Spins umgekehrt, so daß nach dem Zeitintervall TE alle Spins wieder phasengleich sind, es tritt ein zeitlich lokales Signalmaximum auf, das Spinecho. Dessen Amplitude ist gegenüber dem FID reduziert, da T_1 -Zerfall stattgefunden hat. aus [24].

Durch wiederholte Einstrahlung von 180° -Hochfrequenzpulsen lassen sich weitere Spinechos provozieren. Extrapoliert man eine e-Funktion über die Signalmaxima der Spinechos, so erhält man die Abklingfunktion des T_2 -Zerfalls.

Abbildung 1.4 multiple Spinechos



Durch wiederholte Applikation von 180° -Pulsen entstehen multiple Spinechos. Extrapoliert man über deren Maxima eine Einhüllende, so erhält man eine Zerfallsfunktion mit der Zeitkonstante T_2 . aus [24].

1.5.2.5 Stoffeigenschaften

Unterschiedliche Gewebe erzeugen durch charakteristische Signalverläufe Kontraste in der Bildgebung. Zur Beschreibung dienen die T_1 , die T_2 und die T_2^* -Zeit.

Die T_1 -Zeit oder auch longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit ist eine Zeitkonstante für die Spins, die sich wieder entlang dem äußeren Magnetfeld ausrichten. In einem T_1 -Intervall finden etwa 63% Wiederaufrichtung statt. Dies ist eine makroskopische Betrachtung des Summationsvektors. Quantenmechanisch betrachtet kippen nach dem Hochfrequenzpuls, dessen Photonen Energie auf parallel ausgerichtete Spins übertragen haben und diese damit auf das energiereichere antiparallele Niveau angehoben haben, die Spins wieder in die Ausgangslage zurück und emittieren dabei die gespeicherte Energie als Radiowellen der Larmorfrequenz.

Die T_2 -Zeit oder auch transversale oder Spin-Spin-Relaxationszeit ist eine Konstante für den Verlust an Phasenkohärenz in einer Gruppe von Spins, die zu einer Verringerung des MR-Signals führt. Diese Definition schließt Effekte aufgrund von Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes aus.

Werden Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes miteinbezogen, die ja ebenfalls zu einer Dephasierung der Spins beitragen, so ergibt sich die T_2^* -Zeit aus:

$$(10) \quad \frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{\gamma \Delta B}{2}$$

γ : gyromagnetic Ratio

ΔB : lokale Inhomogenität des magnetischen Feldes

1.5.2.6 chemische Verschiebung (σ)

Chemische Verschiebung ist eine Veränderung der Resonanzfrequenz aufgrund von Beeinflussung des äußeren B_0 -Feldes durch Elektronenorbitale. Ein Proton im Wassermolekül erfährt aufgrund anderer Orbitalstruktur eine andere Wirkung des B_0 -Feldes als etwa ein Proton einer Methylgruppe. In der Magnetresonanzspektroskopie erzeugt die chemische Verschiebung verschiedene gegeneinander verschobene Spektrallinien (peaks) für unterschiedliche Moleküle, obwohl nur die Resonanz einer Atomsorte (^1H , ^{31}P , ^{19}F) gemessen wird. Die Resonanzeigenschaften einer Atomsorte hängen also von der molekularen Umgebung (chemische Bindung, etc.) ab, in der sich das Atom befindet.

Die Reduzierung des lokalen Magnetfeldes, welches auf Kern wirkt, durch den Abschirmungseffekt der Elektronenwolke, welche ihn umgibt, kann ausgedrückt werden als:

$$(11) \quad B_{\text{eff}} = (1 - \sigma) \cdot B_0$$

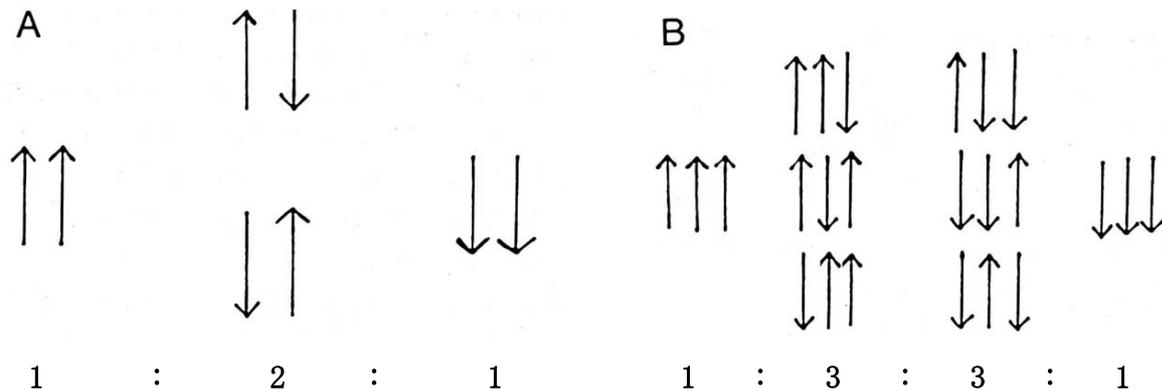
σ : chemische Verschiebung (ppm)

Die Frequenzverschiebung ist abhängig von der Feldstärke B_0 . Aus diesem Grund wird die chemische Verschiebung immer auf B_0 bezogen, und zwar als dessen

millionster Teil, kurz ppm (parts per million). Dabei gilt als Referenzsubstanz für die Protonenspektroskopie Tetramethylsilan, in der Phosphorspektroskopie Phosphorsäure einer festgelegten Dissoziationsstufe. Die Wahl der Protonenspektroskopie fiel hierbei nicht auf Wasser, da viele Versuche in Abwesenheit von Wasser, etwa durch Verwendung von D_2O , durchgeführt wurden. Atomkerne sind also in ihrer direkten molekularen Umgebung nicht etwa dem Magnetfeld B_0 ausgesetzt, sondern sie erfahren eine geringere Magnetfeldwirkung, und zwar umso mehr, je dichter die umgebende negativ geladene Elektronenwolke ist. Im Molekül des Methanols CH_3OH erfahren die drei Methylprotonen eine bessere Abschirmung als das Hydroxylproton, dessen Elektronenwolke durch die starke Elektronegativität des Sauerstoffs ausgedünnt ist. Folglich ist die Resonanzfrequenz des Hydroxylprotons größer als die der Methylprotonen. Dieser Effekt ist die Grundlage der Magnetresonanzspektroskopie und weiterhin für Artefakte, wie etwa einer Mißpositionierung von Fettsignalen in der Bildgebung, verantwortlich. Dies liegt daran, daß die Bildgebung den Effekt der chemischen Verschiebung nicht berücksichtigt, so daß eine Frequenzänderung als Ortsverschiebung entlang der frequenzcodierten Raumachse interpretiert wird.

1.5.2.7 J-Kopplung

Abbildung 1.5 J-Kopplung



A, mögliche Ausrichtungen für chemische Gruppen mit zwei Protonen, in einer Spalte sind je Kombinationen mit gleicher Wirkung auf das Magnetfeld dargestellt. Die mittlere Kombination ist doppelt so wahrscheinlich wie jeweils die anderen.

B, Betrachtung einer chemischen Gruppe mit drei Protonen, sie erklärt das Auftreten von vier Peaks (Quartett) einer benachbarten Gruppe. modifiziert nach [24].

Die J-Kopplung ist eine Aufspaltung des spektralen Peaks einer chemischen Gruppe in genau dem Verhältnis, das durch die stochastisch möglichen Ausrichtungen der Protonen benachbarter chemischer Gruppen vorgegeben wird. Unter niedrigauflösenden Bedingungen zeigt das ^1H -NMR-Spektrum eines Gemisches von fünf Prozent Wasser und 95 Prozent Ethanol drei Peaks mit einem Flächenverhältnis von 1:2:3, die den Protonen der OH-, CH₂- und CH₃-Gruppen zuzuordnen sind. Die Positionierung dieser Peaks wird durch die chemische Verschiebung hervorgerufen. Bei höherer Auflösung verändert sich die Anzahl der spektralen Peaks. Jetzt erscheinen die Methylen (-CH₂-) und Methyl (-CH₃) zuzuordnenden Peaks als Quartett (vier Peaks) und Triplett (drei Peaks). Anders als bei der chemischen Verschiebung ist der Frequenzabstand der durch J-coupling entstehenden Peaks unabhängig von der Feldstärke B_0 . Daher gilt als Größe hier die Kopplungskonstante (coupling constant)

J [Hz]. Das lokale magnetische Feld eines Protons wird durch die Ausrichtung der Spins benachbarter Protonen geringfügig verändert. Jedes Proton kann grundsätzlich zwei Ausrichtungen haben, die durch das äußere magnetische Feld B_0 vorgegeben sind. In der genannten Methylen ($-\text{CH}_2-$) – Gruppe können die beiden gebundenen Protonen sich in einer der vier möglichen in Abbildung 1.5A angegebenen Einstellungen ausrichten. Die zwei Kombinationen in der mittleren Spalte haben keinen Nettoeffekt, bewirken also keine Verschiebung. Die anderen beiden Zustände verändern das lokale Magnetfeld und verändern die Resonanzfrequenz der benachbarten Gruppe um $\pm J$. Gleiche Wahrscheinlichkeiten des Auftretens der betrachteten vier Zustände bedingen eine Wahrscheinlichkeit des mittleren Zustandes von doppelter Größe bezogen auf die anderen beiden. Die Fläche unter dem ursprünglichen Peak der Methyl ($-\text{CH}_3$) – Gruppe verteilt sich also im Verhältnis 1:2:1 auf das Triplett mit den Positionen $f_{\text{Methyl}} - J$, f_{Methyl} , $f_{\text{Methyl}} + J$ auf der Frequenzachse, wobei f_{Methyl} die Resonanzfrequenz der Methylgruppe bei Entkopplung ist. Die Methylgruppe bewirkt ihrerseits eine Aufspaltung des Methylen-Peaks im Verhältnis 1:3:3:1, da die drei Protonen des Methyls die in Abbildung 1.5B gezeigten Zustände besitzen können. Die Anzahl der Peaks einer Gruppe hängt von der Anzahl der identischen benachbarten Nuclei N und ihren Spins I folgendermaßen ab:

$$(12) \quad \text{Anzahl Peaks} = 2 \cdot N \cdot I + 1$$

Anwendungsbeispiel für eine benachbarte Methylen ($-\text{CH}_2-$) –Gruppe:

$$2 \cdot 2(^1\text{H}) \cdot \frac{1}{2} + 1 = 3.$$

1.5.2.8 chemischer Austausch

Schwach gebundene Protonen, wie jenes in der Hydroxylgruppe des Ethanol unterliegen einer stetigen Austauschreaktion mit den Protonen der Lösung:



In reinem Ethanol beobachtet man daher eine weitere Aufspaltung des schon als Quartett vorliegenden Methylen (-CH₂-) – Peaks, da die Hydroxyl (-OH) – Gruppe mit ihrem einen Proton zwei stochastische Zustände besitzt. Die Methylenresonanz ist also ein Oktett, genauer ein Paar von Quartetten. Umgekehrt teilt der Einfluß der Methylen-Gruppe die Hydroxyl-Resonanz in ein Triplett. Dieser Effekt verschwindet, wenn das Lösungsmittel Wasser in ausreichender Konzentration anwesend ist, um mit ausreichend großer Geschwindigkeit die oben genannte Austauschreaktion zuzulassen. Das ursprüngliche Wasserproton H und das anfängliche Hydroxylproton H^{*} erfahren unterschiedliche chemische Verschiebung. Beim Austausch wechseln sie in eine andere Umgebung mit verändertem lokalem Magnetfeld, so daß sich auch die chemische Verschiebung der Protonen umkehrt. Geschieht dieser Vorgang mit größerer Frequenz als die Frequenzdifferenz beider Protonen, wird nur noch eine einzelne Resonanz beobachtet. Diese zentrale Resonanz tritt bei einer Frequenz auf, die in Mittelposition der zwei getrennten Signale liegt.

Die exakte Position des mittleren Signals ist der gewichtete Mittelwert beider Ausgangsfrequenzen:

$$(14) \quad \omega_{\text{mittel}} = \frac{\omega_{\text{Wasser}} N_{\text{Wasser}} + \omega_{\text{Hydroxyl}} N_{\text{Hydroxyl}}}{N_{\text{Wasser}} + N_{\text{Hydroxyl}}}$$

| | |
|------------------------------|--|
| ω_{Wasser} : | Resonanzfrequenz der Wasserprotonen |
| N_{Wasser} : | Anzahl der am Austausch beteiligten Wasserprotonen |
| ω_{Hydroxyl} : | analog |
| ω_{mittel} : | beobachtete Resonanzfrequenz der Hydroxylgruppe |

Bei Austauschfrequenzen, die kleiner als der Frequenzunterschied der Wasser- und Hydroxylprotonen sind, treten die beiden Quartette an zwischenliegenden Frequenzpositionen auf, sie wandern also bei Vergrößerung der Austauschfrequenz aufeinander zu, bis sie schließlich zu einem Quartett verschmelzen. Dabei beobachtet man zunächst eine Verbreiterung der Resonanz in dem Moment, da zwei Peaks gerade in Berührung kommen. Dagegen führt von diesem Moment an weitere Annäherung wiederum zur Abnahme der Resonanzweite. Der chemische Austausch ist nützlich

bei der pH – Messung durch ^{31}P – MRS, bei der das Verhältnis von HPO_4^{2-} und H_2PO_4^- die Position des P_i (anorganisches Phosphat) im Spektrum bestimmt, die bei niedrigerem pH durch Erhöhung von H_2PO_4^- in Richtung PCr (Phosphokreatin) wandert.

1.5.3 Meßplatz

1.5.3.1 statisches Magnetfeld

Magneten in der MRI haben Feldstärken von $<0,06$ T bis $>2,0$ T, 1 T (Tesla) = 10.000 gauss (G). Permanentmagneten erreichen bis zu 0,3 T, Elektromagneten bis zu 0,4 T. Erstere bestehen aus speziellen seltene-Erden-Legierungen, die starke Magnetfelder aufrechterhalten können. Zweitere benötigen eine konstante Zufuhr elektrischer Energie, welche die Feldstärke limitiert. Die stärksten Magneten erreichen bis zu 12 T, die am Menschen eingesetzten etwa 4 T. Sie funktionieren nach dem Prinzip der Supraleitung. Die aus Kilometern von Windungen aus speziellen Legierungen wie Titanium-Niobium bestehenden Spulen werden durch flüssiges Helium (4 K) unter ihre kritische Temperatur gekühlt. Nachdem sie ihren elektrischen Widerstand verloren haben, halten sie die Feldstärke nach einmaliger Energetisierung über Jahre konstant. Das flüssige Helium muß regelmäßig nachgefüllt werden, da Verluste durch Konvektion und Konduktion entstehen. Wird dies unterlassen, so kann ein plötzlicher Verlust der Supraleitung, ein sogenannter Quench den Magneten zerstören.

1.5.3.2 Gradienten

MR-Systeme besitzen drei Paare orthogonaler Gradientenspulen. Aktivierung einer Gradientenspule erzeugt einen linearen Magnetfeldgradienten entlang einer senkrechten Achse, der zur orthogonalen Bildgebung eingesetzt werden kann. Gleichzeitige Aktivierung zweier oder dreier Gradientenspulen erzeugt einen linearen Gradienten in nichtorthogonaler Richtung, der bei obliquer Bildgebung benötigt wird. Maximale Gradientenamplituden limitieren die zur Verfügung stehende Schichtdicke und liegen im Bereich von 10 – 15 mT/m bei Standardgeräten. Zum echo-planar-imaging (EPI) werden höhere Gradientenamplituden, von 25 mT/m bis zu 40 mT/m bei Hochleistungsgeräten, verwendet. Diese EPI-Gradienten sind auch für die normale Bildge-

bung ohne Probleme nutzbar. Die Gradientenanstiegszeit, also die Zeit zum Aufbau des stabilen Gradientenfeldes bei vorher abgeschaltetem Gradienten und vice versa liegen im 100 μ s bis ms-Bereich. Probleme der Gradientenspulen sind die große Menge hörbarer Geräusche, die durch die elektromechanische Verspannung der Spulen während abrupter magnetischer Fluxänderungen entstehen, Wirbelströme können Artefakte verursachen, und es kann notwendig sein, den Spulen ‚Erholungszeit‘ während der Sequenz zu gewähren.

1.5.3.3 Empfänger- und Sendespulen

Die Empfindlichkeit der Detektion fällt schnell mit Entfernung von der Quelle des MR-Signals. Daher sollte die Empfängerspule möglichst nahe an der region of interest (ROI) positioniert werden. Die Empfängerspule ist empfindlich für das MR-Signal und die thermale Bewegung von Körperionen. Es ist daher wünschenswert, ihre Größe an das VOI anzupassen, so daß ein hoher Füllungsfaktor resultiert. Dies erhöht das Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Eine Möglichkeit zur Verwirklichung dieser Forderung ist die Benutzung von Oberflächenspulen. Sie bieten eine hohe Signalintensität im Bereich des VOI, die innerhalb eines Spulenradius von der Antennenspule liegen muß. Das empfangene MR-Signal liegt im μ V-Bereich und muß vor der Analyse durch rauscharme Vor- und Endverstärker angehoben werden. Zur Reduktion von Interferenz durch Radiowellen und thermale Aktivität muß der Empfänger auf einen Bereich im MR-Signal vorkommender Frequenzen eingestellt werden, die sogenannte Bandbreite. Die auszuschließenden Frequenzen werden durch einen Bandpassfilter abgedämpft. Die Qualität einer Empfängerspule wird durch den Q-Faktor beschrieben. In ihn fließen die Resonanzfrequenzbreite der Spule, ihr Dämpfungsfaktor und die erreichbare Signalstärke ein, die zur Herstellung einer guten Spule optimiert werden müssen.

Die Sendespulen werden auch als Hochfrequenz (HF) – Spulen oder auch Radiofrequenz (RF)-, beziehungsweise Transmitterspulen, bezeichnet. Sie erzeugen den Hochfrequenzpuls, der zur Anregung der Probe benötigt wird. Zur Maximierung der Signalqualität ist eine gute Anpassung von Sende- und Empfängerspule aneinander notwendig. Dabei ist zu beachten, daß eine kleine Empfängerspule zur Erhöhung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses gewünscht ist, während die Transmitterspule

ein möglichst einheitliches Feld für den RF-Puls erzeugen soll. Letzteres wird besser von großen Spulen geleistet. Zur Auswahl stehen einerseits ausschließlich als Empfänger funktionierende Spulen, beispielsweise Wirbelsäulenspulen oder Oberflächenspulen. Bei diesen dient meist die große Körperspule als Sender. Ihre Empfangsfunktion wird durch Veränderung der Eigenfrequenz ausgeschaltet. Bei diesem getrennten Verfahren wird eine homogene Anregung mit einer sehr selektiven Signalerfassung erzielt. Auf der anderen Seite existieren kombinierte Sende- und Empfangsspulen, wie die große Körperspule, die Kopfspule oder die Extremitätenspule. Durch geschickte Konstruktion sind die erreichbaren Sendemagnetfelder ausreichend homogen, es wird jedoch nur eine geringere Sendeleistung benötigt. Die Empfangsspule liegt durch meßvolumenangepasste Form sehr nahe am VOI und liefert ein gutes Signal-zu-Rausch-Verhältnis.

1.5.3.4 Shim

Shimmen ist ein Prozeß zur Maximierung der Homogenität des statischen Magnetfeldes B_0 . Es werden passive und aktive Shimverfahren unterschieden. Beim passiven Shimmen werden Eisenplatten an verschiedenen Orten um den Magneten angebracht. Dadurch kann das Gerät bei der Inbetriebnahme feineingestellt werden. Das passive Shimmen eignet sich nicht für die bei der Magnetresonanzspektroskopie nötigen Veränderungen der Shimparameter, die bei jeder Messung aufs neue feineingestellt werden müssen. Aktives Shimmen geschieht durch Justierung des Stromflusses durch eine oder mehrere in der Magnetbohrung eingebrachte Spulen. Meist werden hierzu die Gradientenspulen mit zusätzlichen konstanten Strömen belegt. Das aktive Shimmen ist ein entscheidender Prozeß für die Magnetresonanzspektroskopie, denn es werden außerordentlich homogene Magnetfeldbedingungen im VOI gefordert, für welche die normale Homogenität (ppm/m) eines Magneten, wie sie für die Bildgebung Verwendung findet, bei weitem nicht ausreicht. Das Shimmen sorgt dafür, daß die Magnetfeldhomogenität im selektierten Volumen maximal wird. Dabei kann einerseits für das gesamte Meßvolumen optimiert werden, wie etwa bei der magnetresonanzspektroskopischen Bildgebung. Dabei werden viele Voxel, meist einer rechteckigen Matrix, in einer Messung ausgewertet. Andererseits kann das B_0 -Feld lokal in einem einzigen Voxel maximal homogenisiert und danach isoliert ausge-

wertet werden. Viele Geräte bieten automatisierte Verfahren zum Shimmen an, die jedoch der manuellen Vorgehensweise unterlegen sind. Bei letzterer verändert der Untersucher interaktiv die Shimgradienten bei ausgeschalteter Wasserunterdrückung, während er das Wassersignal wiederholt mißt. Es kommt darauf an, die Halbwertslinienbreite (s.u.) zu minimieren und gleichzeitig das Gesamtintegral des Wassers zu maximieren.

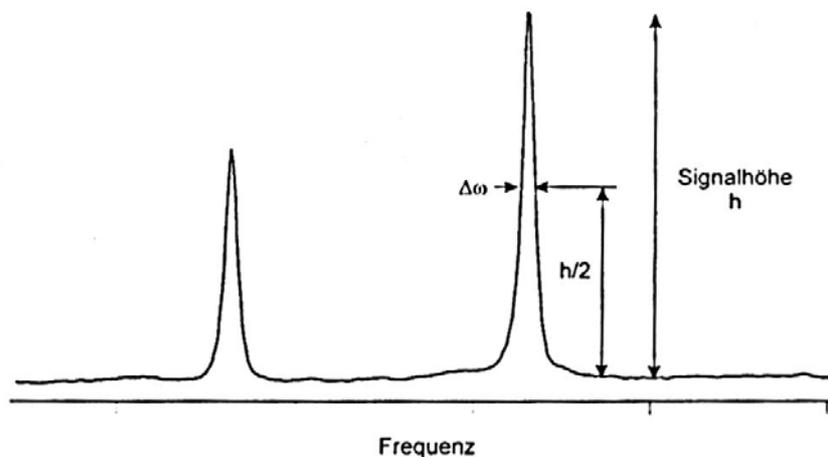
1.5.3.5 Halbwertslinienbreite (Full width-half maximum) (FWHM)

Die Halbwertslinienbreite ist die Breite eines spektralen Peaks auf der Hälfte seiner maximalen Höhe. Sie ist proportional zu $1/T_2^*$. Nimmt ein gemessenes Signal mit der Zeitkonstante T_2^* exponentiell ab, so läßt sich die T_2^* - Relaxationszeit aus der Halbwertsbreite der Frequenzlinie bestimmen nach:

$$(15) \quad \frac{1}{T_2^*} = \pi \cdot \Delta \omega$$

$\Delta\omega$: Halbwertslinienbreite

Abbildung 1.6 FWHM



Ermittlung der Halbwertslinienbreite (FWHM, $\Delta\omega$). Die Fläche unter dem Peak ist proportional der Signalintensität. Die Peakhöhe ist demnach proportional zu T_2^* und der Signalintensität.

Je kleiner die FWHM, desto besser differenzierbar sind die einzelnen spektralen Peaks. Da T_2^* von der Homogenität des Hauptmagnetfeldes B_0 abhängt, kann die FWHM durch gutes Shimmen minimiert werden.

1.5.4 Die Pulssequenz

Eine Pulssequenz ist eine beliebig komplexe Aufeinanderfolge von HF-Pulsen und Ausleseintervallen. Durch deren geschickte Wahl können beispielsweise Gewebekontraste verändert, fließendes Blut und molekulare Diffusion sichtbar gemacht werden. Andere Sequenzen ermöglichen eine äußerst schnelle Bilderzeugung, wie sie zur funktionellen MR-Bildgebung benutzt wird. Die in dieser Arbeit verwendete STEAM-Sequenz ermöglicht die selektive Messung eines Protonenspektrums in einem quaderförmigen Volumenelement. Jede Sequenz wird durch Parameter spezifiziert. Die Grundlage bilden Echozeit (TE) und Repetitionszeit (TR).

1.5.4.1 Wichtungen

Bei der magnetresonanztomographischen Bildgebung können Bilder in vielen unterschiedlichen sogenannten Signalwichtungen aufgenommen werden. Die bekanntesten Wichtungen sind T_1 und T_2 . Sie unterscheiden sich im Kontrast, den das Gewebe durch seine gewebsspezifischen Relaxationszeitunterschiede erhält. Ein Bild zeigt nie reinen T_1 - oder T_2 -Kontrast, daher wird auch der Begriff ‚Wichtung‘ verwendet. Es dominiert nur je nach Sequenz der eine oder andere Effekt zu größeren oder kleineren Anteilen. Welche Wichtung das aufgenommene Bild schließlich haben soll, muß durch Wahl geeigneter Sequenzparameter bereits vor der Untersuchung entschieden werden. Nachträgliche Veränderungen von Fenster und Zentrum der Grauwerte des bereits aufgenommenen Bilddatensatzes, wie sie bei der Computertomographie zur Einstellung von Lungen-, Knochen- oder Weichteilfenster verwendet werden, sind bei der magnetresonanztomographischen Bildgebung zwar auch möglich, ändern jedoch nichts mehr an der Wichtung des Bildes.

Das Kontrastverhalten eines durch Magnetresonanztomographie gewonnenen Schnittbildes des Gehirns läßt sich erklären, wenn die unterschiedlichen Signalzerfallskonstanten, die sich in jeweils gewebetypischen T_1 - und T_2 -Zeiten äußern, berücksichtigt werden.

In einem T_1 -gewichteten Bild sind Gewebe mit kurzer T_1 -Zeit signalreich oder hyperintens, dagegen solche mit langer T_1 -Zeit signalarm oder hypointens. Diese Tatsache lässt sich aus dem im nächsten Abschnitt behandelten Zusammenhang zwischen TR beziehungsweise TE und T_1 beziehungsweise T_2 ableiten. Vereinfacht hat Fett eine kurze T_1 -Zeit und auch eine kurze T_2 -Zeit, Wasser hingegen eine lange T_1 -Zeit und auch eine lange T_2 -Zeit. In der T_1 -Wichtung erscheint also Flüssigkeit, wie etwa der Liquor cerebrospinalis hypointens oder dunkel, dagegen das subkutane Fettgewebe hyperintens, also hell. Aufgrund dieses Kontrastverhaltens wird die T_1 -Wichtung auch gerne als ‚anatomische‘ Wichtung bezeichnet, da etwa auch die weiße Substanz, weil mark- und damit fettreicher, hyperintensere als die graue Substanz erscheint. Dies entspricht dem makroskopischen pathologisch-anatomischen Gehirnschnittaspekt.

In einem T_2 -gewichteten Bild sind Gewebe mit kurzer T_2 -Zeit signalarm oder hypointens, dagegen solche mit langer T_2 -Zeit signalreich oder hyperintens.

Fett mit seiner kurzen T_2 -Zeit erscheint also hypointens, weiße Substanz hypointensere als graue Substanz und schließlich Liquor cerebrospinalis mit seiner langen T_2 -Zeit hyperintensere als die vorher genannten. Die T_2 -Wichtung kann auch als ‚pathologische‘ Wichtung bezeichnet werden, da pathologische Hirnprozesse, wie etwa Tumoren, Infarkte, Blutungen, etc. sich durch ein begleitendes flüssigkeitsreiches hyperintenseres Hirnödem deutlich abgrenzen. Aus diesem Grunde wurde in dieser Studie eine orientierende T_2 -gewichtete Bildgebung zur Positionierung der VOIs verwendet, um die genannten Pathologien bei den untersuchten Patienten mit größter Sicherheit ausschließen zu können.

Es existieren viele weitere Wichtungen, von denen etwa die Diffusions-Perfusions-Wichtung, oder die T_2^* -Wichtung zu nennen sind.

1.5.4.2 Echozeit und Repetitionszeit

Jeweils nach der Repetitionszeit (TR) wird das Probevolumen erneut angeregt. Dazu dient beispielsweise ein schichtselektiver 90° -Puls einer Spin-Echo-Sequenz (SE). Nach Applikation dieses HF-Pulses ist die selektierte Schicht vollständig angeregt und es ist keine Longitudinalmagnetisierung mehr vorhanden. Im nun beginnenden Relaxationsprozeß gewinnt das Gewebe in einem Intervall seiner T_1 -Relaxationszeit

$(1 - 1/e)$ der maximalen Longitudinalmagnetisierung gemäß einer e-Funktion zurück. Bei einem erneut eingestrahlten HF-Puls steht immer nur die aktuelle Longitudinalmagnetisierung zur erneuten Anregung des Gewebes zur Verfügung. Langsam relaxierendes Gewebe, welches also lange T_1 -Zeiten besitzt, ist bei schell aufeinanderfolgenden HF-Pulsen nur wenig relaxiert und damit wenig erregbar.

Direkt nach Einstrahlung des HF-Pulses setzt ein durch Dephasierung der Spins verursachter Signalabfall auf, der in einem idealen Magnetfeld nur von den Gewebeeigenschaften hervorgerufen würde, also ein reiner T_2 -Zerfall wäre. In den praktisch einsetzbaren Magnetfeldern führen Inhomogenitäten zu schnellerem sogenannten T_2^* -Zerfall. Damit dieser Zerfall möglichst wenig in die Bildgebung oder Signalakquisition einfließt, muß schnell nach Applikation des HF-Pulses ein Echo erzeugt und ausgelesen werden, die Echozeit (TE) muß also zur Unterdrückung von T_2 -Einflußfaktoren möglichst kurz sein. Eine gute T_1 -gewichtete Sequenz kann also durch Wahl einer kurzen Repetitionszeit, in der Praxis etwa 300 bis 800 ms, und einer kurzen Echozeit erzeugt werden. Es ergibt sich hieraus, daß eine gleichzeitige Verwendung von kurzer Repetitionszeit und langer Echozeit ein schlechtes Gewichtungsverhalten zeigen wird, da die Gewebe, die viel Signal trotz rascher HF-Pulsfolge aufbauen, dieses auch schnell im T_2 -Zerfall wieder verlieren.

Um hingegen eine gute T_2 -gewichtete Sequenz zu erzeugen, sollte das Gewebe möglichst weit relaxiert sein. Dies kann durch Wahl einer langen Repetitionszeit erreicht werden, da nun auch Gewebe mit langer T_1 -Zeit ausrelaxieren können. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Erregbarkeit des Gewebes in Regionen mit hoher Spin- und damit Protonendichte besonders hoch wird. Das Signal ist also kurz nach Applikation des HF-Pulses protonengewichtet. Wird nun schnell ein Echo erzeugt, so resultiert ein protonengewichtetes Bild. Wird jedoch eine lange Echozeit gewählt, so dominieren T_2 -Anteile. Die T_2^* -Effekte werden bei der Spinechosequenz durch den 180° -Puls neutralisiert, wohingegen zur Beobachtung von T_2^* -Effekten Gradientenechosequenzen einsetzbar sind. Dies beruht auf der Tatsache, daß bei letzteren die Kompensation von Feldinhomogenitäten nicht möglich ist.

Ein T_1 -gewichtetes Bild wird also durch eine Spin-Echo-Sequenz mit kurzer TR und kurzer TE erzeugt. Weil die kurze TR nur solchen Geweben erlaubt, eine größere

Längsmagnetisierung aufzubauen, die eine kurze T_1 -Zeit haben, erscheinen gerade diese Gewebe signalreich. Ein T_2 -gewichtetes Bild entsteht bei Benutzung einer langen TR und einer langen TE. Weil die lange TR allen Geweben gestattet, eine hinreichende Längsmagnetisierung aufzubauen, tragen T_1 -Effekte nur noch wenig zu Signalintensitätsunterschieden bei. Die unterschiedlichen Gewebe bauen so zunächst eine Magnetisierung auf, die ihre Protonendichte widerspiegelt. Würde nun nur eine kurze TE appliziert, so repräsentierten die Bildkontraste gerade diese Protonendichte. Die lange TE gestattet nun Signalzerfall, bis der Kontrast hauptsächlich durch Dephasierung der Spins, also Spin-Spin-Relaxation, bestimmt wird. Es resultiert ein T_2 -gewichtetes Bild. So wird verständlich, daß Gewebe mit kurzer T_2 -Zeit, welche also schnell dephasieren, signalarm oder hypointens imponieren, während ein Gewebe mit langer T_2 -Zeit langsam dephasiert und so signalreich oder hyperintens erscheint.

1.5.4.3 stimuliertes Echo

Ein stimuliertes Echo (STE) ist ein Scheinecho, dessen Erzeugung in der STEAM-Sequenz zur volumenselektiven Magnetresonanzspektroskopie verwendet wird und das für eine bestimmte Art von störenden Bildartefakte verantwortlich ist. Es entsteht durch die Applikation von drei Radiofrequenzpulsen, zum Beispiel:

90° -TS- 90° -Warteintervall- 90° -TS-stimuliertes Echo

Im Warteintervall tritt T_1 -Signalabfall auf.

1.5.4.4 Die STEAM – Sequenz

STEAM ist das Akronym für Stimulated Echo Acquisition Method. ^[38,32, 31]

Einfache Spektroskopieverfahren benutzen direkt das FID-Signal, das mit einer Oberflächenspule aufgenommen wurde. Um jedoch eine bessere spulunenabhängige Volumenselektion zu erreichen, können spezielle Meßsequenzen, wie zum Beispiel die STEAM-Sequenz eingesetzt werden. Durch sie läßt sich das VOI (volume of interest) schichtweise selektieren, wobei mindestens drei selektive HF-Pulse in Ge-

genwart orthogonaler Magnetfeldgradienten benötigt werden. Sie wird eingeschränkt durch ein vermindertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis im Vergleich mit den Standard-Spin-Echo oder –Gradientenecho Sequenzen, jedoch besitzt sie neuartige Kontrasteigenschaften. Sie ist besonders nützlich in der volumenselektiven Spektroskopie.

Stimulierte Echos bestehen wie Spinechos aus einer transversalen Magnetisierung, die in der Zeitperiode nach dem Hochfrequenzpuls wieder refokussiert. Anders als Spinechos werden stimulierte Echos durch temporäre Speicherung von Transversalmagnetisierung entlang der ($-z$)-Longitudinal-Achse, das heißt in entgegengesetzter Richtung zum Hauptmagnetfeld, erzeugt. Diese gespeicherte Energie wird durch einen etwas später eingestrahlten RF-Puls wieder in Transversalmagnetisierung überführt, die dann unter Refokussierung ein stimulierte Echo (STE) produziert. Eine einfache STE – Pulssequenz ist:

- 1) 90° - RF-Puls1 (Erzeugung einer Transversalmagnetisierung)
- 2) TS_1 (die Nuklei präzessieren für eine Zeit TS_1)
- 3) 90° -RF-Puls2 (Übertragung der Transversalmagnetisierung auf die negative ($-z$)-Achse)
- 4) T_M (während der Zeitspanne T_M tritt T_1 -Relaxation auf)
- 5) 90° -RF-Puls3 (Rückübertragung der gespeicherten Energie in Transversalmagnetisierung)
- 6) TS_2 (die Präzession der Nuklei während der Zeit TS_2 erzeugt das STE)
- 7) Messung des MR-Signals.

Durch Hinzufügen der üblichen Anordnung von Gradientenpulsen zu dieser Sequenz können STE-Sequenzen für die Bildgebung genutzt werden.

STEAM – Sequenzen können zu schnellen Scan-Techniken modifiziert werden. Die Veränderung besteht in der Benutzung von Pulsen kleinen Kippwinkels zum Auslesen von ganzen Serien stimulierter Echos.

Eine Notation einer schnellen STEAM-Sequenz:

$$90^\circ \rightarrow 90^\circ \rightarrow \{ [\alpha\text{-Puls} \rightarrow \text{Messen des Echos}] \}_n$$

Jeder α -Puls überträgt einen kleinen Anteil der gespeicherten Quermagnetisierung in die Transversalebene. Durch separate Phasenkodierung jedes einzelnen STE kann eine räumliche Information und durch nur ein paar Anwendungen der Pulssequenz ein ganzes Bild oder ein VOI kodiert werden. Die Bildgebungszeit sinkt damit in den Sekundenbereich. Der Kontrast von STEAM-Bildern ist grundsätzlich umgekehrt verglichen mit T_1 -gewichteten Bildern. Während der Phase der Speicherung von Energie entlang der (-z)-Achse tritt T_1 -Relaxation auf, welche die Intensität der STE's reduziert, im Gegensatz zu Spinecho-Sequenzen, bei welchen das Ausmaß der T_1 -Relaxation proportional zur Signalintensität ist. Deshalb verlieren Gewebe mit einer langen T_1 -Zeit, wie zum Beispiel Tumorgewebe, weniger Signal und erscheinen hell, während solche mit einer kurzen T_1 -Zeit, wie beispielsweise Fett, mehr Signalverlust hinzunehmen haben und dunkel erscheinen. Diese Umkehrung der normalen Kontrastverhältnisse kann nützlich sein unter bestimmten Bedingungen, wie bei der Darstellung eines in Fett eingebetteten Orbitaltumors. Ein Nachteil der STEAM-Bildgebung ist das niedrigere Signal-zu-Rausch-Verhältnis als Spin-Echo- (SE) oder Gradientenecho-(GRE)-Sequenzen, da nur ein kleiner Anteil der Gewebsmagnetisierung zum Signal beiträgt. Weiterhin dephasieren Resonanzen mit kurzen T_2 -Zeiten zu schnell um noch beobachtet werden zu können.

Entscheidender Vorteil der STEAM-Sequenz gegenüber anderen Sequenzen ist die Möglichkeit der Wahl extrem kurzer TE mit einem konsekutiven Signalgewinn. Ein weiterer Vorteil ihrer Benutzung für die Messung ist die Möglichkeit des schnellen und exakten interaktiven Shimmens in einem genau gewählten Gewebevolumen. Beispielsweise läßt sich in fünf Minuten eine Feldhomogenität von 0,25 ppm über das gesamte Hirn erzielen. Ähnlich läßt sich mit dem System ein 64 ml VOI bis zu einer minimalen Wasser-Linienbreite von 3 Hz (0,05 ppm) shimmen.

1.5.4.5 lokalisierte Spektroskopie

Räumliche Lokalisationstechniken können eingeteilt werden in solche, die das Hauptmagnetfeld B_0 verändern und solche, die das HF-Feld B_1 verändern. Es gibt auch Kombinationstechniken. B_0 -Methoden erlauben eine präzise Auswahl des VOI. Meis-

tens werden magnetische Feldgradienten dazu eingesetzt. Eine Schwierigkeit beim Einsatz dieser Methoden liegt darin, daß die Erzeugung der Feldgradienten viel Zeit kostet und dadurch die Echozeiten (TE) verlängert werden. Folglich sind sie nicht optimal für die Untersuchung von Metaboliten mit kurzen T_2 – Relaxationszeiten. Damadian benutzte anfänglich räumliche Lokalisationstechniken zur Erzeugung erster Bilder von menschlichen Körpern. Er benutzte die field focused NMR (FONAR).^[22] Eine Modifikation dieser Methode für den Einsatz bei der Spektroskopie wurde später entwickelt: topical magnetic resonance (TMR).^[36] STEAM, ISIS und SPARS beruhen auf denselben Grundlagen: Schichtselektion durch simultane Applikation eines HF-Pulses und eines Gradienten. Durch konsekutive Selektion dreier orthogonaler Schichten kann ein Volumen selektiv angeregt werden. Nach Ausschalten der Gradienten kann das Signal des VOI gemessen werden; wären noch Gradienten geschaltet, wäre das Spektrum ernsthaft verzerrt.

Bei der Messung eines Magnetresonanzspektrums muß ein weiter Frequenzbereich für das Signal bereitgestellt werden. Dadurch wird die Ortskodierung schwierig, da diese normalerweise, wie etwa in der Bildgebung, durch Frequenzkodierung realisiert wird. Mit dieser Schwierigkeit muß sich die lokalisierte Spektroskopie auseinandersetzen, die STEAM-Sequenz stellt nur eine von vielen Möglichkeiten dafür dar.

1.5.4.6 weitere Sequenzen

Andere Sequenzen wie die PRESS (point resolved echo stimulation sequence) – Sequenz bieten bei längeren Echozeiten durch geschicktere Pulsfolge einen doppelt so hohen Signalanteil wie die STEAM-Sequenz. Dabei wird anstelle des stimulierten Echos eine Doppelspinecho-Sequenz verwendet. PRESS-Sequenzen haben nicht die Flexibilität der STEAM-Sequenz im Bereich extrem kurzer TE. Eine TE kürzer als 18 ms ist im PRESS-mode technisch nicht denkbar.

DRESS (depth resolved surface coil spectroscopy) und ISIS (image selected in vivo spectroscopy) werden fast ausschließlich für ^{31}P -Spektroskopie eingesetzt. Bei DRESS wird die Anwendung einer Oberflächenspule mit einem schichtselektiven Gradienten kombiniert. Als Meßvolumen ergibt sich eine Scheibe definierter Dicke und Position. An dieser Stelle ist auch die FROGS - Sequenz zu nennen, die wie die DRESS - Sequenz mit Oberflächenspulen benutzt wird, jedoch gewissermaßen ein

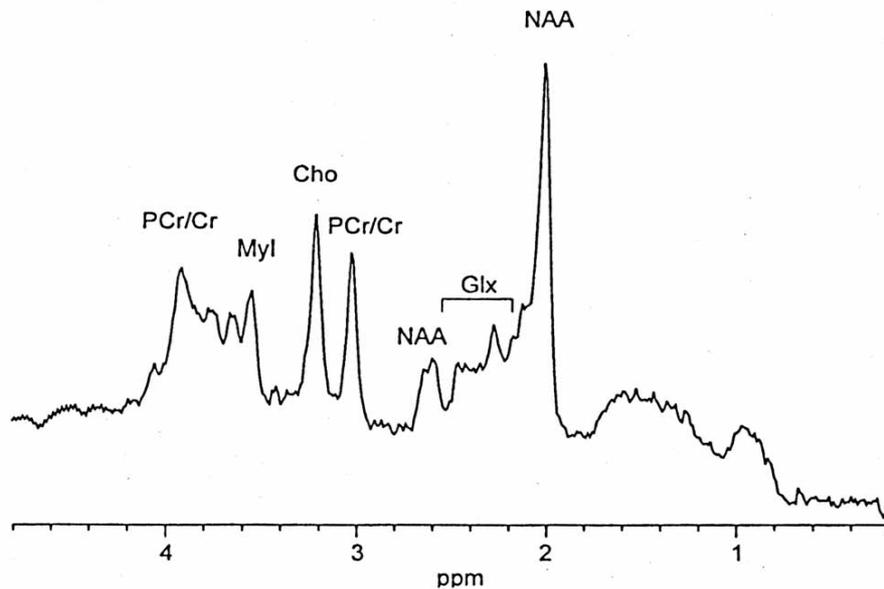
Inverses des Volumens der DRESS – Sequenz aufzeichnet. Dies wird durch Vorsättigung des vorgewählten Volumens erreicht, das hierdurch nicht mehr zur Signalgebung beitragen kann. Ausgelesen wird dann das Signal des gesamten noch anregbaren Volumens. Bei DRESS und FROGS handelt es sich daher um sogenannte semivolumenselektive Sequenzen, die bei einer gewissen Volumenselektivität erlauben, direkt das FID zur Signalgebung zu verwenden, ohne eine Spin-Echo-Sequenz zu erfordern.

Für ISIS werden geeignete Vorselektionspulse benutzt, durch deren Wahl sich Spins außerhalb des Meßvolumens zu Null addieren. Vereinfacht werden drei einzelne FIDs in orthogonaler Anordnung gemessen. Mit ISIS sind sehr kleine Verzögerungen vor der Datenregistrierung möglich (10 – 20 ms), so daß auch Signale mit kurzen T_2 – Zeiten meßbar werden, eine wichtige Voraussetzung für die ^{31}P – MRS.

1.6 Protonenmagnetresonanzspektroskopie

Das Protonenspektrum zeigt eine charakteristische Abfolge von Peaks, darunter N-Acetylaspartat (NAA), Glutamat, Glutamin, Glucose, Myo-Inositol, Kreatin, Phosphokreatin (Abbildung 1.7).

In Tabelle 1.1 sind die Charakteristika der einzelnen Peaks des Protonenspektrums zusammengestellt.

Abbildung 1.7 normales ^1H -Spektrum

^1H -Spektrum eines gesunden Probanden mit den wesentlichen Peaks.

Tabelle 1.1 Signale der ^1H -Spektroskopie

| Metabolit | chemische Verschiebung [ppm] | Abkürzung |
|----------------------------|------------------------------|-----------|
| N-Acetyl-Aspartat | 2,01 | NAA |
| Cholin | 3,2 | Cho |
| Kreatin / Phosphokreatin | 3,02 | PCr/Cr |
| | 3,91 | |
| Myo-Inositol | 3,55 | Myl |
| Laktat | 1,35 (Doublett) | Lac |
| Glutamat / Glutamin / GABA | 3,75 | Glx |
| | 1,9 bis 2,6 (Multipletts) | |

1.6.1 Auswertung eines Spektrums

Eine magnetresonanzspektroskopische Untersuchung liefert einen Rohdatensatz, der ein digitalisiertes Abbild der Summation aller gemessenen Echos aus dem VOI enthält. Ein solcher Rohdatensatz stellt die Signalintensität über der Zeit dar. Ziel ist es jedoch, einen Datensatz zu erhalten, der die Signalintensität gegenüber den jeweiligen Frequenzen des Spektrums darstellt. Hierzu müssen die Daten durch Fourier-Transformation von der Zeit- auf die Frequenzebene übertragen werden. Das entstandene Spektrum muß weiterhin durch Phasenkorrektur entzerrt werden. Schließlich ist noch eine Basislinienkorrektur notwendig, da die erhaltene Nulllinie durch Überlagerung mit Störsignalen nicht die eigentliche Nulllinie der Daten darstellt. Das Ergebnis ist ein Spektrum, bei dem die Peakflächen proportional zu den Metabolitenkonzentrationen sind. Es ist zu betonen, daß es sich hierbei nicht um absolute, sondern nur um relative Werte handelt. Um absolute Messwerte zu erhalten, muß eine Referenzmessung mit bekannter Konzentration vorliegen. Es kann sich dabei um eine interne Referenzmessung handeln, etwa wenn die Konzentration der Metabolite im Liquor cerebrospinalis vor der Untersuchung bestimmt wird, oder andererseits um eine externe Referenzmessung, bei der ein Probengefäß mit dem Patienten zusammen im Spektrometer untersucht wird. Schließlich existiert noch eine semi-quantitative Methode, bei der anhand der Ergebnisse einer Serie von Voruntersuchungen mit bekannten Meßwertkonzentrationen die Absolutkonzentrationen aller weiteren Messungen abgeschätzt werden. Dieses Verfahren wird durch die im nächsten Absatz vorgestellte LCModel-Software repräsentiert. Es handelt sich letztlich nur um Relativangaben in Bezug auf die Vormessungen, deren Genauigkeit schon durch Veränderungen der Luftfeuchtigkeit und Umgebungstemperatur verändert wird. Wiederholte Überprüfungen der Meßergebnisse bei weitestgehender Konstanzhaltung der Umgebungsgrößen führen jedoch zu einer akzeptablen Genauigkeit der Ergebnisse. Die Phasenkorrektur und Basislinienanpassung können sowohl von Hand, als auch halbautomatisch wie etwa durch die Software WINNMR der Firma Bruker, als auch vollautomatisch wie durch die LCModel-Software durchgeführt werden. Es ist zu betonen, daß sowohl die Phasenkorrektur, als auch die Basislinienanpassung zu Veränderungen der Peakflächen führen, somit also der Metaboliten-

messwerte. Werden sie fehlerhaft ausgeführt, so kann es entweder zu systematischen Fehlern mit einer konstanten fehlerhaften Abweichung aller Meßwerte oder aber zu unsystematischen Fehlern mit Vergrößerung der Streuung der Meßwerte kommen. Dies ist eine Motivation, manuelle oder halbautomatische Verfahren kritisch zu betrachten

1.6.2 Das LCModel-Programm

Die LCModel-Software wurde vom Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen entwickelt.^[70,71]

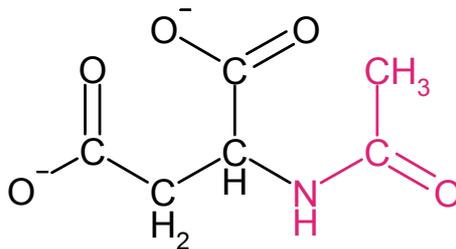
Die LCModel – Methode analysiert ein in vivo Spektrum durch Linearkombination von Modellspektren, die durch Messung von Metabolitenlösungen in vitro gewonnen wurden. Durch die Benutzung von kompletten Modellspektren, anstelle von nur individuellen Resonanzen der einzelnen Metabolite, gehen ein Maximum an Information und die Besonderheiten sowohl der Meßtechnik als auch der Interaktion der Metaboliten untereinander in die Analyse mit ein. Eine genau eingestellter und danach unveränderlicher Algorithmus ist verantwortlich für die Festlegung von Phasendifferenzen, Grundlinie und Abgleich von in vitro und in vivo Spektren.

Ergebnis ist eine Abschätzung der Metabolitenkonzentrationen und der Angabegenauigkeit. Der LCModel – Algorithmus arbeitet vollautomatisch, da einzig die nach der Zeit aufgenommenen in vivo Daten als Eingabe benötigt werden. Die Auswertung ist damit unabhängig von subjektiven Einflüssen. Dies erhöht die Vergleichbarkeit und Objektivität der Ergebnisse. Zur Verifizierung des Algorithmus hat das Max-Planck-Institut viele STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode) – Spektren menschlicher Gehirne mit LCModel analysiert.^[70,71]

1.6.3 Metaboliten des Protonenspektrums

1.6.3.1 N-Acetylaspartat (NAA)

Abbildung 1.8 Struktur: NAA



N-Acetylaspartat

N-Acetylaspartat ist eine ausschließlich im Gehirn, genauer neuronal vorkommende Aminosäure. Daher kann es als Marker für neuronales und axonales Parenchym dienen. Die Nervenmyelinisierung geht parallel mit der NAA-Konzentration einher, seine Acetylgruppen werden für die Myelinsynthese bereitgestellt. N-Acetylaspartat ist nach Glutamat die Aminosäure mit der höchsten Konzentration im Gehirn. Die Spektrallinie findet sich bei 2,02 ppm. In normalem Gehirngewebe ist N-Acetylaspartat der prominenteste Peak.

NAA wird als ‚Neuronenmarker‘ oder ‚anatomisch neuronaler Marker‘ im Protonenspektrum betrachtet, seine Konzentration korreliert mit der Neuronendichte und der neuronalen Integrität. NAA reagiert nicht auf kurzfristig induzierte metabolische Veränderungen, wie Ischämie oder Hypoxie.

Es ist ein wichtiger Parameter in der Untersuchung des Schlaganfalles. Es wurde gezeigt, daß NAA nach einem ischämischen Insult im Vergleich zur kontralateralen Hemisphäre erniedrigt ist. Es nimmt im Verlauf über eine Woche als Zeichen einer fortschreitenden ischämischen Schädigung sogar noch weiter ab. In Kombination mit Infarktgröße und zerebralem Blutfluß kann es dabei zur Prognoseabschätzung eingesetzt werden. ^[97] Spektren von Astrozytomen zeigten ein Fehlen von NAA-

Resonanzen, das vorwiegend in Neuronen vorkommt und somit erwartungsgemäß in nicht-neuronalen Tumoren fehlt.^[13]

In Gehirnen von Schizophrenieerkrankten wurde ein erniedrigtes Signal von NAA/Kreatin und NAA/Cholin in der Hippokampusregion und im dorsolateralen präfrontalen Kortex gemessen, Spektren aus anderen Hirnregionen zeigten diese Veränderung nicht. Das Befundmuster war unveränderlich unter Neuroleptikatherapie und Dauer der Erkrankung.^[7] Auch in nichtbetroffenen Geschwistern von Schizophreniepatienten wurde ein erniedrigtes NAA/Kreatin gefunden.^[14]

In den Basalganglien von Chorea Huntington-Patienten fanden sich verminderte Konzentrationen von NAA.^[42] In Tiermodellen wurde ein deutlicher NAA-Abfall striatal beobachtet, nachdem dort eine Neurodegeneration durch AOAA (Aminoxyessigsäure) oder 3-NP (Nitropropionsäure) induziert wurde.^[4]

Auch Hirnmetastasen und andere primäre Hirntumoren zeigten eine Reduktion oder ein Fehlen von NAA.^[12] Besonders deutlich ist der Neuronenverlust und damit NAA-Abfall bei Gliomen und chronischen zerebralen Infarkten.

1.6.3.2 Lactat (Lac)

Lactat stellt sich als ein Doppelpeak bei 1,33 ppm im Protonenspektrum dar und liegt wie auch Alanin und Lipide auf geringeren ppm-Werten als NAA. Lactat gibt Auskunft über metabolische Ungleichgewichte, wie sie bei Hypoxie oder Ischämie auftreten. Durch Steigerung der anaeroben Glykolyse kommt es dann zur Akkumulation von Lactat. Normalerweise liegen die Lactatkonzentrationen im zentralen Nervensystem unterhalb der Nachweisgrenze der Protonenspektroskopie, nämlich bei etwa 0,5 bis 1 mmol/l. Über diesen Punkt besteht aktuell eine lebhafte Diskussion, so daß seit neuem davon ausgegangen wird, daß Lactat auch im gesunden Hirngewebe spektroskopisch nachweisbar sein kann.

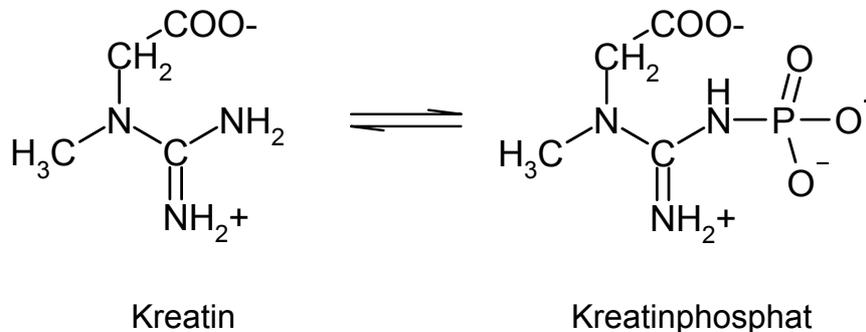
Beim ischämischen Hirninfarkt wird ein starker Lactatanstieg gemessen, der auf die Hypoxie und verstärkt ablaufende anaerobe Glykolyse zurückzuführen ist.

Lactat ist erhöht in Basalganglien und okzipitalem Kortex von Chorea Huntington-Patienten gefunden worden.^[42] Dabei ist die okzipitale Erhöhung regelmäßiger

nachzuweisen. Die gefundenen Lactatkonzentrationen waren aber bei weitem nicht so hoch wie die bei Tumoren^[3] und während ischämischer Phasen^[27] gefundenen. Astrozytome zeigten einen prominenten Lactat-Peak, der auf erhöhte anaerobe Glykolyse hinweist.^[13]

1.6.3.3 Kreatin/Phosphokreatin (Cr/PCr)

Abbildung 1.9 Struktur: Kreatin/Phosphokreatin



Die gemeinsamen Peaks von Kreatin und Kreatinphosphat liegen für die N-CH₃ – Gruppe bei 3,03 ppm und für die N-CH₂-Gruppe bei 3,95 ppm. Die Beeinflussung der chemischen Verschiebung der Protonen der genannten charakteristischen Gruppen durch Anlagerung der Phosphatgruppe an das Molekül ist mit unter 0,02 ppm sehr gering. Es kann daher mit der Protonenspektroskopie nicht zwischen Kreatin und Kreatinphosphat unterschieden werden.

Kreatin/Phosphokreatin ist bei der Protonen-Magnetresonanzspektroskopie ein sehr konstanter und stabiler Metabolit. Seine Konzentration bleibt auch bei Beeinflussung des Gehirngewebes durch Pharmaka, Hypoxie, etc. konstant und kann daher als spektroskopischer Referenzwert zur Bildung einer Kreatin-Ratio (/Cr) jedes anderen Metaboliten herangezogen werden. Die erwähnte Stabilität des Metaboliten wurde auch in post-mortem-Untersuchungen gezeigt.^[19]

Liegt in einem Untersuchungsgebiet eine starke Alteration des Gewebes vor, so kann eine primäre Cr/PCr – Veränderung auftreten. So zeigten Hirnmetastasen und primäre Hirntumoren eine Reduktion oder ein Fehlen von Cr/PCr.^[12]

1.6.3.4 Cholin (Cho)

In der spektroskopischen Differenzierung verschiedener Zelltypen kann Cholin zur Unterscheidung von Gliazellen und Neuronen herangezogen werden. Erstere besitzen höhere CholinKonzentrationen als Neuronen.^[90] Cholin ist also bei Proliferation von Gliazellen, also unter anderem bei Gliomen und Gliose, erhöht.

Die Basalganglien von Chorea Huntington-Patienten weisen erhöhte Konzentrationen von Cholin auf.^[42] Diese Tatsache deutet auf eine Gliose hin, wie sie auch bei striataler Neurodegeneration in Tierstudien beobachtet wurde.^[45]

Prominente Cholin-Peaks traten in Oligodendrogliomen und Meningeomen auf, übereinstimmend mit einem relativ hohen Gehalt dieser Tumoren an Cholin-Phosphoglyzeriden. Hirnmetastasen und primäre Hirntumoren zeigten stabile Pegel von Cholin.^[12] In der peritumoralen Region von Gliomen wurden erhöhte Cholinwerte gemessen, nicht jedoch bei Metastasen. Dies kann zur Differenzierung von in der Bildgebung nicht unterscheidbaren Läsionen eingesetzt werden.^[98]

1.6.3.5 Inositol (Ins)

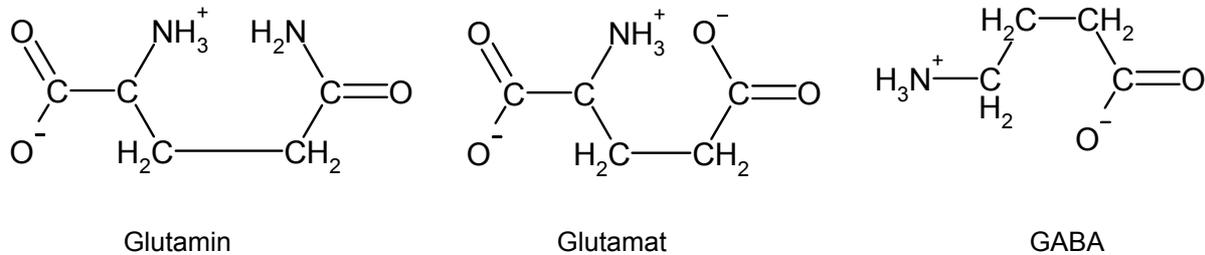
Die Peaks von Inositol/myo-Inositol liegen um 3,62 ppm. Die Erfassung erfolgt über mehrere Doppelpeaks. Dies und eine bei der Verwendung der STEAM-Sequenz auftretende Phasenmodulation, die durch die myo-Inositol Signale bewirkt wird, führen dazu, daß Inositolkonzentrationen schwer einzuordnen sind.

Myo-Inositol findet sich hauptsächlich in Gliazellen, es dient wie auch Cholin als Vorstufe von Lipidmembranen. Der gemeinsame Anstieg von myo-Inositol und Cholin reflektiert daher im Gehirn oft eine vermehrte Bildung von Gliazellen.

Myo-Inositol ist bei der Alzheimerschen Erkrankung deutlich erhöht.^[62] Auch die systemische Gabe von 3-Nitropropionsäure bei Ratten bewirkte einen Anstieg des myo-Inositolspiegels.^[4] Diese Befunde werden durch Alteration des mitochondrialen Stoffwechsels erklärt.

1.6.3.6 Glx-Komponenten

Abbildung 1.10 Struktur: Glx-Komponenten



Als Glx-Komponenten werden die Metaboliten Glutamat (Glu), Glutamin (Gln) und γ -Aminobuttersäure (GABA) zusammengefasst.

In den Astrozyten wird die Reaktion von Glutamin aus Glutamat durch die Glutaminsynthetase katalysiert. Dieses wird den Neuronen zu Verfügung gestellt, welche daraus wieder den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat erzeugen. Dazu Verfügung die präsynaptischen Fasern über eine Glutaminase. Glutamat wirkt auf spezifische postsynaptische Rezeptoren sowohl metabolischen als auch ionotropischen Charakters. Die Astrozyten nehmen das Glutamat aus dem synaptischen Spalt auf, wodurch sich der Kreislauf schließt. Glutamat wird bei sehr hohen Magnetfeldstärken im zentralen Nervensystem von Tieren durch den Peak seiner γ -Methylengruppe bei 2,35 ppm leicht erfaßt. Bei geringeren Magnetfeldstärken, wie sie in klinischen Magnetresonanztomographen üblich sind (1,5 T), kommt es einerseits zu komplexen Phasen-Modulationen und andererseits, durch Verwendung der STEAM-Sequenz, zu immer schwieriger aufzulösenden Kopplungsmustern. Dies führt dazu, daß die Resonanzintensität auf mehrere Einzellinien verteilt wird. In einem Intervall zwischen 2,0 und 2,15 ppm werden sowohl die β -Methylengruppe von Glutamat, die β - und γ -Methylengruppen von Glutamin, als auch N-Acetylaspartat erfaßt. Glutamin wird auch bei 2,5 ppm zusammen mit der β -Methylengruppe von N-Acetylaspartat detektiert. Hieraus wird ersichtlich, daß Glutaminpeaks nur in Bereichen erscheinen, in denen auch andere Metaboliten Signalresonanz zeigen. Über die Konzentration von Glutamin ist damit keine verlässliche Aussage möglich, ein Grund, weshalb eine Zusammenfassung mit den Glx-Komponenten sinnvoll ist. Weiterhin kann mit der

Magnetresonanzspektroskopie nicht zwischen intrazellulär oder extrazellulär lokalisiertem Glutamat/Glutamin unterschieden werden, es ist also kein Rückschluß auf die Konzentration im synaptischen Spalt möglich. Glutamat kommt sowohl in Glutamat- als auch in GABA-ergen Synapsen und in umgebenden Gliazellen vor.

Ein Glutamatanstieg kann auch durch D₂-Rezeptorblockade verursacht werden, wobei erst das vermehrt ausgeschüttete Glutamat zur Steigerung der Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt führt.^[18]

Taylor-Robinson et al. werteten erhöhte Glx/Cr-Ratios im Corpus Striatum bei Chorea Huntington-Patienten unterstützend für die Theorie der Glutamatergischen Neurotoxizität.^[85]

Diese Erhöhung wird besser mit kurzen Echozeiten nachgewiesen, da die feste Bindung der Aminosäuren Glutamat und Glutamin zu einem schnellen Signalverlust ihrer Protonen führt. Davie et al.^[37] konnten durch Wahl einer Echozeit von 10 ms auch moderate Glx-erhöhungen nachweisen. Allerdings fanden post-mortem Untersuchungen von Hirngewebe keinen Nachweis vermehrter Glutamatkonzentration im Putamen. So fanden von Gramsbergen et al.^[37] im Putamen von Huntington-Patienten ein Glutamatdefizit und annähernd stabile Glutaminkonzentrationen.

Hirnmetastasen und primäre Hirntumoren zeigten stabile Pegel von Glutamin.^[12]

1.6.3.7 neuere Entwicklungen und Einsatzmöglichkeiten

In letzter Zeit wird die Magnetresonanzspektroskopie beispielsweise bei der HIV-Enzephalopathie, primären Hirntumoren und Hirnmetastasen, Schlaganfall, Hirnblutungen, hepatischer Enzephalopathie, Entwicklungsstörungen, pädiatrischen Hirnerkrankungen, Epilepsie, zur Untersuchung von physiologischen Veränderungen und Unterschieden in Bezug auf Alter und Geschlecht, Stoffwechselerkrankungen, Mammakarzinom, pharmakologischen Wirkungsstudien, interregionalen Vergleichsstudien, Erforschung von biochemischen Reaktionen im Gehirn, etc. eingesetzt. Zudem stellen veränderte Feldstärken die Übertragbarkeit von bisher gewonnenen Erkenntnissen in Frage, so daß etliche Studien über dabei auftretende Probleme und Möglichkeiten existieren. Ein Problem stellt zum Beispiel die starke Verkürzung der T₂-Zeiten von Metaboliten bei höherer Feldstärke dar, die in einer Studie bei 7 T mit der STEAM Sequenz untersucht wurde.^[88]

Bei HIV-Enzephalopathie mit Demenz wurden erhöhte Cholin/Kreatin-Ratios im mittfrontalen Kortex und in den Basalganglien gefunden, zudem erhöhte Myoinositol/Kreatin-Ratios und Myoinositolkonzentrationen in den Basalganglien und im frontalen Kortex. All diese Parameter besserten sich unter hochaktiver antiretroviraler Therapie (HAART), zudem zeigte die Abnahme der Myoinositolkonzentration im frontalen Kortex eine Korrelation zur Veränderung der CD4-Zählung.^[15] In asymptomatischen HIV-positiven Patienten zeigten sich eine Reduktion der NAA/Kreatin-Ratio und der NAA/Cholin-Ratio sowohl im Zentrum semiovale, als auch im Thalamus.^[84] Hoffnungen gehen hier in die Richtung, ZNS-Beteiligung früher als bisher nachweisen zu können.

In Hirntumoren konnte eine Unterscheidung von Tumorzellarealen mit hohen Cholinwerten und Cholin/NAA-Ratios auf der einen Seite und avitalen Nekrosegebieten mit Fehlen der genannten Veränderungen auf der anderen Seite getroffen werden.^[92]

Auch in benignen Hirnläsionen, wie Tuberkulomen, Pilzgranulomen und Xanthogranulomen, wurde ein erhöhtes Cholin bei Präsenz von Lipid und Laktat gemessen, welches zeigt, daß die Spezifität dieser auch bei neoplastischen Läsionen gefundenen Parameter eingeschränkt ist.^[91]

In einer speziellen Multi-Spin-Echo-Sequenz für die spektroskopische Bildgebung wurden hohes Cholin, niedriges NAA und meßbares Lactat bei hochgradig malignen Hirntumoren als Parameter benutzt, einen geeigneten Biopsieort zu ermitteln.^[53]

Andere Studien beschäftigten sich mit einer dichotomisierten Fragestellung, ob ein Hirnareal nach stereotaktischer Radiotherapie als neoplastisch oder nicht-neoplastisch eingeteilt werden muß.^[77] Als infrage kommende Parameter fanden sich die Cholin/Kreatin-Ratio und die Cholin/NAA-Ratio.

Es wurde früher auch schon versucht, eine Korrelation histologischer Unterschiede von Hirngewebe mit Veränderungen von Lactat, Adenin-Nukleotiden und malignitätsassoziierten Lipoproteinen (MAL) herzustellen.^[13]

Intrakranielle zystische Läsionen konnten mittels Magnetresonanzspektroskopie differenziert werden.^[80] Es wurden Kriterien für die Läsionen anhand bisheriger Erkenntnisse definiert, so etwa Lipid und Laktat-Resonanzen bei 1,3 ppm und Aminosäuren bei 0,9 ppm mit oder ohne akzessorische Resonanzen für Sukzinat, Azetat, Alanin oder Glyzin für Hirnabszesse, Lipid und/oder Laktat mit Cholin für Gliome,

Lactat bei geringem Signal-zu-Rausch-Verhältnis für Arachnoidalzysten und schließlich hohes Sukzinat mit Laktat, Alanin und Azetat bei Abwesenheit von Aminosäuren für Hydatidzysten. Die Untersucher fanden eine hohe Rate richtiger Voraussagen für die zystischen Läsionsspezies.

Studien über Spektroskopie beim Mammakarzinom fanden erhöhte Wasser/Lipid-Ratios und teilweise erhöhte Cholinwerte.^[87] Erhöhte Cholinwerte wurden überzufällig häufig in Karzinomen, nicht jedoch in benignen Läsionen der Brust gefunden.^[95]

Auch im Hirn von Neugeborenen und sogar Frühgeborenen können spektroskopische Befunde erhoben und unterschieden werden.^[93]

Normale und pathologische Gewebe konnten durch Messung der Relaxationszeiten charakterisiert werden. Dies ist möglich, weil das in großer Menge vorliegende Wasser kompartimentiert oder wechselnd zwischen gebundenen und freien Zuständen vorliegen kann.^[56]