

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und
Interventionelle Neuroradiologie

**Untersuchung charakteristischer Muster in MR-Spektren
von Patienten mit zerebralen Erkrankungen**

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

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

vorgelegt von

Mennad, Amin Elias Manuel

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Klose
2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. F. Schick

Tag der Disputation: 06.11.2025

Widmung

Ich widme diese Arbeit:

...meiner Mutter Christa Eleonore Charlotte Mennad, die mich in meiner Ausbildung stets unterstützt, ermutigt und mir immer ihr Zutrauen und ihre Wertschätzung ausgedrückt hat.

...meinem Vater Djamel Mennad, der mir beibrachte, meine Arbeit ernst zu nehmen und stolz auf Geleistetes zu sein.

...meinen Schwestern Leila Maria Kheira Mennad und Janina Jing Au, die mich regelmäßig daran erinnern, mich selbst und das Leben nicht so schrecklich ernst zu nehmen und dennoch häufig ein offenes Ohr für mich haben.

... meiner Freundin Kate Rebecca Belcher, die mich in einer sehr anstrengenden Zeit unermüdlich und geduldig unterstützte, auch wenn es manchmal nicht so einfach in meiner Gesellschaft war.

... meinem Onkel Klaus Kuch, der mir schon sehr früh sein medizinisches Wissen und seine wissenschaftliche Denkweise vermittelte.

... meinen Freunden, die mich auf verschiedenste Weise im Schreibprozess unterstützt und begleitet haben.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Grundsätzliches zur Magnetresonanztomographie	6
1.2	Postprocessing	7
1.3	Magnetresonanztomographie des menschlichen Gehirns und ihr klinischer Nutzen	7
1.4	Fragestellung und gegenwärtige Limitationen der Spektroskopie	9
2	Material und Methoden	11
2.1	Auswahl der Patienten und verwendete Sequenzen	11
2.2	Akquisition klinischer Daten und Anonymisierung	11
2.3	Anzahl der Spektren von Patienten einer Diagnose	11
2.4	Erstellung der Spektren und Postprocessing	12
2.5	Aussortieren von qualitativ minderwertigen Spektren	13
2.6	Vergleichende, exemplarische Betrachtung von Spektren von Patienten mit identischen Befunden	13
2.7	Erstellung der Diagnosekategorien	15
2.8	Mittelung der Spektren aus den einzelnen Diagnosekategorien	15
3	Ergebnisse	16
3.1	Struktur der FID-Daten	16
3.2	Akquisition Daten und Anonymisierung	16
3.3	Erstellung der Befundlisten der untersuchten Patienten	17
3.4	Ausschluss qualitativ minderwertiger Spektren	18
3.4.1	Betrachtung von Patientendaten und Voxelpositionen ausgeschlossener Spektren	20
3.5	Betrachtung von Patientendaten und Voxelpositionen verwendeter Spektren	25
3.5.1	Altersverteilung von Patienten verwendeter Spektren	25
3.5.2	Verteilung der Voxelpositionen für die verwendeten Spektren	26
3.5.3	Häufigkeit der den verwendeten Spektren zugehörigen Befunde und Diagnosen	27
3.6	Erstellung der Diagnosekategorien	32
3.7	Zuordnung der Befunde zu den erstellten Diagnosekategorien	33
3.8	Vergleichende, exemplarische Betrachtung von Spektren von Patienten mit identischen Befunden	35
3.8.1	Altersgruppen und Referenzspektren	35
3.8.2	Betrachtung der überlagerten Einzelspektren der häufigsten Befunde ..	38
3.8.3	Zusammenfassende Beurteilung der überlagerten Einzelspektren	55

3.9	Gemittelte Spektren der Diagnosekategorien	57
3.9.1	Betrachtete Spektren	57
3.9.2	Spektren mit 1,5T Feldstärke	57
3.9.3	Spektren mit 3T Feldstärke	64
3.9.4	Abschließende Beurteilung der den Diagnosekategorien zugehörigen Durchschnittsspektren.....	69
4	Diskussion.....	70
4.1	Akquisition der Spektren.....	70
4.2	Akquisition klinischer Informationen über die Patienten und Anonymisierung 70	
4.3	Altersverteilung von Patienten verwendeter Spektren	71
4.4	Häufigkeit der den verwendeten Spektren zugehörigen Befunde und Diagnosen	71
4.5	Vergleichende, exemplarische Betrachtung von Spektren von Patienten mit identischen Befunden.....	72
4.6	Erstellung der Diagnosekategorien	75
4.7	Mittelung und Auswertung der Spektren aus den einzelnen Diagnosekategorien	76
4.8	Limitationen der Arbeit.....	77
4.9	Ausblick.....	79
5	Zusammenfassung.....	81
6	Literaturverzeichnis	84
7	Erklärung zum Eigenanteil	87
8	Danksagung.....	88
9	Verweise	89
10	Glossar	90

1 Einleitung

1.1 Grundsätzliches zur Magnetresonanzspektroskopie

Die klinische Anwendung der Magnetresonanzspektroskopie (im Folgenden im Sinne der Einfachheit „Spektroskopie“ genannt) ist ein Verfahren, das es ermöglicht, Aufschluss über die chemische Zusammensetzung eines bestimmten Gewebevolumen in-vivo zu erhalten. Das verarbeitete Ergebnis einer Messung ist ein Magnetresonanzspektrum (im Folgenden im Sinne der Einfachheit „Spektrum“ genannt), das die Stärke der im Rohsignal (Free-Induction-Decay-Signal) enthaltenen Anteile auf ihre Frequenzen abbildet. Ein Spektrum stellt dabei das Fourier-transformierte FID-Signal nach dem Postprocessing dar.

Die einzelnen Frequenzanteile stammen aus bestimmten Metaboliten des untersuchten Gewebes und ihre Ausprägung ist proportional zu den Konzentrationen der im Gewebe enthaltenen Metaboliten. Veränderte Stoffwechsellagen, wie sie etwa bei Stoffwechselerkrankungen vorliegen können verändern demnach auch Spektren, deren FID-Signal aus den korrespondierenden Gewebeanteilen stammt.

Wie bei der herkömmlichen Magnetresonanztomographie wird die Protonenpräzession nach Anregung durch einen Radiofrequenz-Impuls (RF-Puls) mit der Larmor-Frequenz in Anwesenheit eines starken Längsmagnetfeldes B_0 genutzt. Die Protonenpräzession im Gewebe wird durch das resultierende oszillierende Magnetsignal messbar.

Die Protonenpräzessionsfrequenz ist proportional zu B_0 (mit dem Proportionalitätsfaktor γ , dem gyromagnetischen Verhältnis). Das auf die Protonen in den Wasserstoffkernen wirkende Magnetfeld wird jedoch auch durch die Dichte der sie umgebenden Elektronenwolke bestimmt, die wiederum von der chemischen Bindung, in der sich das Proton befindet, abhängt. Ist das benachbarte Atom stark elektronegativer ist die Elektronendichte um den Wasserstoffkern geringer, die abschwächende Wirkung gegenüber dem äußeren Magnetfeld ist geringer und das lokale Magnetfeld B_{loc} ist stärker. Der Wasserstoffkern präzediert schneller. Die Abschwächung vom Einfluss des äußeren Magnetfeldes auf die Protonen wird Shielding Effect genannt.

Im Spektrum enthaltene Präzessionsfrequenzen (Resonanzen) f_{samp} werden als relative Abweichung δ (Chemical Shift) zur Präzessionsfrequenz f_{ref} einer Referenzsubstanz (Tetramethylsilan) anzugeben. Diese wird als Chemical Shift bezeichnet:

$$\delta = \frac{f_{samp} - f_{ref}}{f_{ref}}$$

Die verwendete Einheit des Chemical Shift ist ppm (parts per million).

In der Single-Voxel-Spektroskopie (SVS) werden durch das zusätzliche Ein- und Ausschalten verschiedener Gradienten zum Längsmagnetfeld während der Messung dabei nur die Protonen eines abgegrenzten Volumens im Gewebe (Voxel) angeregt.

Das resultierende Spektrum ist also durch die Konzentrationen der Metaboliten bestimmt, die zu ihrer Konzentration proportionalen Ausschlägen (Peaks) in

charakteristischen Frequenzbereichen führen (sogenannte Peaks) und dessen Form bestimmen. Je nach Anzahl an Wasserstoffkernen eines Moleküls kann dieses mehrere zugehörige Peaks im Spektrum besitzen.

Es sind auch komplexere Wechselwirkungen wie Invertierung von Peaks im Spektrum durch quantenmechanische Wechselwirkungen von Spins innerhalb eines Moleküls möglich (z.B. beim Peak des Laktat-Moleküls), die u.a. von der verwendeten Echozeit abhängen.

Das Signal der Protonen hängt zudem auch von der T2-Relaxationszeit der Protonen ab. Je länger die Wahl der Echozeit und je kürzer die T2-Zeit, desto schwächer das Signal. So können die Peaks ausgewählter Metaboliten durch Anpassung der Sequenzparameter hervorgehoben werden.

1.2 Postprocessing

Die so erhaltenen Spektren können Artefakte enthalten. Zur Entfernung dieser werden die Spektren dem Postprocessing unterzogen.

Wichtige Schritte hierbei sind die Wirbelstrom- und Phasenkorrektur, das Zero-Filling zur Erhöhung der Auflösung, sowie die Referenzierung von Peaks.

1.3 Magnetresonanzspektroskopie des menschlichen Gehirns und ihr klinischer Nutzen

Im Folgenden ist mit dem Begriff „Spektrum“ immer implizit ein Spektrum des menschlichen Gehirns, auf das sich diese Arbeit beschränkt, gemeint.

Die Form eines physiologischen Spektrums hängt von verschiedenen Faktoren ab: Die untersuchte Hirnregion, die verwendete Sequenz, die Feldstärke des Gerätes und das Alter des Patienten besitzen alle einen Einfluss auf die Form des Spektrums.

Allgemein sind jedoch die Peaks von 3 Metaboliten, dem N-Acetylaspartat, dem Cholin und dem Kreatin relativ unabhängig von diesen Parametern im Spektrum zu finden.

N-Acetylaspartat (NAA) ist ein Marker für Verletzung und den Untergang von Nervenzellen. ¹ Der korrespondierende Peak kommt ausschließlich im zentralen und peripheren Nervensystem vor.²

Cholin (Cho) ist ein Substrat der Myelinsynthese und der korrespondierende Peak ist erhöht, wenn es zu vermehrtem Umsatz (vermehrter Auf- und/oder Abbau) von Myelin kommt. Gerade in Tumoren mit vermehrter Zellproliferation und Dichte kann es zu Signalerhöhungen kommen.¹

Kreatin (Cr) ist ein Teil des Energiestoffwechsels und verhält sich im Allgemeinen recht konstant. Es kann jedoch bei einigen Erkrankungen vermindert sein. Oft wird es als interne Referenz aufgrund seiner relativ konstanten Konzentration herangezogen.¹

Über diese Hauptmetaboliten hinaus gibt es noch andere Metaboliten mit Peaks, deren Sichtbarkeit stark von der verwendeten Sequenz und Feldstärke abhängt: myo-Inositol ist ein Zucker, der hauptsächlich in Gliazellen vorkommt. Der entsprechende Peak ist erhöht bei Gliazell-Vermehrung, z.B. im Rahmen einer

Gliose.¹ Glutamin, Glutamat, Glucose und GABA bilden bei herkömmlichen Sequenzen einen einzigen Peak. Erhöhungen zeigen oft destruktive Prozesse an.¹

Die Peaks von Lipiden sind in gesunden Spektren nicht sichtbar. Lipid-Peaks können ihre Ursache in Nekrosen und Membranuntergang haben. Insbesondere bei Tumoren können Lipid-Peaks auftreten.¹

Der Laktat-Peak überlappt sich mit dem Lipid-Peak. Durch selektive Wahl der Echozeit und quantenmechanische Effekte (sogenanntes J-Coupling) kann jedoch eine Invertierung des Laktat-Peaks erreicht werden, wodurch eine bessere Abgrenzung vom Lipid-Peak möglich ist. Laktat-Peaks sind nur bei Neugeborenen nicht pathologisch und können auf eine anaerobe Stoffwechsellaage und Entzündungen des betrachteten Hirnvolumens hinweisen, z.B. im Rahmen von Mitochondriopathien, entzündlichen Prozessen und Tumoren.¹

In der klinischen Praxis und den meisten Studien ist es üblich anhand von Spektren Schätzungen zu Gewebskonzentrationen der maßgeblichen Metaboliten vorzunehmen. Um eine solche Schätzung zu erhalten wird das Spektrum als Linearkombination von sogenannten Basisspektren der einzelnen Metaboliten (deren additiver Anteil proportional zur Gewebskonzentration des entsprechenden Metaboliten ist) betrachtet. Die am häufigsten genutzte Software-Implementation hierfür ist LCMoel.³

Diese Konzentrationsschätzungen und davon abgeleitete Parameter konnten mit einigen klinischen und pathophysiologischen Korrelaten in Zusammenhang gebracht werden. Oft sind diese jedoch wenig spezifisch und können nur supportiv zur Einordnung des Erkrankungsbildes eingesetzt werden:

Der NAA/Cr-Konzentrationsquotient ist ein guter Parameter für Zellschaden, ähnlich wie die NAA-Konzentration selbst. Erniedrigungen geben neuronalen Schaden an. Bei Geburt ist dieser Quotient physiologisch deutlich kleiner als bei erwachsenen Menschen.⁴

Der Cho/Cr-Quotient ist klinisch besonders interessant. Wie schon erwähnt zeigt Cholin einen erhöhten Myelinumsatz an. Der Quotient erweist sich bei der Differenzierung zwischen bestrahlungsinduzierter Nekrose und Progression hirneigener Tumoren als besonders nützlich. Echte Progressionen weisen einen erhöhten Quotienten auf.² Es wurde zudem gezeigt, dass die Spektroskopie die Sensitivität der non-invasiven Diagnosestellung von kindlichen Hirnläsionen erhöht, wenn sie zusätzlich zur konventionellen Bildgebung eingesetzt wird.¹ Bei Geburt ist dieser Quotient physiologisch deutlich höher als bei erwachsenen Menschen.⁴

Der ml/Cr-Quotient ist bei Geburt physiologisch ebenfalls stark erhöht.⁴

Mit der Spektroskopie lassen sich also vor allem Fragen des Nervenzellschadens, der Malignität neoplastischer Läsionen, sowie Fragen nach Stoffwechsellaage des Gewebes (z.B. eines Laktatanstieges im Rahmen einer Mitochondriopathie) beantworten. Die genaue Eingrenzung des vorliegenden Krankheitsbildes bedarf meistens jedoch dem Einsatz der anderen diagnostischen Modalitäten. Es gibt jedoch einige Erkrankungen, die aufgrund ihrer besonderen Stoffwechsellaage im

Gehirn eine Diagnose allein aufgrund ihres charakteristischen Spektrums ermöglichen:

M. Canavan ist eine Erkrankung, bei dem es durch eine Defizienz des Moleküls Aspartoacylase zur Akkumulation von NAA und dementsprechend zur Erhöhung des korrespondierenden Peaks kommt. Es handelt sich um die einzig bekannte Erkrankung, bei dem es zur Erhöhung dieses Peaks kommt.⁵

Kreatindefizienz-Syndrome sind genetische Erkrankungen des Kreatinstoffwechsels, bei denen der Cr-Peak oft nicht mehr erkennbar ist.^{1,5}

Maple Syrup Disease ist eine genetische Erkrankung des Enzymkomplexes für die oxidative Decarboxylierung von verzweigtkettigen Ketosäuren im Blut. Es kommt dadurch zur Akkumulation im ganzen Körper, u.a. im Gehirn und sind daher in der Spektroskopie durch einen charakteristischen Peak bei etwa 0.9 ppm sichtbar. Die korrespondierenden Peaks überlappen teilweise mit dem Referenzbereich von Lipiden und Laktat, sind jedoch in Zusammenschau mit Laboruntersuchungen von Patientenblut oft recht eindeutig einzuordnen.⁵⁻⁷

Die nicht-ketotische Hyperglycinämie ist ein Defekt des mitochondrialen Enzyms zur Glycinspaltung. Es kommt folglich zur Akkumulation, der durch den sich teilweise mit dem ml-Peak überlappenden Glycin-Peak zeigt.^{5,7}

Diese Zusammenhänge sind zahlreich, beziehen sich jedoch sehr punktuell auf einzelne Krankheitsbilder und Zusammenhänge mit dementsprechend begrenzter klinischer Aussagekraft.

Trotz dieser eindrücklichen Ausnahmen ist die Spektroskopie jedoch meist eine diagnostische Modalität, die nur in Zusammenschau mit anderen Befunden und selten eigenständig eine Diagnose ermöglicht.

1.4 Fragestellung und gegenwärtige Limitationen der Spektroskopie
Aufgrund begrenzter Spezifität muss die Indikationsstellung dabei oft klar erfolgen und die verwendeten Sequenzen und Voxelpositionen unterscheiden sich aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen oft sehr und erschweren einen Vergleich in retrospektiven Studien. Eine Abdeckung aller potenziellen Kombinationen aus Voxelposition und Sequenzen ist aufgrund der langen Akquisitionszeit im klinischen Alltag nicht praktikabel. Gerade bei jüngeren Patienten ist eine längere Bewegungseinschränkung ein Hindernis.

Dies motiviert neue Ansätze, die die Fähigkeit der Spektroskopie zur Differenzierung zwischen Erkrankungsgruppen effektiv nutzt und fortführende Diagnostik (eventuell sogar durch eine Spektroskopie mit weiteren Sequenzen) geradlinig anschließt. Besonderes Augenmerk sollte bei einem solchen Ansatz auf vorliegende Meta- (wie Voxelposition, verwendeter Sequenz einschließlich Echozeit und Feldstärke) und Patientendaten des Spektrums und ihr Einfluss auf dessen Form gelegt werden, da diese oft unterschiedliche Informationen über die krankheitsbedingte Stoffwechselfynamik enthalten. Unterschiedliche Echozeiten heben wie oben erwähnt Signalanteile jeweils anderer Metaboliten hervor, bestimmte Erkrankungen fallen durch eine typische Altersdynamik auf und im Marklager und in den

Basalganglien sind die einzelnen Stoffwechselfvorgänge unterschiedlich aktiv und von Bedeutung.

Die geringe Invasivität dieser Methode mit der in Bezug auf klinische Fragestellungen geringerer Spezifität legt nahe, sie relativ früh im diagnostischen Prozess zu Rate zu ziehen. Wäre dabei zu Beginn bekannt, zwischen welchen Erkrankungen anhand der Spektren differenziert werden kann und, bei welchen Erkrankungen aufgrund ihrer ähnlichen Stoffwechsellage, der semiquantitativen Natur und sonstigen Limitationen der Spektroskopie kein Informationszugewinn zu erwarten wäre, würde dies einem klinischen Anwender eine größere Klarheit über die Indikationsstellung verschaffen. Damit könnte sich der diagnostizierende Radiologe bei der Spektroskopie auf die Zuordnung einer Diagnosekategorie konzentrieren.

Dabei wären mehr Ansätze von Nutzen, die Spektren nicht nur auf Konzentrationsschätzungen der einzelnen Metaboliten reduzieren, sondern ganzheitlich auch qualitative und (z.B. in Bezug auf das Patientenalter oder im Verlauf) dynamische Veränderungen der Spektren betrachtet.

Die Fragestellung dieser explorativen Arbeit ist es deshalb, ob solche Veränderungen in den untersuchten Spektren zu finden sind, und, ob sich diese in möglichst homogenen Diagnosekategorien stabil zeigen.

Dabei soll eine visuelle Einschätzung vorgenommen werden, bei der die ausgewerteten Spektren nicht wie sonst in der Auswertung durch Betrachten des Spektrums als Linearkombination von Basisspektren auf wenige Koeffizienten und letztlich auf wenige geschätzte Konzentrationen reduziert werden, sondern die enthaltenen Informationen möglichst vollständig genutzt werden.

2 Material und Methoden

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung vorliegender Patientendaten. Am 14.08.2018 wurde die Studie von der Ethik-Kommission unter der Projektnummer 459/2018BO2 genehmigt.

Für die Bedeutung verwendeter Abkürzung sei auf das Glossar auf Seite 90 verwiesen.

2.1 Auswahl der Patienten und verwendete Sequenzen

In diese Arbeit wurden retrospektiv alle Magnetresonanzspektren von Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 06.07.2005 bis zum 15.06.2020 mithilfe der SVS-PRESS-Sequenz in der Diagnostischen und Interventionellen Neuroradiologie Tübingen gewonnen wurden und bei denen der Untersucher aktiv die Entscheidung zur Archivierung traf.

Die dabei verwendeten Sequenzen hatten dabei jeweils eine Echozeit von entweder 135ms oder 30ms und wurden entweder mit einer Feldstärke von 1,5T oder 3T akquiriert.

2.2 Akquisition klinischer Daten und Anonymisierung

Es wurden die Indikation-stellenden (bzw. falls vorhanden durch die Beurteilung des Spektrums ausgesprochene) (Verdachts-)Diagnosen in anonymisierter Form in eine Liste, die jedem Spektrum und jedem Patienten (um Spektren, die beim selben Patienten erstellt worden sind, erkennen zu können) eine Identifikationsnummer zuweist, eingetragen. Diese wurde nach Zustimmung der Ethik-Kommission dem abteilungsinternen Programm entnommen. Jedem Spektrum wurde hier die Identifikationsnummer des entsprechenden Patienten zugeordnet.

Zusätzlich wurden Patientenalter, eine für jeden Patienten (auch über die einzelnen Datensätze hinweg), individuelle ID sowie die für das Spektrum verwendete Voxelposition in eine anonymisierte Liste der Spektren für jeden Datensatz mit aufgenommen.

2.3 Anzahl der Spektren von Patienten einer Diagnose

Um eine Übersicht über die Häufigkeit der vorliegenden Patientendiagnosen für alle Spektren zu erhalten, wurden alle vorliegenden Diagnosen tabellarisch jeweils mit der Anzahl der Spektren (für die der zugehörige Patient die entsprechende Diagnose besaß) und der Anzahl der Patienten, für die diese Diagnose galt, dargestellt.

Dies erfolgte jeweils getrennt für die einzelnen Datensätze. Die Spektren der Patienten, für die zum Zeitpunkt der Untersuchung keine klare Diagnose vorlagen und, für die die Untersuchung keine abschließende Beurteilung erlaubte, wurden als „unklar“ klassifiziert.

2.4 Erstellung der Spektren und Postprocessing

Die FID-Signale der Spektren lagen ursprünglich im DICOM-Format vor und wurden mithilfe von MATLAB eingelesen.

Die vorläufige Verarbeitung der FID-Signale mit Erstellung und Postprocessing der Spektren erfolgte in MATLAB, die Darstellung und Auswertung mithilfe der Programmiersprache Python.

Letzteres wurde vor dem Hintergrund des allgemeinen Verwendungsgrades sowie der zahlreichen, weit verbreiteten und gut in Stand gehaltenen Bibliotheken zur Datenverarbeitung entschieden.

Der Quellcode ist für alle Verarbeitungsschritte im Github-Repo https://github.com/Mennad-Code/MRS_Gehirn_Doktorarbeit.git frei verfügbar.

Zero-Filling:

Die FID-Signale lagen als digitales MR-Signal mit endlich vielen Datenpunkten in der Zeitdomäne vor. Die Anzahl dieser Datenpunkte bestimmt die Auflösung des Spektrums in der Frequenzdomäne nach der Fourier-Transformation. Obwohl dadurch keine neue Information geliefert wird, verbessert das Hinzufügen von Datenpunkten mit dem Wert 0 die Auflösung des resultierenden Spektrums und dadurch die Lesbarkeit für das menschliche Auge.

Wirbelstromkorrektur:

Die schnelle Manipulation des Magnetfeldes durch die in der PRESS-Sequenz verwendeten Gradienten können durch elektromagnetische Induktion elektrische Ströme entstehen lassen, die die Magnetfeldstärke unvorhergesehen beeinflussen können und für eine Phasenverschiebung im resultierenden Signal sorgen.

Da diese Phasenverschiebungen jedoch die Signale aller Wassermoleküle betreffen, kann das (trotz Wassersuppression) verbleibende Signal des Wassers dafür genutzt werden, eine Phasenkorrektur durchzuführen. Durch ein in der Zeitdomäne geglättetes FID-Signal kann dieses annähernd isoliert werden.⁸

Nicht alle Signale profitierten jedoch von der oben beschriebenen Methode und erhielten noch eine manuelle Phasenkorrektur, sodass bei manchen auch eine manuelle Phasenkorrektur erfolgte. Dies erfolgte jedoch in der Frequenzdomäne.

Normierung der Chemical-Shift-Skala

Für die Vergleichbarkeit der Spektren und die später stattfindende Mittelung war es notwendig für jeden Wert eines Datenpunktes im Spektrum einen Chemical-Shift-Wert zu erhalten.

Hierfür wurden das Maximum des NAA- und Cr-Hauptpeaks innerhalb eines Referenzbereiches genutzt. Diese wurden jeweils als mit einem Chemical-Shift-Wert von 2 ppm (NAA) und 3 ppm (Kreatin) festgesetzt.

Für die restlichen Datenpunkte wurden proportionale Abstände der Chemical-Shift-Werte angenommen.

2.5 Aussortieren von qualitativ minderwertigen Spektren

Einige Spektren in den enthaltenen Datensätzen wurden der endgültigen Auswertung entnommen, da die Qualität der resultierenden Spektren selbst nach dem Postprocessing zu schlecht war.

Dies geschah nach Kriterien des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (visuell bewertet), Baseline-Verschiebungen (d.h. dass das Spektrum in den Bereichen außerhalb der Peaks nicht zurück auf die Nulllinie abfällt), nicht korrigierbaren Phasenverschiebungen und stark überlagernde Peaks, die durch ein überschießendes Fettsignal entstanden (entweder durch mangelnde Suppression oder durch ein Tumorgeschehen).

Die Anzahl der so aussortierten Spektren, sowie die Diagnosen der korrespondierenden Patienten wurden ebenfalls graphisch beziehungsweise tabellarisch dargestellt.

2.6 Vergleichende, exemplarische Betrachtung von Spektren von Patienten mit identischen Befunden

Um Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen Spektren von Patienten mit derselben indikationsstellenden Diagnose zu finden, wurden diese überlagert mit einem Referenzspektrum abgebildet. Für die Spektren von Patienten mit den jeweils betrachteten Diagnosen wurden je nach Alter und Voxelposition eines von 5 verschiedenen Referenzspektren verwendet. Die gleichen Referenzspektren wurden für gleiche Voxelposition und gleiches Patientenalter bei allen Diagnosen verwendet und zeigten keine pathologischen Auffälligkeiten und waren altersentsprechend physiologisch. Es handelte sich dabei jedoch nicht um gesunde Probanden und klinische Diagnosen der Patienten dieser Referenzspektren wurden tabellarisch festgehalten.

Ein altersabhängiger Vergleich ist notwendig, da sich die Metabolitenkonzentrationen im Gehirn und damit die Spektren während der kindlichen Entwicklung physiologisch stark verändern. Die Veränderung der Konzentrationen ist meist eine exponentielle Annäherung und hält bis zum späten Kindesalter an. Der größte Teil dieser Entwicklung findet in etwa bis zum Alter von 2 Jahren, in geringerem Maße noch bis zum Alter von 12 Jahren statt.⁴ Besonders starke Veränderungen sind in etwa den ersten 3 Lebensmonaten zu beobachten.

In der Literatur besteht kein Konsens über die Entwicklung über ein Alter von 60 Jahren hinaus, einige Autoren vermuten eine physiologische Veränderung bestimmter Metaboliten, u.a. eine Abnahme des N-Acetylaspartat-Peaks. Um einen Einfluss dieses ungeklärten Effektes auszuschließen, wurde dementsprechend eine zusätzliche Gruppe von Spektren gebildet.

Dementsprechend wurden die Spektren, die jeweils von Patienten, die 3 Monate alt oder jünger sind, die älter als 3 Monate aber jünger oder gleich 2 Jahre sind, die älter als 2 Jahre aber jünger oder gleich 12 Jahre sind, die älter als 12 Jahre aber jünger aber gleich 60 Jahre sind und, die älter als 60 Jahre sind, in eine Gruppe und eine Darstellung übernommen. Diese Einteilung erfolgte jeweils für jede betrachtete Diagnose.

Eine weitere Unterteilung innerhalb dieser Darstellung erfolgte nach Lokalisation des untersuchten Voxels, aus dem das Spektrum stammt. Spektren aus Voxeln mit jeweils weißer und grauer Substanz können sich stark unterscheiden und Befunde besitzen jeweils eine andere Wertigkeit. Für die graue Substanz werden als Voxelposition im Allgemeinen die Basalganglien gewählt, für die weiße Substanz das okzipitale Marklager, aber auch das Marklager aus anderen Regionen. Dementsprechend wurden die Voxelpositionen der Spektren in solche der Basalganglien und Marklager eingeteilt.

Als Referenzspektren wurden die Spektren von Patienten gewählt, die visuell eingeschätzt am ehesten einem physiologischen Spektrum entsprechen. Dieser Ansatz wurde gewählt, da bei einigen der Erkrankungen kein Hinweis darauf besteht, dass sie einen Einfluss auf die Spektren der jeweiligen Patienten haben und keine Spektren gesunder Probanden vorlagen.

Für jede der oben erwähnten 5 Altersintervalle wurde auf diese Weise jeweils ein Referenzspektrum für beide Voxelpositionen ausgewählt. Das entsprechende Referenzspektrum wurde dann mit den Spektren von Patienten des zugehörigen Altersintervalls und der zugehörigen Voxelposition überlagert dargestellt. Um die Vergleichbarkeit zu erhöhen und Alterseffekte noch weiter zu reduzieren wurden die Spektren in Abhängigkeit des Alters der zugehörigen Patienten entsprechend eines Farbgradienten in verschiedenen Farbtönen eingezeichnet. Zur weiteren Verdeutlichung werden die Abbildungen mit den Spektren zusammen mit Histogrammen über die Altersverteilungen der zugehörigen Patienten abgebildet. In letzteren wird das Alter des Patienten von dem für diese Gruppe verwendeten Referenzspektrums sowie ein Fehlerbalken für die genauere Beurteilung der Altersverteilung ebenfalls eingezeichnet.

Es wurden zudem solche Patienten bevorzugt, die Spektren mit Voxelpositionen in beiden Kategorien (Basalganglien und Marklager) besitzen, um die Vergleichbarkeit noch weiter zu erhöhen.

Die so dargestellten Spektren wurden hinsichtlich ihrer Muster untersucht, die sich von denen der Referenzspektren unterscheiden. Hierbei wurde ausschließlich eine visuelle Bewertung vorgenommen. Besondere Beachtung fanden hier Auffälligkeiten, die sich nicht zwingend auf die Höhe der jeweiligen Metaboliten-Peaks beziehen und eher qualitativer Natur sind.

Dabei wurde das Hauptaugenmerk auf die möglichst effiziente Nutzung der vorliegenden Befunde gelegt und es bestand kein Anspruch auf Vollständigkeit. Vielmehr sollte die Grundlage für einen Umgang mit heterogenen Daten in diesem Bereich geschaffen werden.

2.7 Erstellung der Diagnosekategorien

Mithilfe aller in den Befundlisten vorkommenden Befunde wurden anschließend Diagnosekategorien auf Basis von Überlegungen zur veränderten Stoffwechsellage (bei Vorliegen der entsprechenden Befunde) des untersuchten Gewebes erstellt.

Dieser Ansatz wurde gewählt, da davon auszugehen ist, dass diese am ehesten die Form des Spektrums maßgeblich beeinflussen. Moleküle, die Teil des Stoffwechsels im untersuchten Gewebe sind, sind tendenziell kleiner (d.h. besitzen weniger Atome) als Strukturproteine und Moleküle der Signalkaskaden. Dadurch besitzen sie meist längere T2-Relaxationszeiten, wodurch das in der Theorie als Linearkombination aller (in der Intensität u.a. durch ihre Konzentration und T2-Echozeiten bestimmte) Signalanteile (durch die einzelnen, im Gewebe enthaltenen Moleküle) zu verstehende Spektrum stärker durch sie beeinflusst wird.

Bei der Erstellung der Diagnosekategorien wurde die Annahme getroffen, dass Erkrankungen, die weitgehend gleiche Bereiche des Stoffwechsels einer Zelle beeinträchtigen zu einem ähnlichen metabolischen Profil (und damit zu einem ähnlichen Spektrum) führen. Insbesondere Teile der Stoffwechselreaktionen, die in abgegrenzten Milieus stattfinden, zeigen oft eine stärkere Abhängigkeit voneinander.

In Fällen, in denen ähnliche Zusammenhänge bekannt waren wurde eine pragmatische Einteilung getroffen. Wenn nicht, wurden diese einer eigenen Kategorie zugeordnet.

2.8 Mittelung der Spektren aus den einzelnen Diagnosekategorien

Für alle verwendeten vorliegenden Spektren wurden wie bereits erwähnt korrespondierende Chemical-Shift-Werte der einzelnen Datenpunkte berechnet. Da diese jedoch unter den Spektren voneinander abwichen, war eine direkte Mittelung aller einzelnen Datenpunkte nicht direkt möglich.

Um diese Mittelung zu ermöglichen, wurde sich auf eine kanonische Folge von Chemical-Shift-Werten festgelegt und die entsprechenden Spektrenwerte für diese linear interpoliert.

Für die Erstellung des Durchschnittsspektrums einer Diagnosekategorie wurden zunächst alle Spektren dieser Diagnosekategorie ausgewählt und die (Amplituden-)Werte für diese kanonischen Chemical-Shift-Werte auf diese Weise interpoliert. Für jeden interpolierten Wert jeweils eines dieser Chemical-Shift-Werte wurde dann für alle ausgewählten Spektren ein Mittelwert und eine Standardabweichung gebildet. Alle auf diese Weise erstellten Mittelwerte bildeten dadurch das Durchschnittsspektrum dieser Diagnosekategorie.

Diese Durchschnittsspektren wurden jeweils getrennt für einen jeweiligen Datensatz, eine Voxelposition und eine Altersgruppe im Sinne der Vergleichbarkeit gebildet.

Für jeden Amplitudenwert des Spektrums wurde jeweils ein Fehlerband um diesen von 0.2 des Wertes der Standardabweichung halbtransparent in einem identischen Farbton gefärbt. Die Wahl entsprach keinen statistischen Kriterien, sondern dem Wunsch eine übersichtliche Visualisierung für die Streuung besagter Amplitudenwerte für die einzelnen Chemical-Shift-Werte zu ermöglichen.

3 Ergebnisse

3.1 Struktur der FID-Daten

Die entnommenen Daten gliederten sich in 4 Datensätze: Für die Feldstärken 1,5T und 3T lagen jeweils Daten von Single-Voxel-Spektroskopien vor, die mithilfe von PRESS-Sequenzen mit einer Echozeit von jeweils 135ms und 30ms akquiriert wurden. Dementsprechend wurden die Spektren in diesen Gruppen separat betrachtet, um die Vergleichbarkeit zu maximieren.

Die Voxelpositionen wurden entsprechend der Heterogenität der Patienten aus den Datensätzen verschieden gewählt.

3.2 Akquisition Daten und Anonymisierung

Vor Anonymisierung der Daten lagen neben den FID-Rohsignalen Name und Geburtsdatum der Patienten vor.

Für die Erstellung einer Befundliste für die Spektren wurde mit diesen das abteilungsinterne Programm durchsucht, in dem neben der Befundung auch Angaben zur klinischen Symptomatik bzw. bekannter Diagnosen, sowie zum Alter des Patienten gemacht wurde. Wenige Patienten waren auf diese Weise überhaupt nicht mehr zu finden und als Befund wurde bei diesen „Nicht bekannt“ eingetragen. Zusätzlich waren im ebenfalls abteilungsinternen PACS (picture archiving and communication system) in der Regel die Voxelposition abbildende Übersichtsaufnahmen hinterlegt.

Um einen Kompromiss zwischen konziser, quantitativ auszuwertender Auflistung und möglichst vollständigen klinischen und diagnostischen Daten zu erzielen wurde der indikationsstellende Befund, bzw. falls vorhanden, die (oft erst durch die Spektroskopie in der Beurteilung gestellte) Diagnose in eine anonymisierte Befundliste eingetragen. Die Vollständigkeit und Sicherheit der klinischen Angaben waren jedoch starken Schwankungen unterworfen und reichten von gesicherten klinischen Diagnosen zu vagen Angaben einer meist neurologischen Symptomatik. Oft handelte es sich um multimorbide Patienten, bei denen nicht immer klar ersichtlich war, welche Diagnose die für die Indikation relevanteste sein sollte. Hierbei wurde der Befund bzw. die Diagnose in die Liste eingetragen, von dem bzw. der am ehesten davon auszugehen war, dass sie sich auf das resultierende Spektrum auswirken würde. Im Falle gänzlicher Unklarheit in Bezug auf die Genese der Erkrankung wurde die Symptomatik möglichst zusammenfassend und konzise beschrieben und mit dem Präfix „ätiologisch ungeklärt“ oder „ätiologisch unklar“ in die Liste eingetragen („ätiologisch ungeklärte Entwicklungsstörung“, „ätiologisch ungeklärte psychische Probleme“).

In dieser so erstellten Liste erhielt jedes Spektrum eine eindeutige, für den Datensatz spezifische Identifikationsnummer (somit ist die Nummerierung der Spektren **nicht** Datensatz-übergreifend). Datensatz-übergreifend erhielt jeder Patient ebenfalls eine Identifikationsnummer, die den jeweiligen Spektren zugeordnet worden sind, um nachvollziehen zu können, welche Spektren von denselben Patienten stammten.

Ebenfalls in diese anonymisierte Liste eingetragen wurden die Voxelposition für das Spektrum sowie das Patientenalter zum Zeitpunkt der Messung.

3.3 Erstellung der Befundlisten der untersuchten Patienten

Die falls vorliegenden klinischen Angaben der zugehörigen Patienten sowie die Befundung und Beurteilung der einzelnen Spektren unterschieden sich in ihrer Sicherheit, Genauigkeit und klaren Zuordnung zu fest definierten Krankheitsentitäten.

Oft waren die klinischen Angaben sehr knapp erfasst und auf eine Reihe für sich stehender Symptome, aber auch durch andere diagnostische Modalitäten erbrachten Befunde ohne endgültige Diagnose begrenzt. Dies machte die Erfassung dieser Informationen für eine sinnvolle quantitative Auswertung besonders schwierig.

Erschwerend kommt hinzu, dass die Krankheitsaktivität für verschiedene Erkrankungen wie die Metachromatische Leukodystrophie einen großen Einfluss auf die Stoffwechsellage des untersuchten Gewebes und damit auf die Form des Spektrums besitzt.

Für die Erfassung dieser Befunde musste also ein Kompromiss zwischen Vollständigkeit und konziser Darstellung der vorliegenden Informationen getroffen werden. Dabei wurde versucht, Informationen beizubehalten, die sich am ehesten auf die Stoffwechsellage des untersuchten Gewebes beziehen und somit den größten Einfluss auf die Form des Spektrums besitzen.

Diesbezüglich wurden insbesondere folgende Entscheidungen getroffen: Neo- und Dysplasien wurden stets ohne ihren WHO-Grad erfasst. Im Allgemeinen gibt das genaue genetische Profil, das in diese Graduierung mit einfließt, besser Aufschluss über die Stoffwechsellage des zu untersuchenden Gewebes. Da weder die Datenlage noch der Umfang dieser Arbeit das Einbeziehen dieser Informationen sinnvoll zulässt, wurde darauf verzichtet.

Im Folgenden wird auf Einträge in der Befundliste eingegangen, die keine klaren Diagnosen darstellten und darauf, wie die Zuordnung diesbezüglich erfolgte.

Im Kindesalter häufig vorkommenden globalen Entwicklungsstörungen ohne klare Ursache wurden als „ätiologisch ungeklärte Entwicklungsstörung“ geführt. Klinische Symptome, die hier häufig auftraten waren z.B. muskuläre Hypotonie, sprachliche Entwicklungsstörung, motorische Störungen und Intelligenzminderung.

Der Befund „unklare Myelinisierungsstörung“ wurde für alle Patienten geführt, die eine Pathologie der weißen Substanz aufwiesen (festgestellt durch die Spektroskopie selbst oder andere diagnostische Pathologien wie Läsionsmuster in anderen bildgebenden Verfahren), bei der jedoch keine klare Ursache erkennbar war.

Als „morphologische Entwicklungsstörung“ wurde der Befund für jene Patienten bezeichnet, die eine strukturelle Fehlbildung des Gehirns aufwiesen.

Waren in den Magnetresonanztomographien der zugehörigen Patienten Läsionen durch Veränderung der Intensität erkennbar, bei denen kein Hinweis auf eine Mittellinien-Verlagerung oder sonstige Hinweise auf eine Raumforderung vorlagen, wurden den entsprechenden Spektren der Befund „unklare nicht raumfordernde Läsion“ zugeordnet. Kortikale Atrophien ohne bekannten Pathomechanismus wie neurodegenerative Erkrankungen wurden als „unklare kortikale Atrophie“ geführt.

3.4 Ausschluss qualitativ minderwertiger Spektren

Spektren, deren Qualität nach dem Postprocessing immer noch ungenügend waren (oder bei denen es sich um Substanz-Testmessungen und keine Patienten- oder Probandenmessungen handelte), wurden der Auswertung entnommen. Kriterien für den Ausschluss waren das visuell eingeschätzte Rausch-zu-Signal-Verhältnis (da in dieser Arbeit keine „ideale“ Linearkombination von Basis-Spektren erstellt werden, wurde dieses ebenfalls visuell bewertet; im Allgemeinen wurden höher frequente Schwankungen in der Frequenzdomäne als Rauschen interpretiert), Baseline-Verschiebungen und durch die angewandten Methoden nicht zu korrigierende Phasenverschiebungen.

Abb. 1 zeigt ein Spektrum nach dem Postprocessing, das in die Auswertung eingeschlossen wurde, während das Spektrum in Abb. 2 ausgeschlossen wurde. Während die Metaboliten-Peaks im eingeschlossenen Spektrum gut erkennbar sind, sind die Peaks im ausgeschlossenen Spektrum durch das hochfrequente Rauschen und die Phasenverschiebung nur mit Mühe zu erkennen und selbst semiquantitativ nicht zu beurteilen.

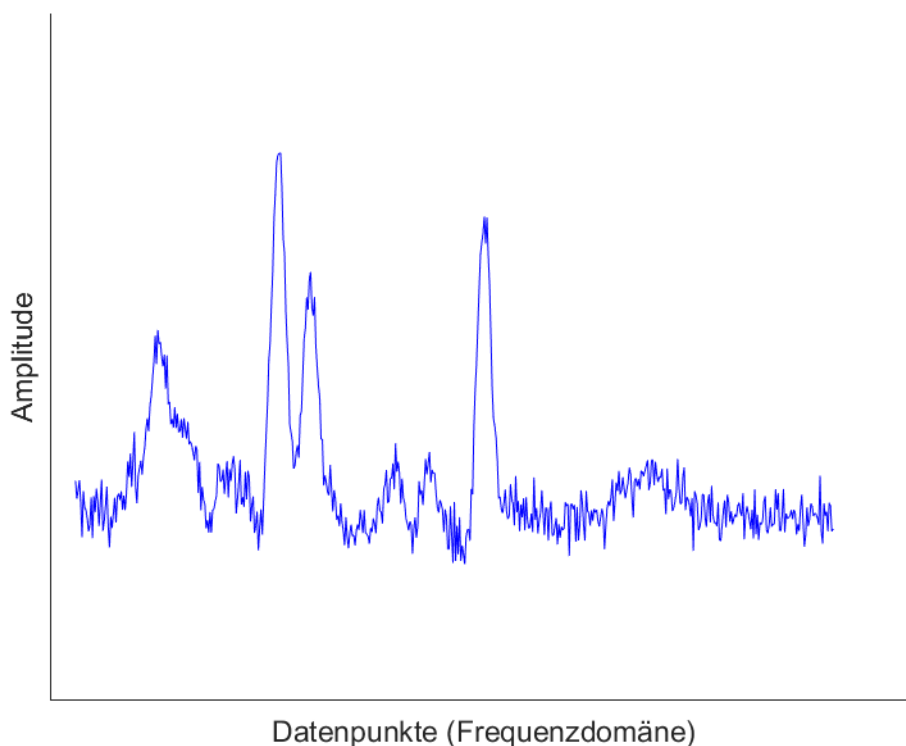


Abb. 1 Darstellung eines verwendeten Spektrums nach dem Postprocessing. Die Metaboliten-Peaks stellen sich klar erkennbar dar und sind gut abgrenzbar.

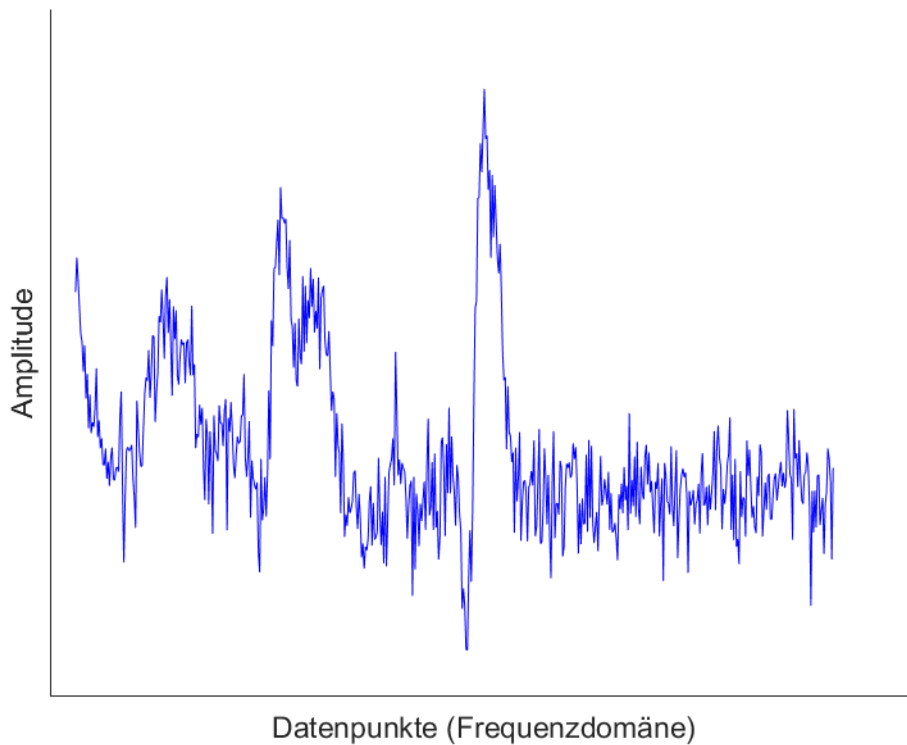


Abb. 2 Darstellung eines ausgeschlossenen Spektrums nach dem Postprocessing. Die Metaboliten-Peaks sind nur unscharf abgrenzbar, es besteht ein erniedrigtes Signal-zu-Raus-Verhältnis, eine verschobene Phase, sowie eine verschobene Baseline.

Datensatz	Anzahl der ausgeschlossenen Spektren (Prozentanteil in Klammern)	Gesamtanzahl der vorliegenden Spektren
Datensatz 1 (Feldstärke von 1,5T und Echozeit von 135ms)	71 (16,4%)	433
Datensatz 2 (Feldstärke von 1,5T und Echozeit von 30ms)	130 (30,0%)	433
Datensatz 3 (Feldstärke von 3T und Echozeit von 135ms)	36 (30,5%)	118
Datensatz 4 (Feldstärke von 3T und Echozeit von 30ms)	23 (24,7%)	93

Tab. 1 Anzahl und prozentualer Anteil ausgeschlossener Spektren, aufgeteilt nach Datensätzen.

In Tab. 1 ist die Anzahl der ausgeschlossenen Spektren für die einzelnen Datensätze abgebildet. Deutlich erkennbar ist, dass die Datensätze 2 und 3 den größten prozentualen Anteil ausgeschlossener Spektren aufweisen.

3.4.1 Betrachtung von Patientendaten und Voxelpositionen ausgeschlossener Spektren

3.4.1.1 Altersverteilung von Patienten der ausgeschlossenen Spektren

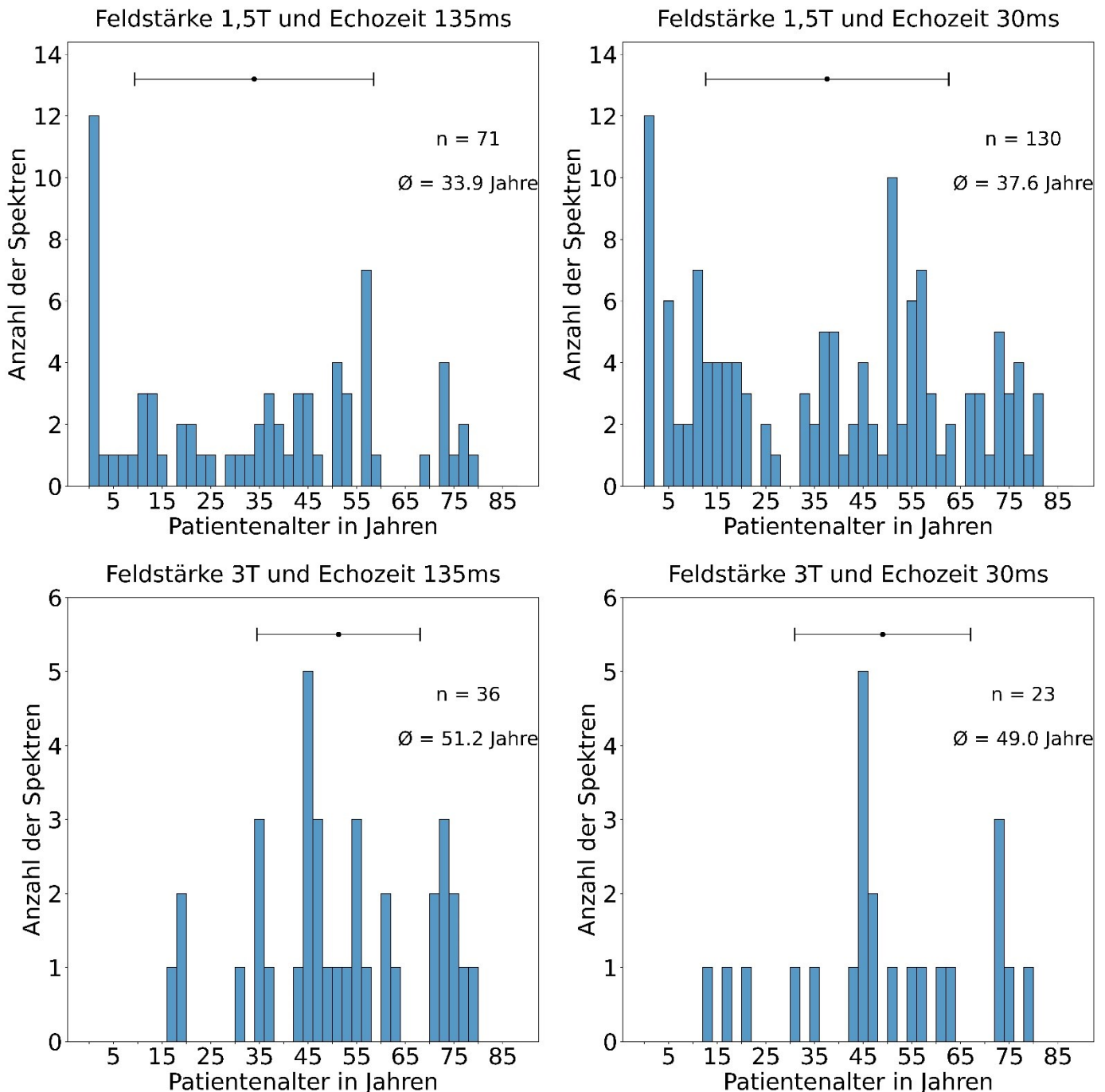


Abb. 3 Altersverteilung von Patienten der ausgeschlossenen Spektren. Man beachte, dass Patienten von denen mehrere Spektren vorlagen, mehrfach eingeflossen sind. Ebenfalls dargestellt ist ein Fehlerbalken mit Mittelwert und Standardabweichung des Patientenalters, welcher auch in den folgenden Altershistogrammen mit abgebildet wurde.

Abb. 3 zeigt die Verteilung des Patientenalters für ausgeschlossene Spektren. Man beachte hierbei, dass Patienten, von denen mehrere Spektren ausgeschlossen worden sind, mehrfach eingeflossen worden sind.

Für die Datensätze mit einer Feldstärke von 1,5T zeigt sich eine breite Altersverteilung mit höherer Verteilungsdichte im niedrigen und höheren Alter. Auch wenn sehr viele jüngere Kinder darunter enthalten sind, finden sich unter den Patienten dieser Spektren deutlich häufiger auch erwachsene Patienten.

Bei den Datensätzen mit einer Feldstärke von 3T lässt sich am ehesten eine Normalverteilung vermuten.

3.4.1.2 Verteilung der Voxelpositionen der ausgeschlossenen Spektren

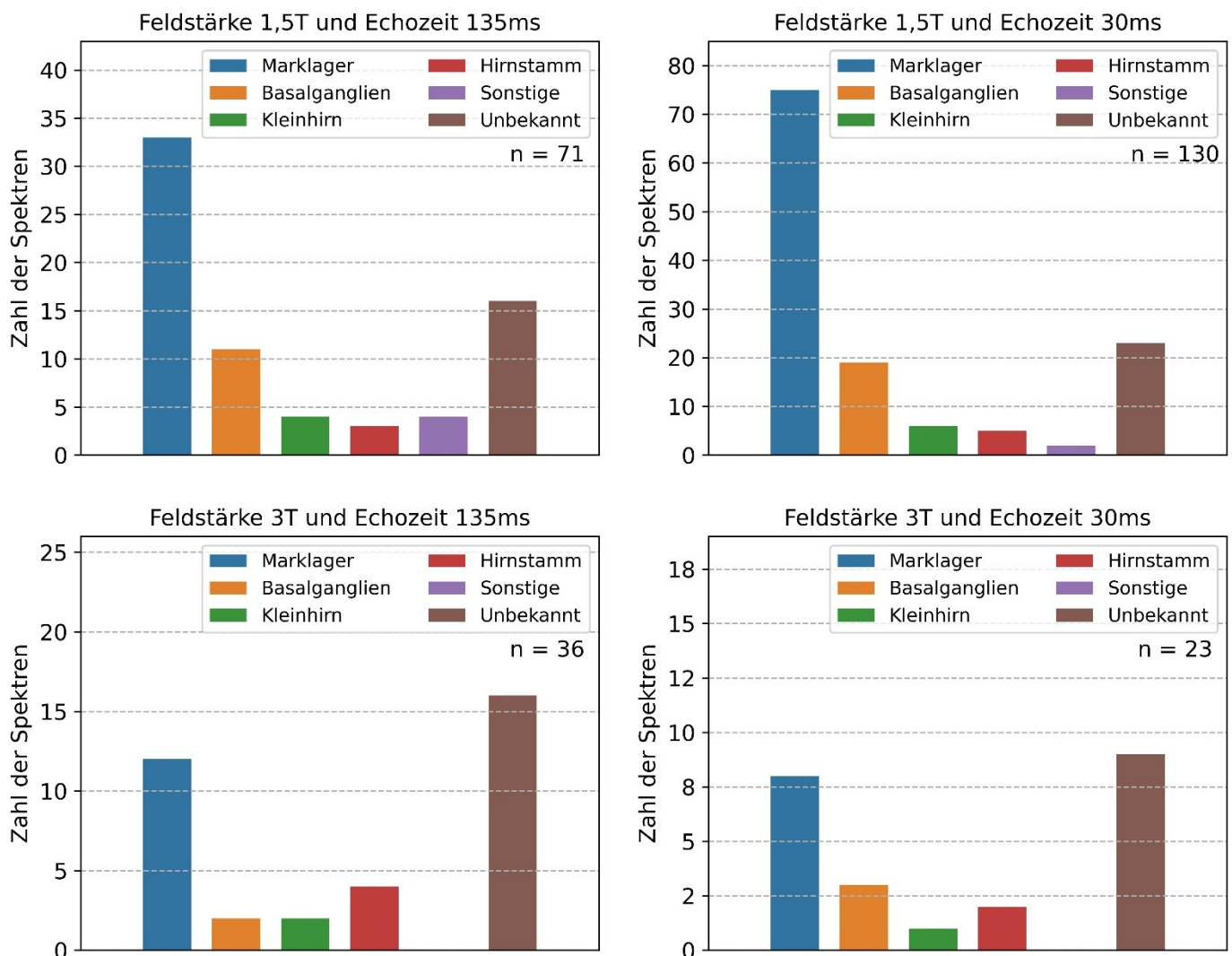


Abb. 4 Anzahl der ausgeschlossenen Spektren für die bei der Akquisition die entsprechende Voxelposition gewählt wurde.

Die häufigste für die Akquisition verwendete Voxelposition unter den ausgeschlossenen Spektren für eine Feldstärke von 1,5T ist das Marklager, für eine Feldstärke von 3T sind unbekannte Voxelpositionen am häufigsten.

Voxelpositionen im Kleinhirn oder im Hirnstamm (dies umfasst Voxelpositionen in Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata) werden meistens im Zusammenhang

mit Fragestellungen bei dort aufgetretenen Läsionen gewählt, u.a. bei Fragestellungen mit Verdacht auf neoplastische Veränderungen. Da die Stoffwechsellage und Gewebeszusammensetzung dieser Läsionen häufig zu Verzerrungen der resultierenden Spektren führen, sind diese häufiger unter den ausgenommenen Spektren zu finden, als es ihr Gesamtanteil suggerieren würde.

3.4.1.3 Häufigkeit der den ausgeschlossenen Spektren zugehörigen Befunde und Diagnosen

Tab. 2 zeigt die Befunde der den ausgeschlossenen Spektren zugeordneten Patientenbefunde zusammen mit ihrer Häufigkeit insgesamt und in den jeweiligen Datensätzen.

	Gesamt	Feldstärke 1,5T und Echozeit 135ms	Feldstärke 1,5T und Echozeit 30ms	Feldstärke 3T und Echozeit 135ms	Feldstärke 3T und Echozeit 30ms
Glioblastom	27	7	11	6	3
ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörungen	20	5	13	2	0
aseptische Enzephalitis	14	5	7	1	1
Astrozytom	13	2	6	4	1
Metachromatische Leukodystrophie	13	3	10	0	0
Meningeom	10	1	2	3	4
unklare Myelinisierungsstörung	9	5	4	0	0
metabolische Leukenzephalopathie	9	3	6	0	0
Unklare nichtraumfordernde Läsion	9	3	3	1	2
Oligodendrogliom	9	4	2	2	1
ZNS-Vaskulitis	8	2	5	1	0
unklare Raumforderung	8	0	0	4	4
Diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG)	6	2	1	3	0
Infektiöse Enzephalitis	6	3	3	0	0
Gliosarkom	6	2	4	0	0
Lymphom	6	0	4	1	1
Hereditäre Spastische Spinalparalyse (HSP)	5	0	0	2	3
unklare Epilepsie	5	1	4	0	0
Chorea-Akanthozytose	4	2	2	0	0
Hamartom	3	2	1	0	0
Lungenkarzinom-Metastase	3	1	2	0	0
X-chromosomale Adrenoleukodystrophie	3	1	2	0	0

Hypoxisch-ischämischer Hirnschaden	3	2	1	0	0
Urothel-Karzinom-Metastase	3	0	1	1	1
Multiple Sklerose	3	0	3	0	0
Morbus Wilson	3	1	2	0	0
Nicht bekannt	3	2	1	0	0
peroxismale Erkrankung	2	1	1	0	0
Ependymom	2	1	1	0	0
Neurinom	2	0	0	1	1
Demyelinisierende Polyneuropathie	2	0	2	0	0
Melanom-Metastase	2	0	2	0	0
Mammakarzinom-Metastasen	2	1	1	0	0
Mannosidose	2	1	1	0	0
zerebrotendinomatöse Xanthomatose	2	1	1	0	0
unreifes Teratom	2	1	1	0	0
Mitochondriale Enzephalomyopathie-Laktatazidose-schlaganfallähnliche Episoden (MELAS)	2	0	2	0	0
Harderoporphyrie	2	0	2	0	0
unklare kortikale Atrophie	2	0	2	0	0
komplexe Chromosomenaberrationen	2	1	1	0	0
progressive multifokale Leukenzephalopathie	2	0	2	0	0
GM1-Gangliosidose	1	1	0	0	0
autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)	1	1	0	0	0
EIEE13	1	1	0	0	0
kortikale Dysplasie	1	1	0	0	0
unklare extrapyramidale Bewegungsstörung	1	0	1	0	0
klinisch isoliertes Syndrom	1	0	1	0	0
Störung der Liquorzirkulation	1	0	1	0	0
kapilläres Hämangioblastom	1	1	0	0	0
akute myeloische Leukämie	1	0	1	0	0
Thiamin-Transporter-Defekt	1	0	1	0	0
CUP-Metastase	1	0	1	0	0

Angeborene Glykosylierungsstörung	1	0	1	0	0
pontine Myelinolyse	1	0	1	0	0
Kearns-Sayre-Syndrom	1	0	1	0	0
Cerebellitis	1	0	1	0	0
mitochondrial neurogastrointestinale Enzephalopathie	1	0	1	0	0
toxische Leukenzephalopathie	1	0	0	1	0
Testmessung	4	0	0	3	1

Tab. 2 Anzahl der Patientenbefunde, die den ausgeschlossenen Spektren zugeordnet worden sind, aufgeteilt nach den jeweiligen Datensätzen. Man beachte, dass Befunde von Patienten, von denen mehrere Spektren vorlagen auch mehrfach eingeflossen sind.

Unter den der Auswertung entnommenen Spektren befinden sich häufig solche, die als zugeordneten Befund eine hirneigene Neoplasie besitzen. Dies ist nicht weiter verwunderlich, da Tumoren durch ihre stark veränderte Stoffwechsellage die Form eines Spektrums bis zur Unkenntlichkeit verzerren, da das metabolische Profil einer Neoplasie in Extremfällen vollständig von der eines gesunden Gehirngewebes abweicht. Vor demselben Hintergrund können die häufig vorkommenden Metastasen unter den Befunden der entnommenen Spektren gesehen werden, deren metabolisches Profil durch die Fremdheit des Gewebes ohnehin gegeben ist.

3.5 Betrachtung von Patientendaten und Voxelpositionen verwendeter Spektren

3.5.1 Altersverteilung von Patienten verwendeter Spektren

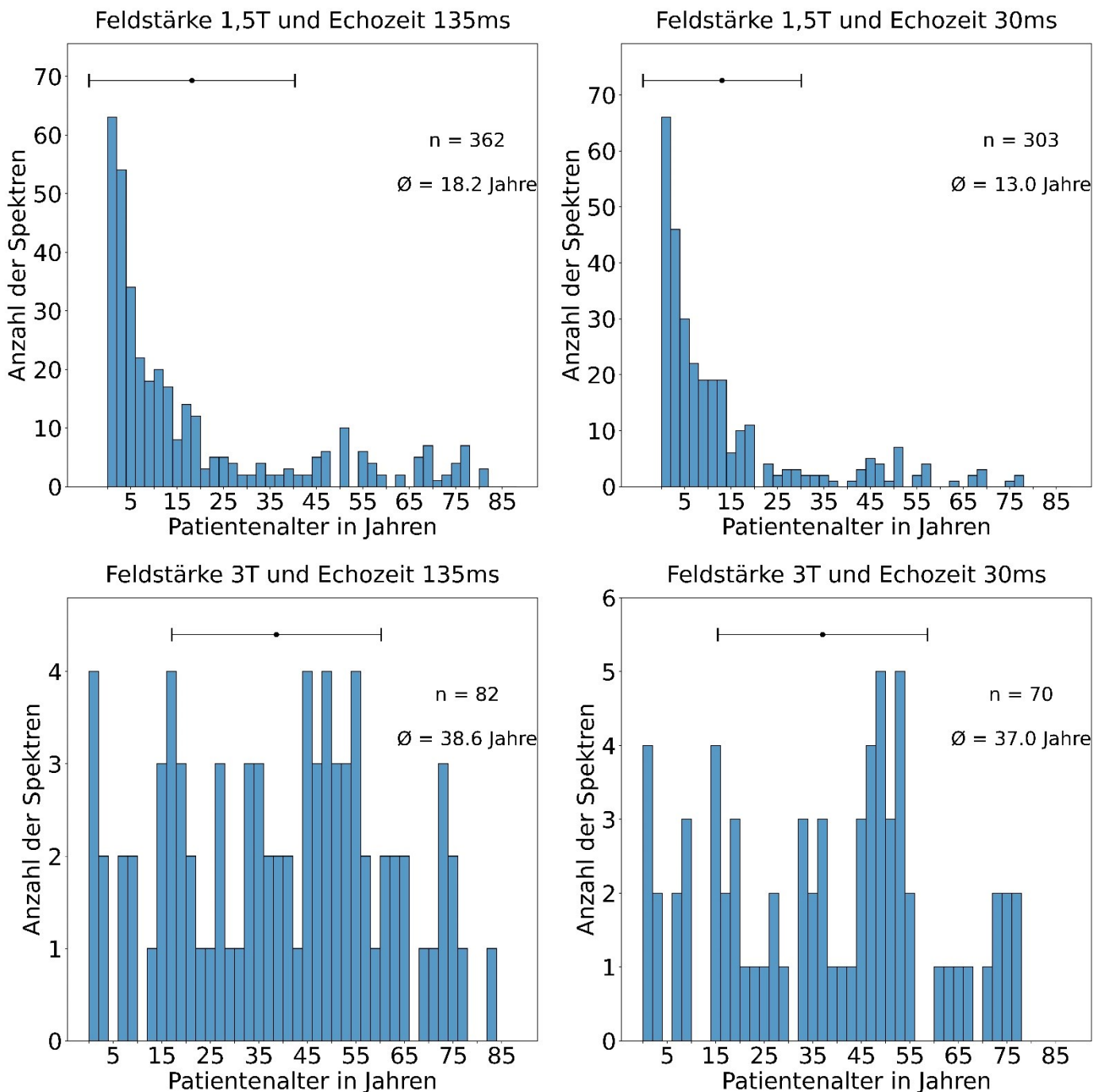


Abb. 5 Altersverteilung von Patienten der tatsächlich ausgewerteten Spektren. Man beachte, dass Patienten von denen mehrere Spektren vorlagen, mehrfach eingeflossen sind.

Abb. 5 zeigt die Altersverteilung der den betrachteten Spektren zugehörigen Patienten jeweils für die 4 Datensätze nach Ausschluss der unbrauchbaren Spektren. Man beachte, dass Patienten, von denen 2 Spektren im jeweiligen Datensatz vorkommen, auch doppelt gezählt werden (bei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten dann entsprechend jedoch mit unterschiedlichem Alter).

Ebenfalls dargestellt ist ein Fehlerbalken, der den Durchschnitt und die Standardabweichung der Altersverteilung anzeigt.

Die Ähnlichkeit der Altersverteilung zwischen Datensätzen mit gleicher Feldstärke und unterschiedlicher Echozeit ist zum Teil dadurch zu erklären, dass es viele Überschneidungen in den Patientenkohorten zwischen diesen Datensätzen gibt. Oft werden im Rahmen der Untersuchung zwei Sequenzen mit unterschiedlicher Echozeit eingesetzt, um ein besseres Verständnis der Konzentrationsverhältnisse der einzelnen Metaboliten zu erhalten.

Die Datensätze mit niedriger Feldstärke (1,5T) fallen durch ein deutlich niedriges Patientendurchschnittsalter auf. Das liegt v.a. an dem deutlich größeren Anteil an Spektren von jüngeren Kindern in diesen Datensätzen.

Die Patienten der Spektren aus den Datensätzen mit höherer Feldstärke (3T) zeigen hingegen eine deutlich homogenere Altersverteilung, sowie ein höheres durchschnittliche Patientenalter.

Eine ähnliche Verteilung findet sich auch unter den Patienten der ausgeschlossenen Spektren, was eine Verzerrung der Altersverteilung durch mögliche Selektionseffekte weniger wahrscheinlich wirken lässt.

3.5.2 Verteilung der Voxelpositionen für die verwendeten Spektren

Abb. 6 zeigt die Häufigkeiten der gewählten Voxelpositionen für die Spektren aufgeteilt nach den Messparametern, die für die Spektren gewählt worden sind.

Für alle vorliegenden Spektren wurde im abteilungsinternen PACS nach Übersichtsaufnahmen mit Darstellung des Voxels, aus dem das Signal stammte, gesucht und in die Befundliste übertragen.

In allen Datensätzen waren die am häufigsten vertretenen Voxelpositionen mit Abstand das Marklager und die Basalganglien. Diese sind die beiden wichtigsten Voxelpositionen, die in Standarduntersuchungen für die meisten klinischen Fragestellungen gewählt werden, da sie zwischen den zwei wichtigsten Gewebearten des Gehirns unterscheiden, die jeweils andere Aspekte der Stoffwechsellage akzentuieren.

Sonstige Voxelpositionen, die für die Spektren gewählt worden sind, sind beispielsweise der Ventrikelraum (z.B. im Rahmen eines Ependymoms) und der Balken (bei aufgetretenen Läsionen) und kommen deutlich seltener vor und werden meist nur bei sehr speziellen Fragestellungen gewählt.

Für einen großen Teil der vorliegenden Spektren waren keine Übersichtsaufnahmen mehr vorhanden. Für diese wurde die Voxelposition als „Unbekannt“ angegeben. In den Datensätzen mit höherer Feldstärke (3T) sind diese deutlich häufiger unter den ausgenommenen Spektren zu finden.

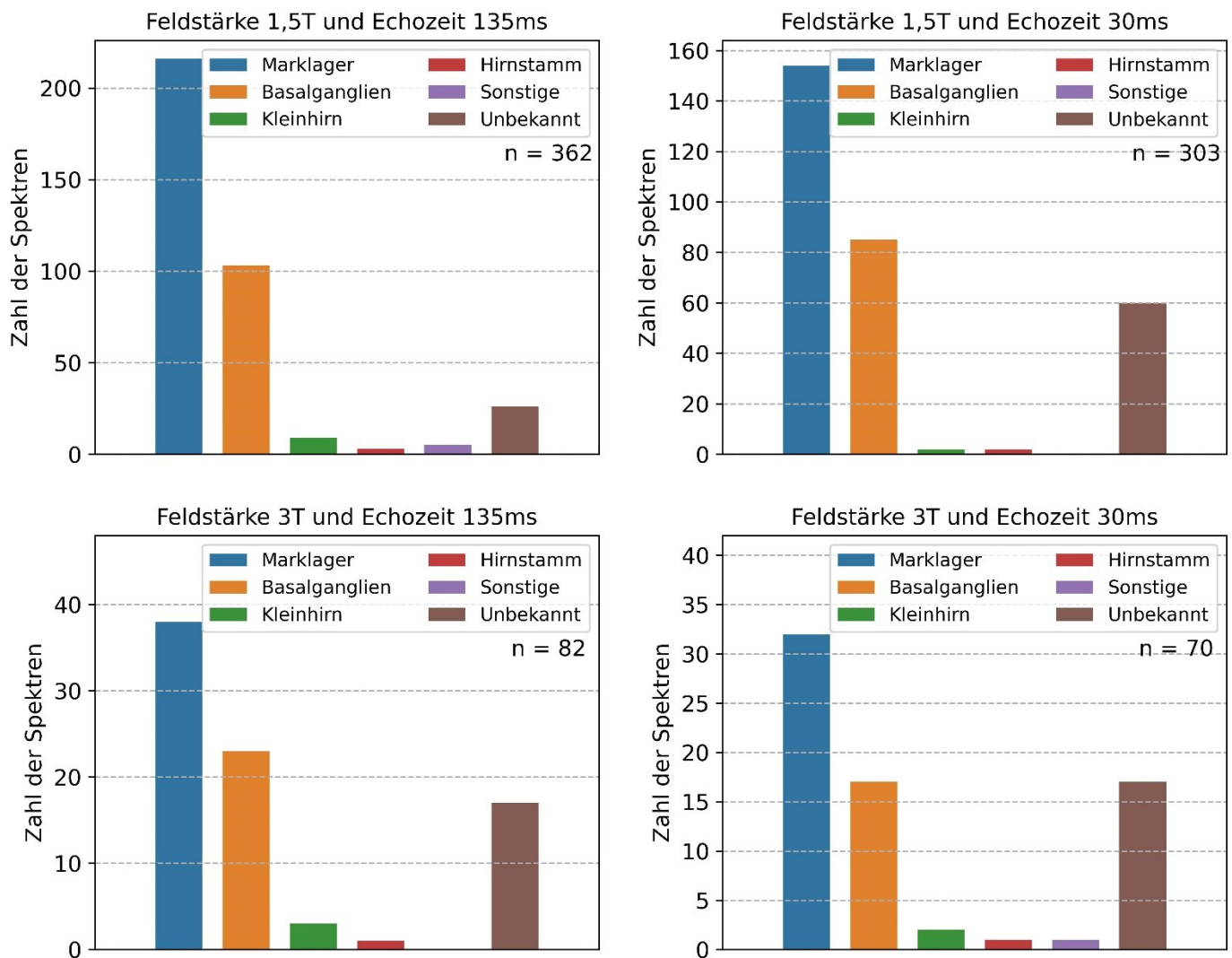


Abb. 6 Anzahl der tatsächlich verwendeten Spektren, für die bei der Akquisition die entsprechende Voxelposition gewählt wurde.

3.5.3 Häufigkeit der den verwendeten Spektren zugehörigen Befunde und Diagnosen

Tab. 3 führt die den tatsächlich verwendeten Spektren zugeordneten Patientenbefunden zusammen mit ihrer Häufigkeit insgesamt und in den jeweiligen Datensätzen auf. Man beachte, dass die Befunde von Patienten, von denen mehrere Spektren vorlagen, auch mehrfach gezählt wurden.

In der Gesamtbetrachtung fällt auf, dass in den Datensätzen mit niedrigerer Feldstärke (1,5T) deutlich mehr Diagnosen vorliegen, die ein jüngeres durchschnittliches Erstmanifestationsalter besitzen (wie beispielsweise die Metachromatische Leukodystrophie und die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie). Zudem wird bei unklaren diagnostischen Fragestellungen in Bezug auf eine ungeklärte Ursache der Symptomatik (z.B. eine ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörung) tendenziell nur einmal diagnostisch eine Spektroskopie durchgeführt, um dadurch sichtbare Stoffwechselerkrankungen (wie die zuvor aufgeführten) auszuschließen. Gibt es keine ausreichenden Hinweise für eine solche Ursache, spielt die Magnetresonanztomographie in der weiteren Diagnostik eine untergeordnete Rolle.

Unter den Spektren höherer Feldstärke (3T) ist der häufigste Befund die Diagnose die Hereditäre Spastische Spinalparalyse (HSP), eine Erkrankung mit einem deutlich variableren Erstmanifestationsalter.

Mögliche Erklärungen für diese Verteilung wären, dass bestimmte Verdachtsdiagnosen an Geräten mit höheren Feldstärken untersucht werden oder, dass das Alter ein Kriterium in der klinischen Diagnostik zur Verwendung des Gerätes einer bestimmten Feldstärke bildet.

	Gesamt	Feldstärke 1,5T und Echozeit 135ms	Feldstärke 1,5T und Echozeit 30ms	Feldstärke 3T und Echozeit 135ms	Feldstärke 3T und Echozeit 30ms
ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörungen	128	62	54	6	6
unklare Myelinisierungsstörung	61	29	28	2	2
Metachromatische Leukodystrophie	44	24	20	0	0
X-chromosomale Adrenoleukodystrophie	40	20	18	1	1
Hereditäre Spastische Spinalparalyse (HSP)	35	2	1	16	16
Morphologische Entwicklungsstörungen	29	14	15	0	0
ZNS-Vaskulitis	28	10	8	5	5
Unklare nichtraumfordernde Läsion	24	8	5	6	5
aseptische Enzephalitis	22	9	9	2	2
Hypoxisch-ischämischer Hirnschaden	21	10	9	1	1
Glioblastom	20	10	1	7	2
Astrozytom	16	6	5	4	1
metabolische Leukenzephalopathie	15	7	6	0	2
Störung der Liquorzirkulation	11	5	4	1	1
Multiple Sklerose	11	6	3	1	1
Nicht bekannt	11	3	4	2	2
unklare Raumforderung	9	1	0	6	2
Lymphom	9	4	2	2	1
ätiologisch unklare psychische Symptome	9	3	4	1	1
WDR45-BPAN	8	4	4	0	0
progressive multifokale Leukenzephalopathie	8	5	3	0	0

Angeborene Glykosylierungsstörung	7	4	3	0	0
kortikale Dysplasie	7	4	3	0	0
Oligodendrogliom	7	2	1	2	2
Mitochondriopathie	7	0	1	3	3
Mannosidose	6	3	3	0	0
Glutarazidurie	6	2	4	0	0
genetischer Ionenkanaldefekt	6	3	3	0	0
GM1-Gangliosidose	5	2	3	0	0
Kolonkarzinom-Metastasen	5	3	2	0	0
autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)	5	2	3	0	0
unklare Epilepsie	5	3	2	0	0
West-Syndrom	4	2	2	0	0
Pelizaeus-Merzbacher-Syndrom	4	2	2	0	0
Hamartom	4	2	1	1	0
Morbus Alexander	4	2	2	0	0
Mammakarzinom-Metastasen	4	2	0	1	1
Leigh-Syndrom	4	2	2	0	0
BRAF-assoziierte RASopathie i. S. eines Noonan-Syndroms	4	2	2	0	0
mitochondriales Depletionssyndrom	4	2	2	0	0
Louis-Bar-Syndrom	4	2	2	0	0
ADEM	4	3	1	0	0
Infektiöse Enzephalitis	4	2	1	1	0
Pterin-Stoffwechselstörung	4	2	2	0	0
SUOX-Mutation	4	2	2	0	0
Wolf-Hirschhorn-Syndrom	4	2	2	0	0
Mitochondriale Enzephalomyopathie-Laktatazidose-schlaganfallähnliche Episoden (MELAS)	3	1	0	1	1
Harderoporphyrie	3	2	1	0	0
Trisomie 21	3	1	2	0	0
mitochondrial neurogastrointestinale Enzephalopathie	3	2	1	0	0
Morbus Krabbe	3	0	2	0	1
Thiamin-Transporter-Defekt	3	2	1	0	0

Parkinson-Syndrom	3	0	1	1	1
Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor (DNET)	3	0	1	1	1
toxische Leukenzephalopathie	3	0	0	1	2
MD8-Mutation	3	1	2	0	0
Gliomatosis cerebri	3	1	1	1	0
akute myeloische Leukämie	3	2	1	0	0
Kearns-Sayre-Syndrom	3	2	1	0	0
Gliosarkom	3	2	1	0	0
SERAC1-Mutation	2	1	1	0	0
EEF1A2-Mutation	2	1	1	0	0
Zervixkarzinom-Metastase	2	1	1	0	0
POLR3A-Variante (homozygot)	2	1	1	0	0
CARASIL-Leukenzephalopathie	2	1	1	0	0
Demyelinisierende Polyneuropathie	2	2	0	0	0
Mutation des Kollagen-IV-Gens	2	1	1	0	0
unklare kortikale Atrophie	2	2	0	0	0
1p36.3-Deletion	2	1	1	0	0
PDHA1-Mutation	2	1	1	0	0
Wiedemann-Steiner-Syndrom	2	1	1	0	0
unklare extrapyramidale Bewegungsstörung	2	2	0	0	0
SHOX-Mutation	2	1	1	0	0
komplexe Chromosomenaberrationen	2	1	1	0	0
Ependymom	2	1	1	0	0
kapilläres Hämangioblastom	2	1	1	0	0
Tuberöse Sklerose, Astrozytom	2	1	1	0	0
Neurofibromatose Typ I	2	1	1	0	0
ECHS1-Mutation	2	1	1	0	0
Megalenzephalie-Syndrom (AKT3-Mutation)	2	1	1	0	0
Rettsyndrom	2	0	0	1	1
unklare okulopharyngeale Muskeldystrophie	2	0	0	1	1
Meningeom	2	0	0	1	1
2q23.1-Deletionssyndrom	2	1	1	0	0
ASXL1-Gen-Mutation (Bohring-Opitz-Syndrom)	2	1	1	0	0

Sarkoidose	2	1	1	0	0
POLG-1-Mutation	2	1	1	0	0
Fragiles-X-Syndrom	2	1	1	0	0
NET-Metastase	2	1	1	0	0
Vanishing White Matter Disease	2	1	1	0	0
Lennox-Gastaut-Syndrom	2	1	1	0	0
Mittelohrerguss	2	1	1	0	0
Lungenkarzinom-Metastase	2	1	0	1	0
X-chromosomaler Kreatintransportermangel	2	1	1	0	0
Morbus Canavan	2	1	1	0	0
HPDL-Mutation	2	1	1	0	0
Toxoplasmose	2	0	0	1	1
Pseudotumor cerebri	2	0	0	1	1
ZEB2-Mutation unklarer Signifikanz	2	1	1	0	0
Melanom-Metastase	2	1	1	0	0
Gangliogliom	2	1	1	0	0
Hirnstammganglion	2	1	1	0	0
klinisch isoliertes Syndrom	1	1	0	0	0
CEDNIK-Syndrom	1	1	0	0	0
CUP-Metastase	1	1	0	0	0
CSF1R-Mutation	1	1	0	0	0
Urothel-Karzinom-Metastase	1	1	0	0	0
Trisomie 22	1	1	0	0	0
pontine Myelinolyse	1	1	0	0	0
EIEE13	1	0	1	0	0
Hereditäre diffuse Leukoencephalopathie mit axonalen Sphäroiden	1	0	0	0	1
Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LSBL)	1	0	0	0	1

Tab. 3 Anzahl der Patientenbefunde, die den verwendeten Spektren zugeordnet worden sind, aufgeteilt nach den jeweiligen Datensätzen. Man beachte, dass Befunde von Patienten, von denen mehrere Spektren vorlagen auch mehrfach eingeflossen sind.

3.6 Erstellung der Diagnosekategorien

Als Grundlage für die Erstellung der Diagnosekategorien wurde die Stoffwechselkarte der Universität Stanford (s. entsprechender Link unter Verweise im Appendix) verwendet.

Basierend auf diesen Überlegungen wurden die in Tab. 4 aufgeführten Kategorien für die Einteilung der vorliegenden Befunde und Diagnosen gewählt. Viele zu diesen Kategorien zusammengefassten Erkrankungen können bei genauerer Betrachtung Unterschiede in den resultierenden Stoffwechsellagen der Zellen auslösen, allerdings mussten aufgrund der mangelnden Datenlage auch pragmatische Überlegungen getroffen werden.

Kategorie 1: Erkrankungen des Stoffwechsels der Mono-, Oligo- und Polysaccharide, der Glykopeptide und der Aminoglykoside	Kategorie 7: Erkrankungen mit Veränderungen von Signalkaskaden, Proteinfaltung und -modifikation; Strukturprotein-Defekte und Proteinaggregation
Kategorie 2: Erkrankungen des Stoffwechsels der verzweigtkettigen Aminosäuren	Kategorie 8: Komplexe genetische Störungen und epigenetische Funktionsstörungen
Kategorie 3: Erkrankungen des Stoffwechsels der aromatischen Aminosäuren	Kategorie 9: Ätiologisch ungeklärte Erkrankungen
Kategorie 4: Erkrankungen des Stoffwechsels der schwefelhaltigen und einfache Aminosäuren	Kategorie 10: Entzündliche Erkrankungen (autoimmun und infektiös)
Kategorie 5: Störungen des Zitratzyklus, der Atmungskette, des mitochondrialen Stoffwechsels und allgemein hypoxisch-ischämische Erkrankungen	Kategorie 11: Neo- und Dysplasien
Kategorie 6: Störungen des Sphingolipid- und Fettsäure-Stoffwechsels, Myelinisierungsstörungen	Kategorie 12: Sonstige Erkrankungen

Tab. 4 Die für die Gruppierung von Befunden gewählten Kategorien.

Neo- und Dysplasien weisen durch die intrinsisch vielfältig durch Mutationen veränderte Stoffwechsellage eine immense Variabilität ihres Stoffwechselprofils auf. Ihre genaue Einteilung ist Gegenstand eines großen Forschungskorpus und würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

Entzündliche Erkrankungen können je nach Ätiologie ebenfalls deutlich unterschiedliche Stoffwechsellagen aufweisen. Aufgrund der immensen Vielfalt in diesem Bereich wurde hier ebenfalls auf eine genauere Einteilung verzichtet.

Diagnosen und Befunde, über die pathophysiologisch gar keine Aussagen gemacht werden konnten erhielten eine eigene Kategorie („Ätiologisch ungeklärte Erkrankungen“). Diagnosen, bei denen pathophysiologische Zusammenhänge zwar bekannt waren, die aufgrund ihrer geringen Anzahl und fehlender Zuordnung bestehender Kategorien jedoch keiner anderen Kategorie zugeordnet werden konnten, wurden der Kategorie „Sonstige Erkrankungen“ zugeordnet.

3.7 Zuordnung der Befunde zu den erstellten Diagnosekategorien

Tab. 5 zeigt die Zuordnung der vorliegenden Patientenbefunde zu den einzelnen Diagnosekategorien.

Kategorie 1	Mannosidose, Angeborene Glykosylierungsstörung, Adult polyglucosan body disease
Kategorie 2	Glutarazidurie
Kategorie 3	Pterin-Stoffwechselstörung, HPDL-Mutation
Kategorie 4	X-chromosomaler Kreatintransportermangel, SUOX-Mutation
Kategorie 5	Kearns-Sayre-Syndrom, PDHA1-Mutation, Thiamin-Transporter-Defekt, Leigh-Syndrom, mitochondrial neurogastrointestinale Enzephalopathie, POLG1-Mutation, autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), CARASIL-Leukenzephalopathie, Mutation des Kollagen-IV-Gens, Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LSBL), Hypoxisch-ischämischer Hirnschaden, Mitochondriale Enzephalomyopathie-Laktatazidose-schlaganfallähnliche Episoden (MELAS), POLG-1-Mutation, ZNS-Vaskulitis, mitochondriales Depletionssyndrom, Mitochondriopathie
Kategorie 6	X-chromosomale Adrenoleukodystrophie, Metachromatische Leukodystrophie, unklare Myelinisierungsstörung, ECHS1-Mutation, Pelizaeus-Merzbacher-Syndrom, SERAC1-Mutation, Morbus Canavan, zerebrotendinomatöse Xanthomatose, Vanishing White Matter Disease, Morbus Krabbe, unklare Myelinisierungsstörung, Demyelinisierende Polyneuropathie, peroxismale Erkrankung, metabolische Leukenzephalopathie, GM1-Gangliosidose, toxische Leukenzephalopathie
Kategorie 7	WDR45-BPAN, Morbus Alexander, Louis-Bar-Syndrom, West-Syndrom, CSF1R-Mutation, MD8-Mutation, Chorea-Akanthozytose, CEDNIK-Syndrom, Megalenzephalie-Syndrom (AKT3-Mutation), Neurofibromatose Typ I, Neurofibromatose Typ 2, genetischer Ionenkanaldefekt, BRAF-assoziierte RASopathie i. S. eines Noonan-Syndroms, EEF1A2-Mutation, pontine Myelinolyse, EIEE13, Tuberöse Sklerose, Parkinson-Syndrom, Hereditäre Spastische Spinalparalyse (HSP), Hereditäre diffuse Leukenzephalopathie mit axonalen Sphäroiden

Kategorie 8	Wolf-Hirschhorn-Syndrom, Wiedemann-Steiner-Syndrom, 1p36.3-Deletion, POLR3A-Variante (homozygot), SHOX-Mutation, ASXL1-Gen-Mutation (Bohring-Opitz-Syndrom), Fragiles-X-Syndrom, 2q23.1-Deletionssyndrom, ZEB2-Mutation unklarer Signifikanz, Rett-Syndrom, Trisomie 21, Trisomie 22, komplexe Chromosomenaberrationen
Kategorie 9	Lennox-Gastaut-Syndrom, ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörungen, Morphologische Entwicklungsstörungen, unklare extrapyramidale Bewegungsstörung, unklare Epilepsie, unklare Raumforderung, unklare okulopharyngeale Muskeldystrophie, ätiologisch unklare psychische Symptome
Kategorie 10	Multiple Sklerose, progressive multifokale Leukenzephalopathie, Sarkoidose, aseptische Enzephalitis, ADEM, klinisch isoliertes Syndrom, Infektiöse Enzephalitis, Cerebellitis, Toxoplasmose
Kategorie 11	Glioblastom, Astrozytom, Ependymom, Urothel-Karzinom-Metastase, Melanom-Metastase, Gliosarkom, Hamartom, Kolonkarzinom-Metastasen, Zervixkarzinom-Metastase, Lungenkarzinom-Metastase, Mammakarzinom-Metastasen, NET-Metastase, Oligodendrogliom, akute myeloische Leukämie, Lymphom, kortikale Dysplasie, unreifes Teratom, Meningeom, Gliomatosis cerebri, CUP-Metastase, Hirnstammganglion, Diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG), kapilläres Hämangioblastom, Unklare nichtraumfordernde Läsion, Gangliogliom, Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor (DNET), Neurinom, unklare kortikale Atrophie
Kategorie 12	Morbus Wilson, Mittelohrerguss, Harderoporphyrie, Störung der Liquorzirkulation, Pseudotumor cerebri

Tab. 5 Zuordnung der Befunde zu den einzelnen Diagnosekategorien

Die Verteilung der Befunde über die Diagnosekategorien erfolgte wie im vorherigen Abschnitt erläutert nach Kriterien der Stoffwechseleränderungen bei den vorliegenden Erkrankungen.

Dabei unterschieden sich die Kategorien in der Zahl der zugeordneten Befunde sehr stark (im Extremfall nur ein Befund in der Kategorie 2 und 20 Befunde in der Kategorie 7).

Insbesondere fanden sich vergleichsweise viele Befunde für die Kategorien 7, 8 und 9, deren Definition eine schwer zu vorhersagende Stoffwechsellage mit potentiell großer Heterogenität suggeriert.

Nichtsdestotrotz wurde versucht, potentielle Gemeinsamkeiten innerhalb dieser Kategorien zu finden.

3.8 Vergleichende, exemplarische Betrachtung von Spektren von Patienten mit identischen Befunden

3.8.1 Altersgruppen und Referenzspektren

Im Folgenden wurden die Spektren von Patienten mit Diagnosen, die besonders häufig vorkommen, zusammen mit einem entsprechenden Referenzspektrum überlagert und gruppiert nach Alter und Voxelposition (Basalganglien (BG) und Marklager (ML)) dargestellt.

Die Intervalle für die Altersgruppen wurden basierend auf der Arbeit von Blüml et al.⁹ erstellt und sind in Tab. 6 mit einer Altersgruppen-Nummer aufgeführt, mit der im Sinne der Einfachheit Bezug genommen wird.

Die für die unterschiedlichen Altersgruppen ausgewählten Referenzspektren, sowie das Alter, die Diagnose und die Voxelposition der jeweiligen Patienten sind in Tab. 7 und Tab. 8 dargestellt. Für Spektren unterschiedlicher Feldstärke, die mit PRESS-Sequenzen mit derselben Echozeit akquiriert wurden, wurden für gleiche Voxelpositionen und Alterskategorien dieselben Referenzspektren verwendet.

Man beachte zudem, dass zuverlässige Aussagen zu den ml- und Glx-Peaks nur für kurze Echozeiten gemacht werden können.

Es wurden Referenzspektren von Patienten gewählt, deren Diagnose am wenigsten wahrscheinlich vermuten ließ, dass sie pathologisch verändert waren. Dies wurde zudem rein visuell bewertet, indem diese überlagert mit allen Spektren der entsprechenden Alterskategorie betrachtet wurden.

Für die vergleichende Betrachtung wurden die Befunde gewählt, für die mindestens 10 Spektren in den Datensätzen niedriger Feldstärke (1,5T) vorlagen. Aufgrund der geringeren Anzahl vorliegender Spektren und einer größeren Heterogenität der Befunde wurde sich für die Spektren, die mit der Feldstärke 3T akquiriert wurden, auf die Diagnose der Hereditäten Spastischen Paraplegie (HSP) beschränkt.

Die Farbe, mit der die einzelnen Spektren dargestellt wurden, wurden zudem einem Farbgradienten entnommen. Die Stelle in dem Farbgradienten, aus dem die Farbe entnommen wurde, war abhängig von der Position des Patientenalters im entsprechenden Altersintervall.

Die Altersverteilung aller Patienten einer Voxelposition wurde zudem jeweils für jeder der aufgeführten Diagnose in einem Histogramm dargestellt. In jedem Histogramm findet sich zudem ein Fehlerbalken mit Durchschnitt und Standardabweichung der Patientenalter. Dadurch sollten mögliche Alterseffekte der entsprechenden Beobachtungen aufgezeigt werden.

Korrespondierender Altersintervall	Altersgruppen-Nummer
von Geburt bis einschließlich 3 Monate	1
von 3 Monate bis einschließlich 2 Jahre	2
von 2 Jahre bis einschließlich 12 Jahre	3
von 12 Jahre bis einschließlich 60 Jahre	4
über 60 Jahre	5

Tab. 6 Altersgruppen-Einteilung für die Spektren nach Ergebnissen von Blüml et al.⁹

Voxelposition	ID	Altersgruppe	Patienten-ID	Befund	Alter		
					Jahre	Monate	Tage
Basalganglien	32	2	23	A	0	10	1
	194	3	150	A	11	3	1
	425	4	318	A	18	7	7
	196	5	152	B	67	0	11
Marklager	6	2	5	C	1	2	22
	193	3	150	A	11	3	1
	426	4	318	A	18	7	7
	177	5	138	A	80	11	4

Tab. 7: Referenzspektren für die Darstellung von Spektren mit einer Echozeit von 135ms. Gezeigt werden das Alter und der Befund des korrespondierenden Patienten, die Voxelposition sowie die Alterskategorie, für die das Referenzspektrum verwendet wurde. Verwendet wurden die Spektren von Patienten mit den Befunden „*ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörung*“ (A), „*unklare extrapyramidale Bewegungsstörung*“ (B) und „*unklare nichtraumfordernde Läsion*“ (C).

Voxelposition	ID	Altersgruppe	Patienten-ID	Befund	Alter		
					Jahre	Monate	Tage
Basalganglien	32	2	23	A	0	10	1
	344	3	275	A	5	5	4
	84	4	65	A	36	6	19
	187	5	152	B	67	0	11
Marklager	61	2	46	A	0	6	22
	345	3	275	A	5	5	4
	95	4	74	D	56	1	7
	170	5	138	A	80	11	4

Tab. 8 Referenzspektren für die Darstellung von Spektren mit einer Echozeit von 30ms. Gezeigt werden das Alter und der Befund des korrespondierenden Patienten, die Voxelposition sowie die Alterskategorie, für die das Referenzspektrum verwendet wurde. Verwendet wurden die Spektren von Patienten mit den Befunden „*ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörung*“ (A), „*unklare extrapyramidale Bewegungsstörung*“ (B) und „*unklare Myelinisierungsstörung*“ (D).

3.8.1.1 Betrachtung und Darstellung der Referenzspektren

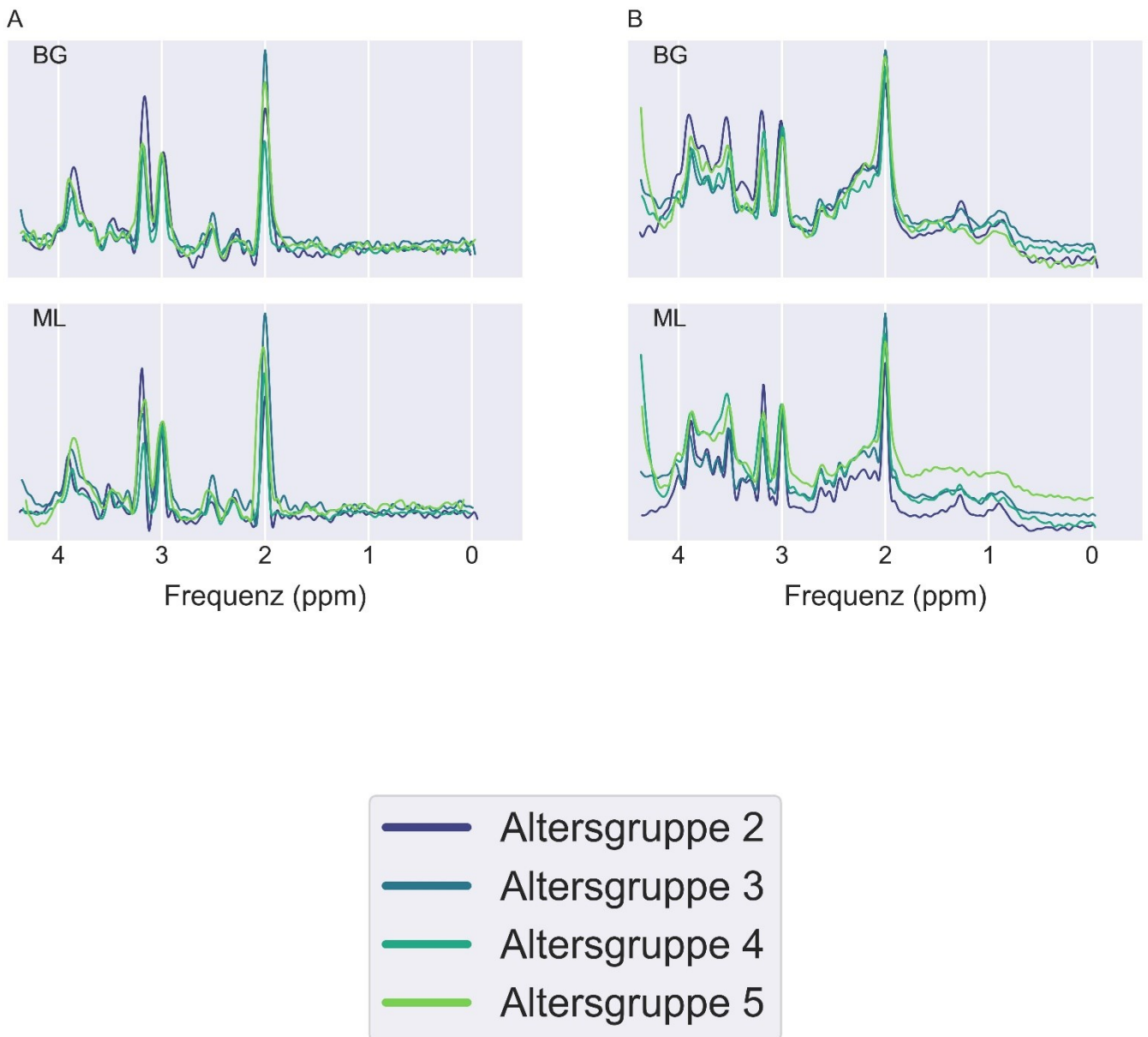


Abb. 7 Verwendete Referenzspektren für die Echozeiten 135ms (A) und 30ms (B)

Abb. 7 stellt die Referenzspektren Spektren mit jeweils langen und kurzen Echozeiten für beide Voxelpositionen dar. Die Farbwahl für die Spektren erfolgte in Abhängigkeit der zugehörigen Altersgruppe.

Für beide Echozeiten besitzen die Referenzspektren der Altersgruppe 2 (3 Monate bis 2 Jahre) im Marklager den niedrigsten NAA-Peak und höchsten Cho-Peak. Auch für die Basalganglien besitzt die Altersgruppe 2 die höchste Ausprägung des Cho-Peaks. Darüber hinaus lassen sich keine zuverlässigen Aussagen mehr über die Entwicklung dieser Peaks zwischen den Altersgruppen machen.

Für die Spektren kurzer Echozeit im Marklager besitzen die beiden Altersgruppen mit dem höchsten Patientenalter die jeweils höchsten ml- und Glx-Peaks.

3.8.2 Betrachtung der überlagerten Einzelspektren der häufigsten Befunde

In Abb. 8 bis Abb. 21 werden die Spektren der wie im vorherigen Teil ausgewählten Befunde dargestellt und im Folgenden beschrieben. Die dafür ausgewählten Befunde bzw. Diagnosen sind die „ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörung“, die „unklare Myelinisierungsstörung“, die Metachromatische Leukodystrophie, die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie, die „Morphologische Entwicklungsstörung“, das Glioblastom, die „ZNS-Vaskulitis“ und die Hereditäre Spastische Spinalparalyse (HSP).

3.8.2.1 Ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörung

Von Spektren dieser Gruppe war am ehesten davon auszugehen, dass sie den physiologischen Spektren in Metabolitenkonzentrationen und in Bezug darauf deren Altersentwicklung entsprechen.

Der Cho-Peak der Spektren beider Echozeiten zeigt eine altersabhängige Abnahme, die am stärksten in der Altersgruppe 2 und für die Spektren im Marklager zu sehen ist (Abb. 8 bis Abb. 9).

Der NAA-Peak der Spektren beider Echozeiten zeigte eine entgegengesetzte Altersentwicklung (altersabhängige Zunahme), die jedoch weniger deutlich ausgeprägt scheint und am deutlichsten in der Altersgruppe 2 für eine kurze Echozeit im Marklager zu sehen ist.

Der Glx-Peak und der ml-Peak zeigen ebenfalls eine altersabhängige Zunahme, die jedoch am Besten bei den Spektren für die kurze Echozeit in den Basalganglien zu beobachten ist und sich am deutlichsten in der Altersgruppe 2 zeigt.

Unter den Spektren mit diesem Befund zeigen sich zudem einige mit aus dem Muster fallenden Auffälligkeiten: In der Altersgruppe 2 der Spektren mit kurzer Echozeit und Voxelposition im Marklager findet sich ein Spektrum mit einem Laktat-Peak. Für die lange Echozeit finden sich im Bereich eines Chemical Shift von etwa 1,5 ppm zwei Spektren mit negativen Peaks.

Die Altersgruppe 3 weist für die lange Echozeit und eine Voxelposition im Marklager ein verzerrtes Spektrum mit Baseline-Verschiebung im Bereich eines Chemical Shifts von etwa 1-2 ppm auf.

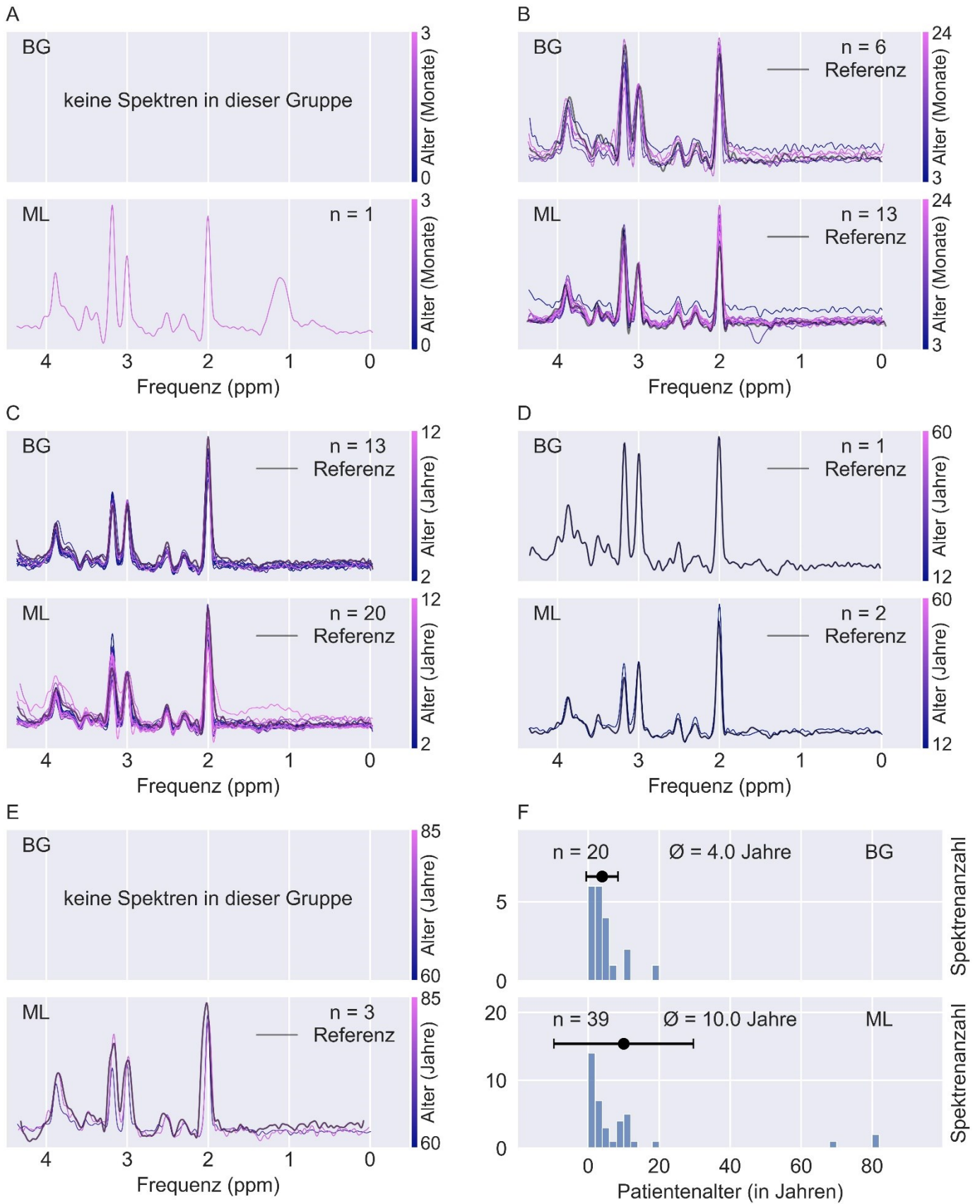


Abb. 8 Spektren mit Feldstärke 1,5T und Echozeit 135ms von Patienten mit dem Befund „Ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörungen“ in der Altersgruppe 1 (A), Altersgruppe 2 (B), Altersgruppe 3 (C), Altersgruppe 4 (D) und Altersgruppe 5

(E); Ebenfalls abgebildet ist ein Histogramm für das Patientenalter der Spektren in beiden Voxelpositionen (F).

3.8.2.2 unklare Myelinisierungsstörung

Insgesamt scheint der Cho-Peak für beide Echozeiten und Voxelpositionen sowie die meisten Altersgruppen eine starke altersunabhängige Variabilität innerhalb der Altersgruppen zu besitzen (Abb. 10 bis Abb. 11). Die Ausnahme bilden Spektren der Altersgruppe 2 mit einer Echozeit von 135ms und einer Voxelposition in den Basalganglien, bei denen eine qualitativ physiologische aber quantitativ auffällige starke altersabhängige Abnahme des Cho-Peaks zu beobachten ist.

Spektren dieser Gruppe weisen zudem eine große altersunabhängige Variabilität des NAA-Peaks für eine Echozeit von 135ms mit Voxelposition in den Basalganglien für die Altersgruppe 2 auf. In den Altersgruppen 3 und 4 hingegen scheinen die NAA-Peaks der Spektren absolut erniedrigt, mit wenig erkennbarer Altersentwicklung innerhalb des Altersintervalls dieser Altersgruppen.

Die ml-Peaks der Spektren (für beide Echozeiten) aus den Basalganglien scheinen häufig erniedrigt zu sein, während solche aus dem Marklager tendenziell erhöht sind. Zudem scheint eine altersunabhängige Variabilität recht häufig vertreten zu sein.

Der Glx-Peak für die kurze Echozeit scheint häufig erniedrigt zu sein und eine große altersunabhängige Variabilität aufzuweisen.

Einige Spektren der Spektren mit Voxelposition im Marklager in der Altersgruppe 2 scheinen zudem Laktat-Peaks aufzuweisen.

Die den Spektren zugehörigen Patienten sind für beide Echozeiten und Voxelpositionen mit wenigen Ausnahmen sehr jung und das Alter weist eine sehr geringe Verteilungsbreite auf.

3.8.2.3 Metachromatische Leukodystrophie

Aufgrund der Datenlage werden für diese Diagnose nur Spektren mit Voxelposition im Marklager betrachtet.

Spektren dieser Gruppe besitzen für beide Echozeiten altersabhängig abnehmende, jedoch im Vergleich zur Referenz stark erhöhte Cho-Peaks. Besonders deutlich zeigt sich dies in den Altersgruppen 3 und 4 (Abb. 12 bis Abb. 13).

Spektren der langen Echozeit zeigen für die Altersgruppe 3 zudem stark erniedrigte NAA-Peaks, die mit dem Alter sogar eine Abnahme aufweisen.

Für die Altersgruppen 2 und 3 besitzen alle Spektren mit kurzer Echozeit einen erhöhten ml-Peak. Das Spektrum der Altersgruppe 2 besitzt zudem einen Laktat-Peak.

Das Alter der den Spektren zugehörigen Patienten weist für beide Echozeiten und Voxelpositionen einen deutlich höheren Durchschnitt und eine deutlich höhere Verteilungsbreite als bei den Spektren der vorangegangenen Befunde auf.

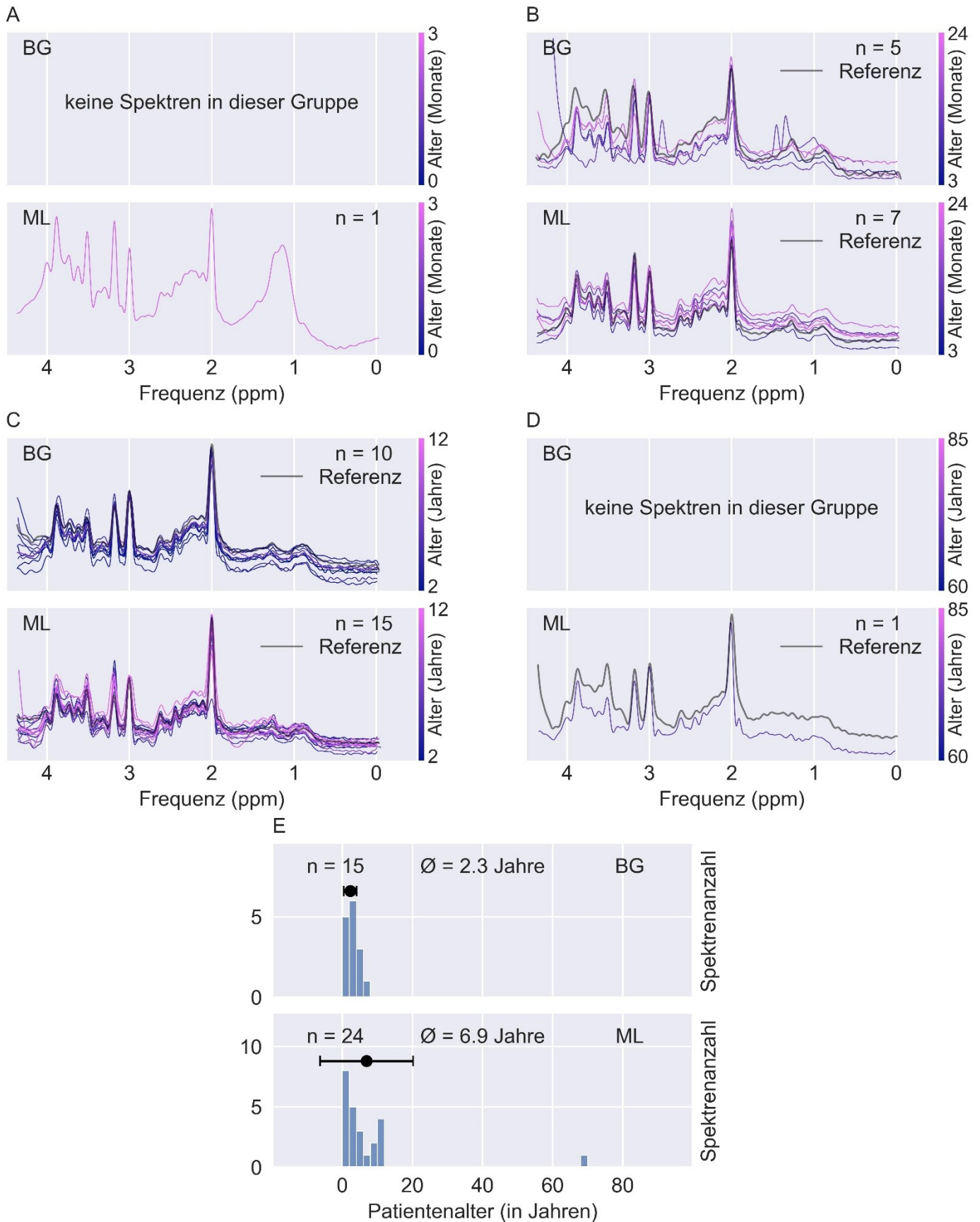


Abb. 9 Spektren mit Feldstärke 1,5T und Echozeit 30ms von Patienten mit dem Befund „Ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörungen“ in der Altersgruppe 1 (A), Altersgruppe 2 (B), Altersgruppe 3 (C), Altersgruppe 4 (D) und Altersgruppe 5

(E); Ebenfalls abgebildet ist ein Histogramm für das Patientenalter der Spektren in beiden Voxelpositionen (F).

3.8.2.4 X-chromosomale Adrenoleukodystrophie

Aufgrund der Datenlage werden für diese Diagnose an dieser Stelle nur Spektren mit Voxelposition im Marklager betrachtet.

Spektren in dieser Gruppe weisen für den Cho-Peak (für beide Echozeiten) und den ml-Peak (sichtbar nur für eine kurze Echozeit) in der Altersgruppe 3 eine altersabhängige Zunahme auf (Abb. 14 bis Abb. 15).

Die NAA-Peaks hingegen scheinen für beide Altersgruppen mit steigendem Patientenalter abzunehmen.

Diese Entwicklungen scheinen in der jüngeren Altersgruppe deutlich stärker ausgeprägt zu sein.

Für beide Echozeiten zeigen sich in der Altersgruppe 3 Spektren mit Laktat-Peaks.

Das Alter der den Spektren zugehörigen Patienten weist für beide Echozeiten einen jungen Durchschnitt von etwa 14 Jahren auf. Die Altersverteilung ist dabei zwar nicht so dicht wie für den Befund „Ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörungen“, beschränkt sich jedoch sehr deutlich fast ausschließlich auf die zwei ersten Lebensjahrzehnte.

3.8.2.5 Morphologische Entwicklungsstörungen

Spektren der Altersgruppe 2 fallen bei einer kurzen Echozeit für die Voxelposition im Marklager durch erhöhte und in den Basalganglien durch erniedrigte Glx-Peaks und ml-Peaks auf (Abb. 16 bis Abb. 17).

Die Cho-Peaks sind für Spektren in der Altersgruppe 3 mit kurzer Echozeit und Voxelposition im Marklager erhöht.

Das Alter der den Spektren zugehörigen Patienten weist für beide Echozeiten und Voxelpositionen einen sehr jungen Durchschnitt von etwa 4,5 Jahren auf. Wie in der vorangegangenen Diagnose beschränkt sich die Altersverteilung jedoch sehr deutlich fast ausschließlich auf die zwei ersten Lebensjahrzehnte.

3.8.2.6 Glioblastom

Aufgrund der Datenlage wurden nur Spektren mit einer Echozeit von 135ms und einer Voxelposition im Marklager betrachtet.

Für die Altersgruppen 4 und 5 zeigen sich besonders häufig verzerrte Spektren. Häufig sind Laktat-Peaks und Lipidhügel sehr deutlich sicht- und abgrenzbar (Abb. 18 bis Abb. 19).

Die Cho-Peaks sind fast ausnahmslos stark erhöht und die NAA-Peaks stark erniedrigt.

Zudem sind häufig zusätzliche Peaks sichtbar (z.B. in der Altersgruppe 4 bei einem Chemical Shift von etwa 3,5 ppm).

Die den Spektren zugehörigen Patienten besitzen ein Durchschnittsalter von etwa 66 Jahren und sind immer über 55 Jahre alt.

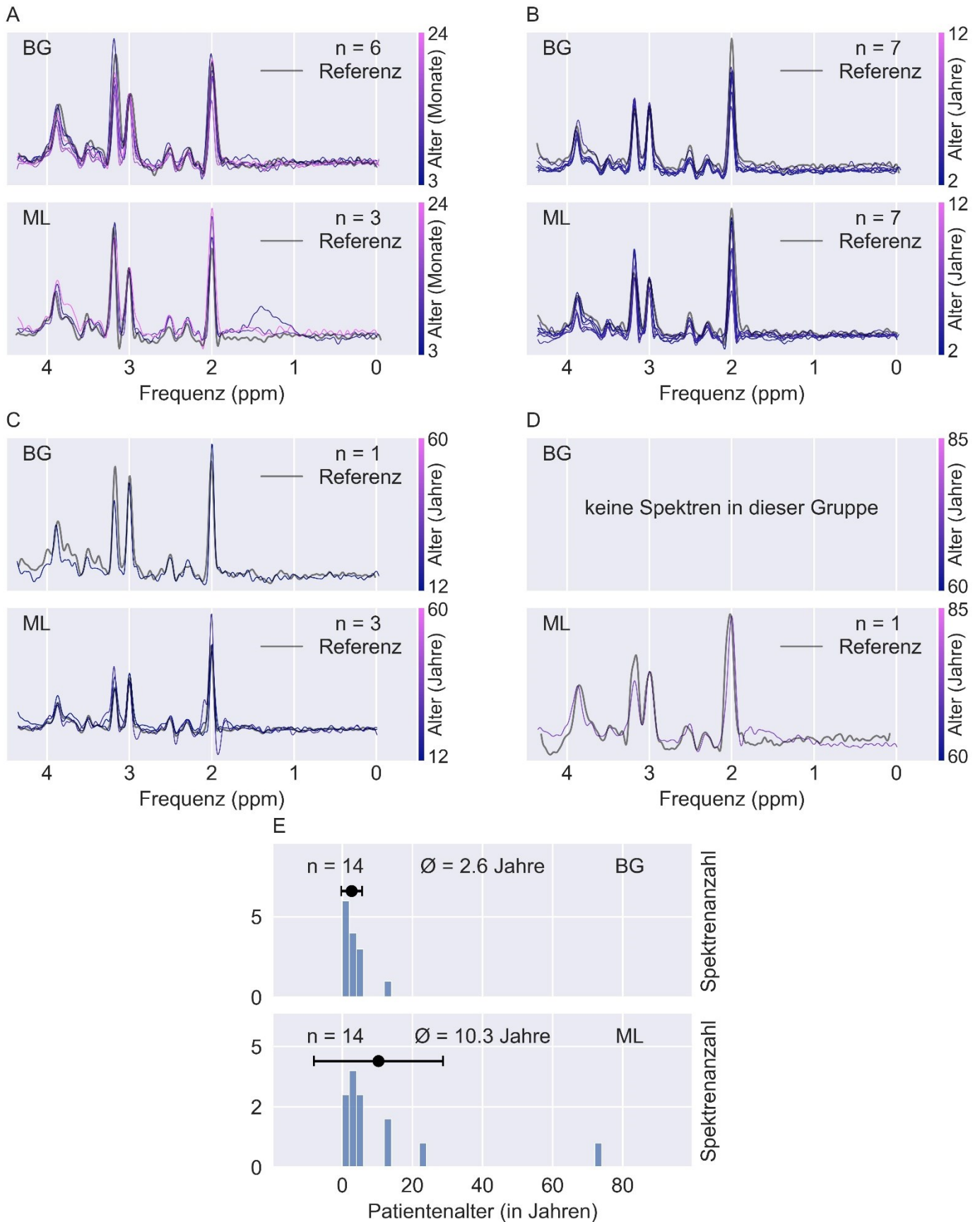


Abb. 10 Spektren mit Feldstärke 1,5T und Echozeit 135ms von Patienten mit dem Befund „unklare Myelinisierungsstörung“ in der Altersgruppe 2 (A), Altersgruppe 3

(B), Altersgruppe 4 (C) und Altersgruppe 5 (D); Ebenfalls abgebildet ist ein Histogramm für das Patientenalter der Spektren in beiden Voxelpositionen (E).

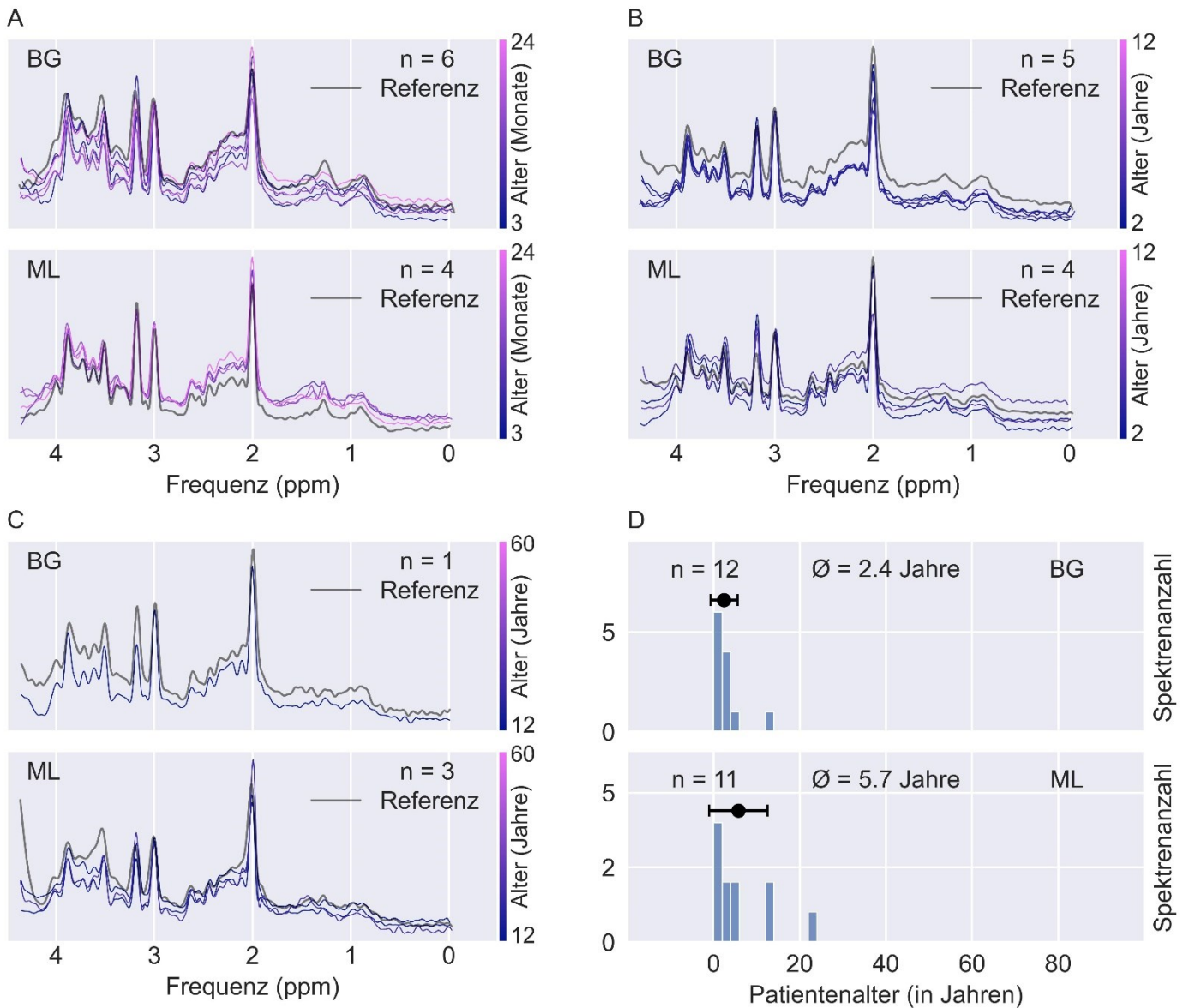


Abb. 11 Spektren mit Feldstärke 1,5T und Echozeit 30ms von Patienten mit dem Befund „unklare Myelinisierungsstörung“ in der Altersgruppe 2 (A), Altersgruppe 3 (B), Altersgruppe 4 (C) und Altersgruppe 5 (D); Ebenfalls abgebildet ist ein Histogramm für das Patientenalter der Spektren in beiden Voxelpositionen (E).

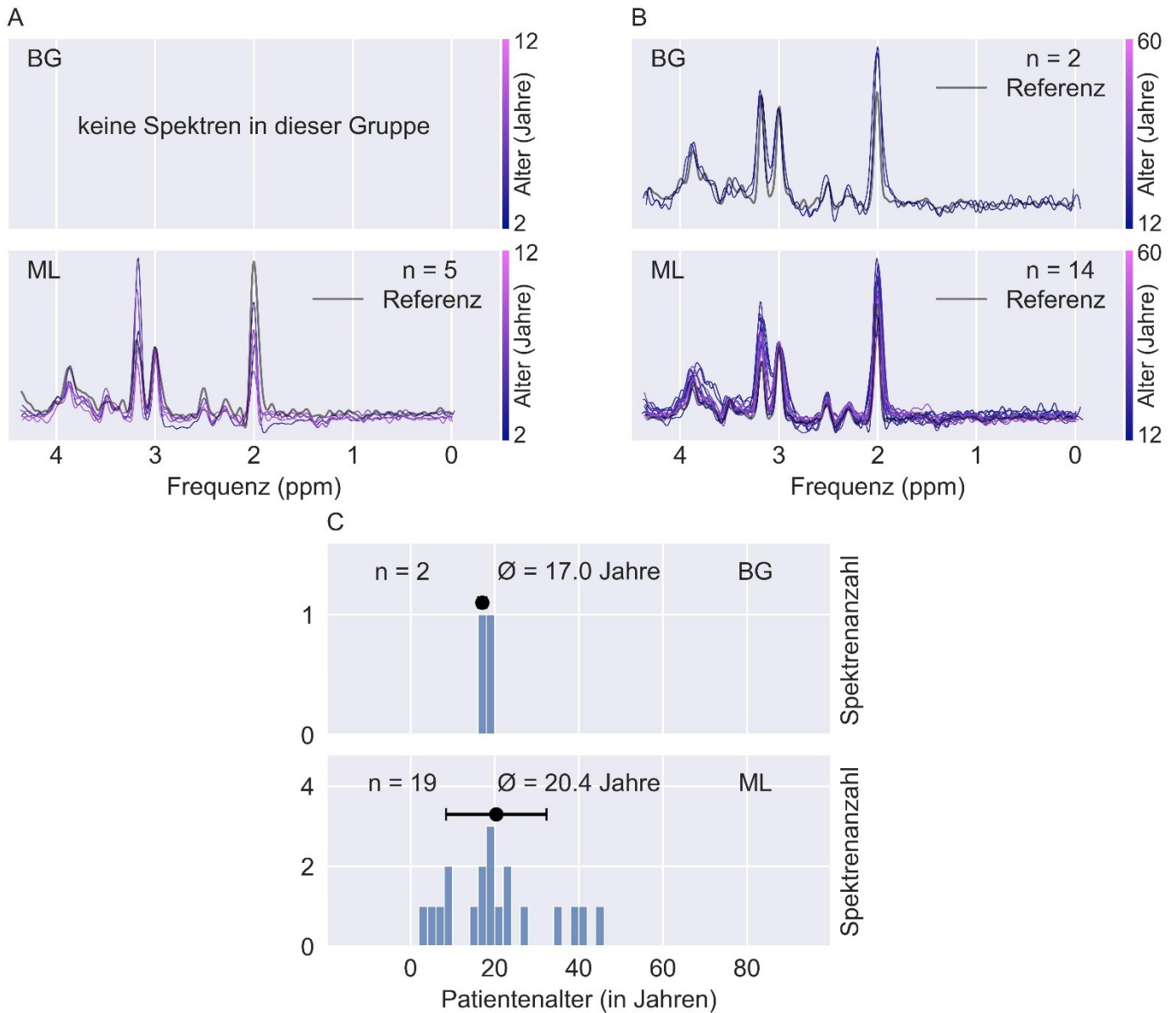


Abb. 12 Spektren mit Echozeit 135ms von Patienten mit dem Befund „Metachromatische Leukodystrophie“ in der Altersgruppe 3 (A) und Altersgruppe 4 (B); Ebenfalls abgebildet ist ein Histogramm für das Patientenalter der Spektren in beiden Voxelpositionen (C).

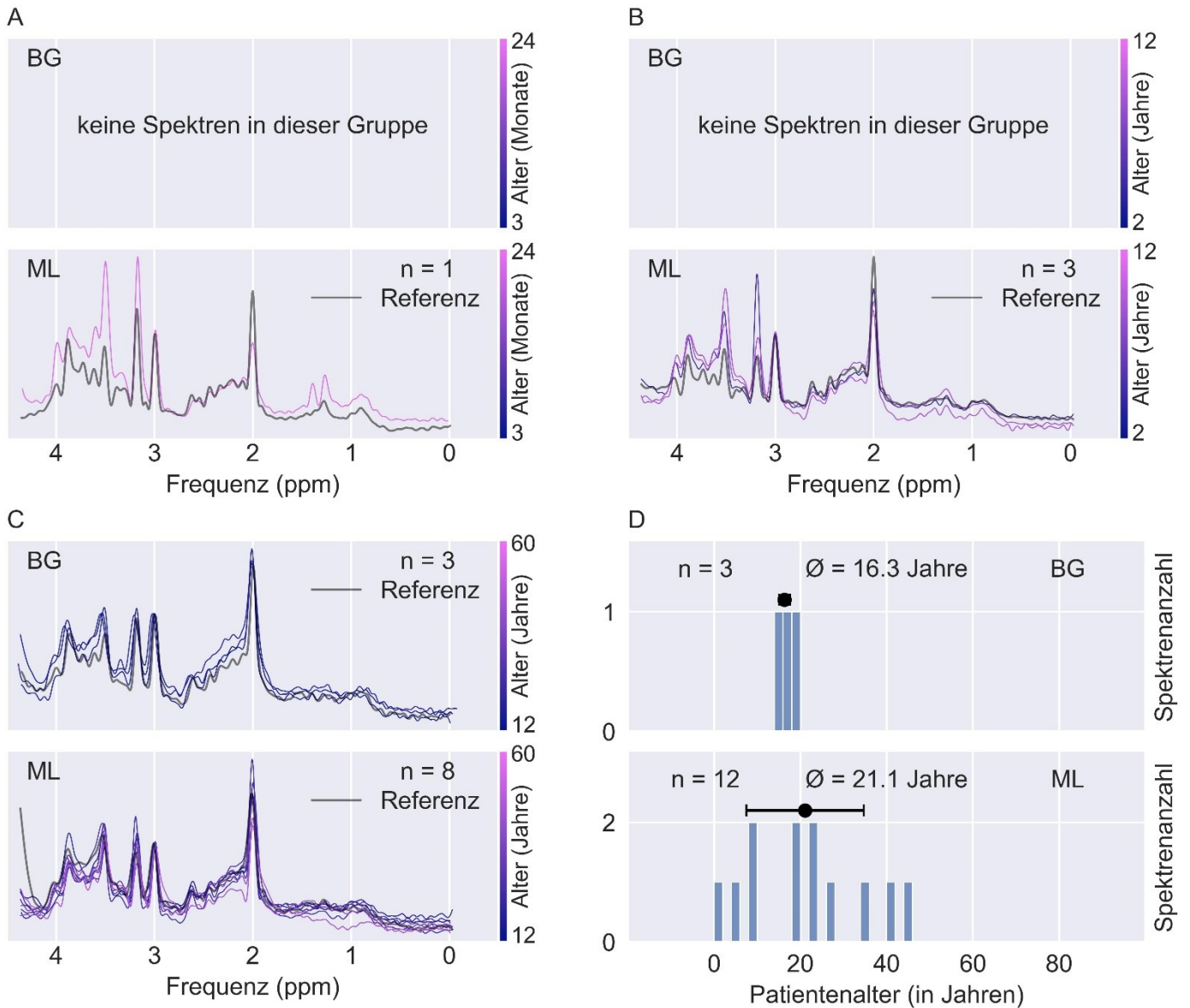


Abb. 13 Spektren mit Feldstärke 1,5T und Echozeit 30ms von Patienten mit dem Befund „Metachromatische Leukodystrophie“ in der Altersgruppe 2 (A), Altersgruppe 3 (B) und Altersgruppe 4 (C); Ebenfalls abgebildet ist ein Histogramm für das Patientenalter der Spektren in beiden Voxelpositionen (D).

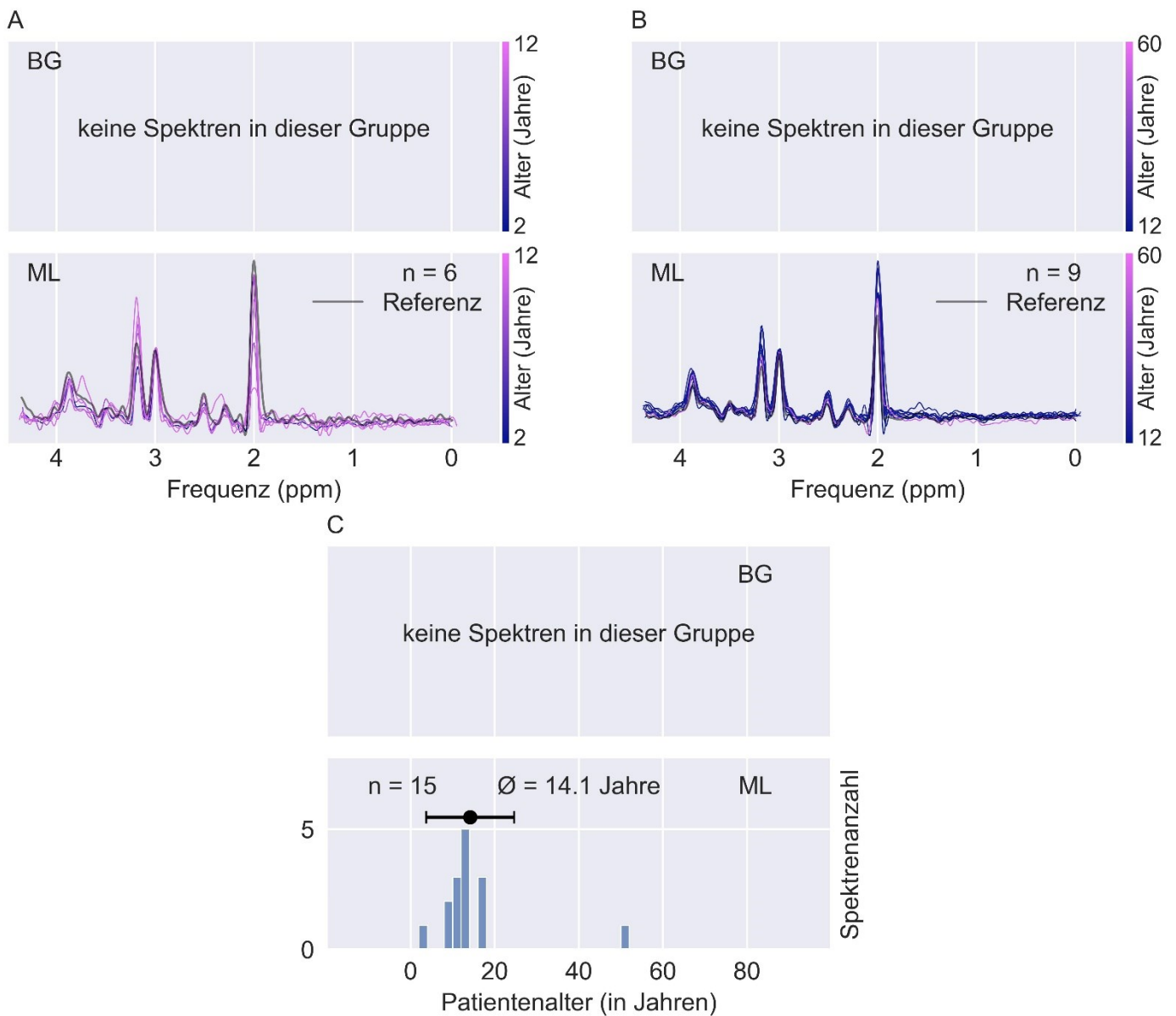


Abb. 14 Spektren mit Feldstärke 1,5T und Echozeit 135ms von Patienten mit dem Befund „X-chromosomale Adrenoleukodystrophie“ in der Altersgruppe 3 (A) und Altersgruppe 4 (B); Ebenfalls abgebildet ist ein Histogramm für das Patientenalter der Spektren in beiden Voxelpositionen (C).

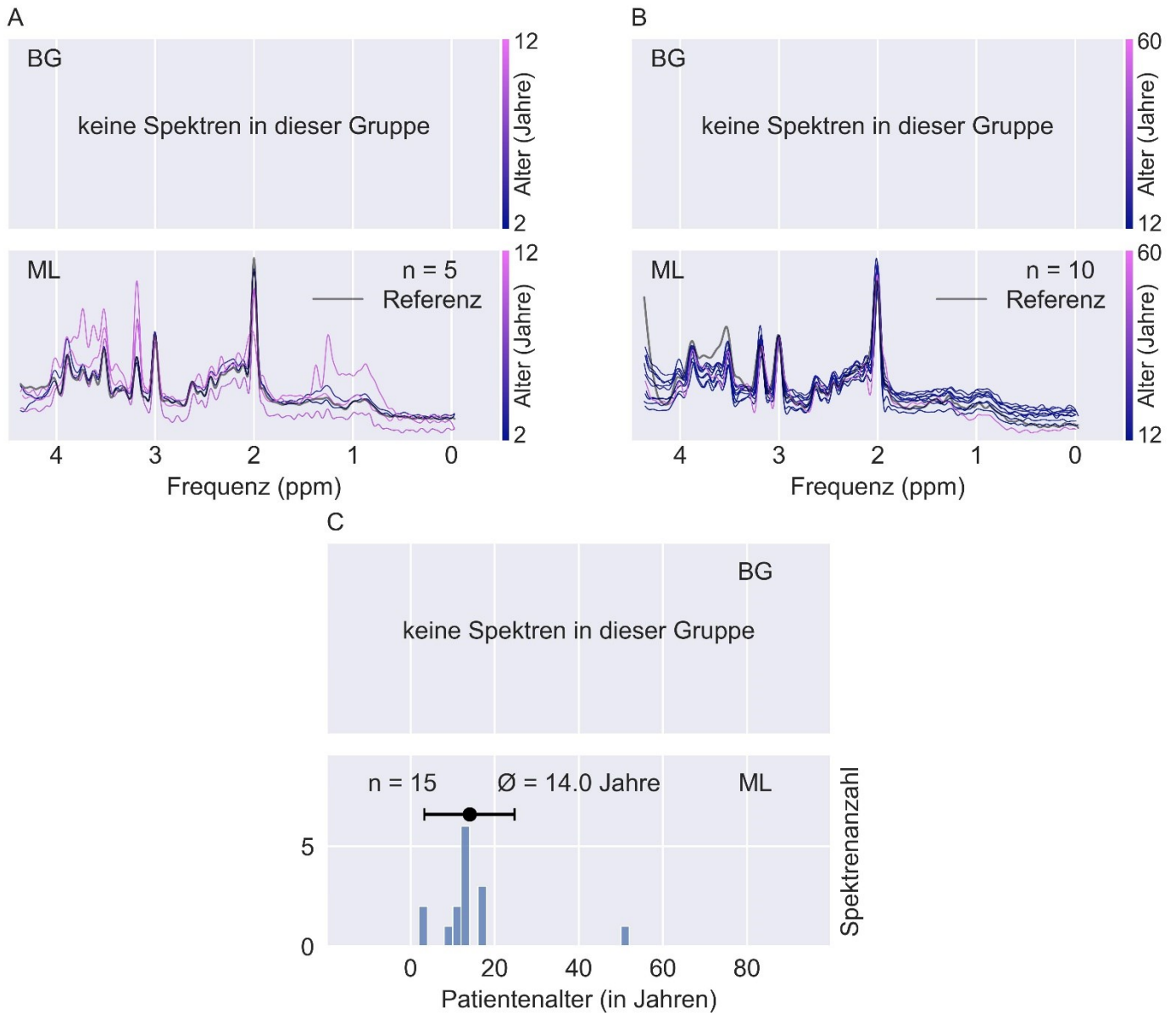


Abb. 15 Spektren mit Feldstärke 1,5T und Echozeit 30ms von Patienten mit dem Befund „X-chromosomale Adrenoleukodystrophie“ in der Altersgruppe 3 (A) und Altersgruppe 4 (B); Ebenfalls abgebildet ist ein Histogramm für das Patientenalter der Spektren in beiden Voxelpositionen (C).

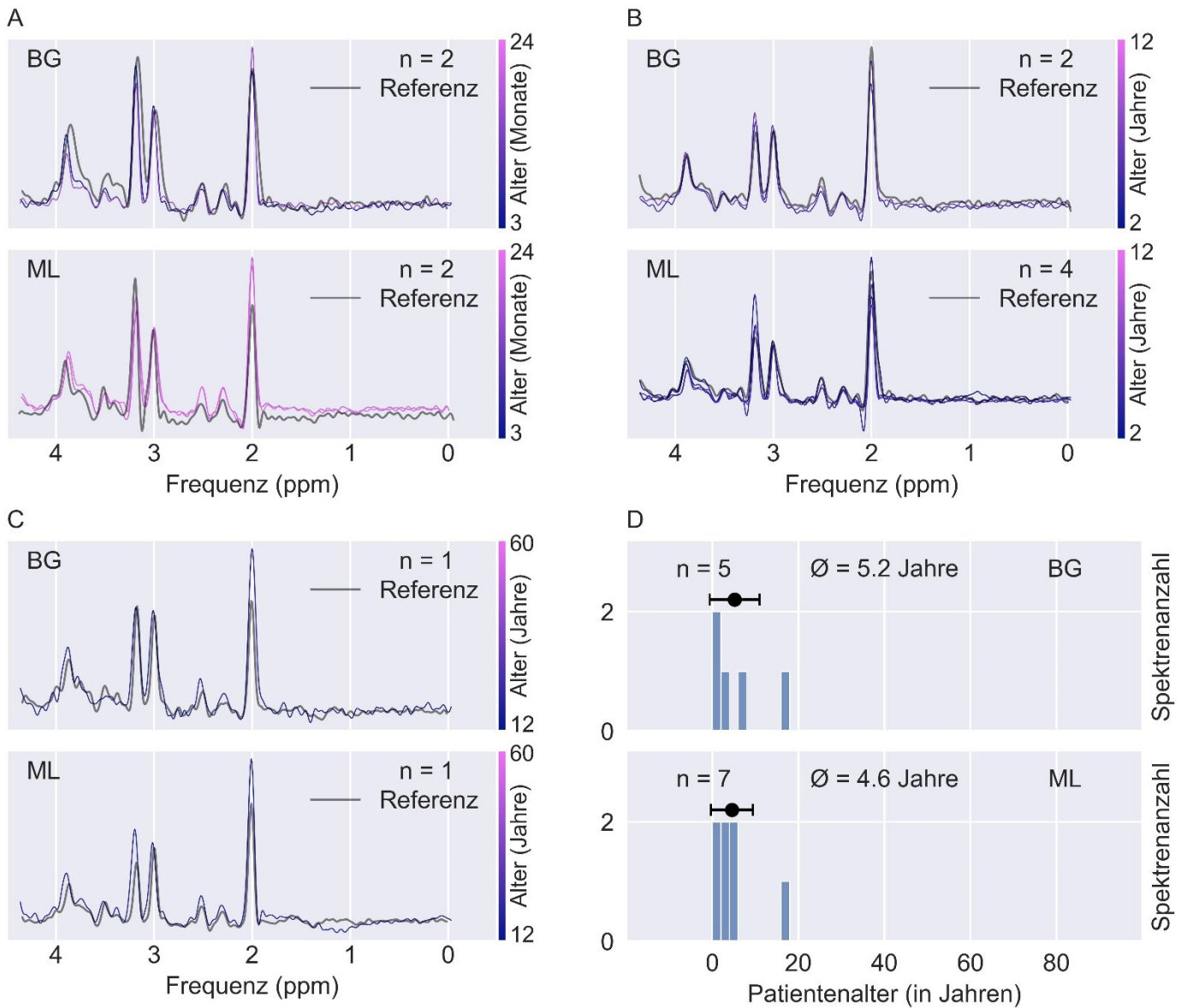


Abb. 16 Spektren mit Feldstärke 1,5T und Echozeit 135ms von Patienten mit dem Befund „Morphologische Entwicklungsstörung“ in der Altersgruppe 2 (A), Altersgruppe 3 (B) und Altersgruppe 4 (C); Ebenfalls abgebildet ist ein Histogramm für das Patientenalter der Spektren in beiden Voxelpositionen (D).

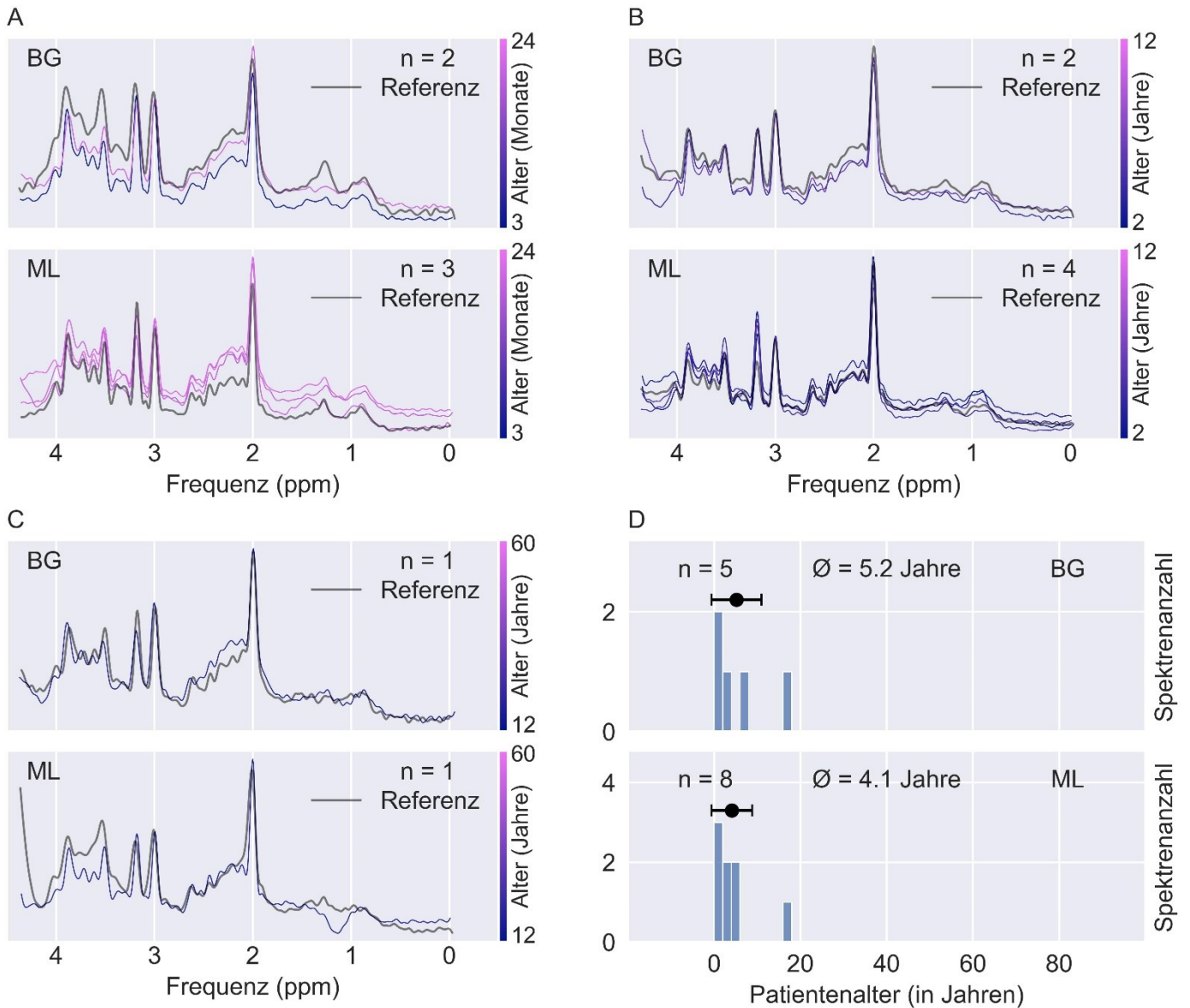


Abb. 17 Spektren mit Feldstärke 1,5T und Echozeit 30ms von Patienten mit dem Befund „Morphologische Entwicklungsstörung“ in der Altersgruppe 2 (A), Altersgruppe 3 (B) und Altersgruppe 4 (C); Ebenfalls abgebildet ist ein Histogramm für das Patientenalter der Spektren in beiden Voxelpositionen (D).

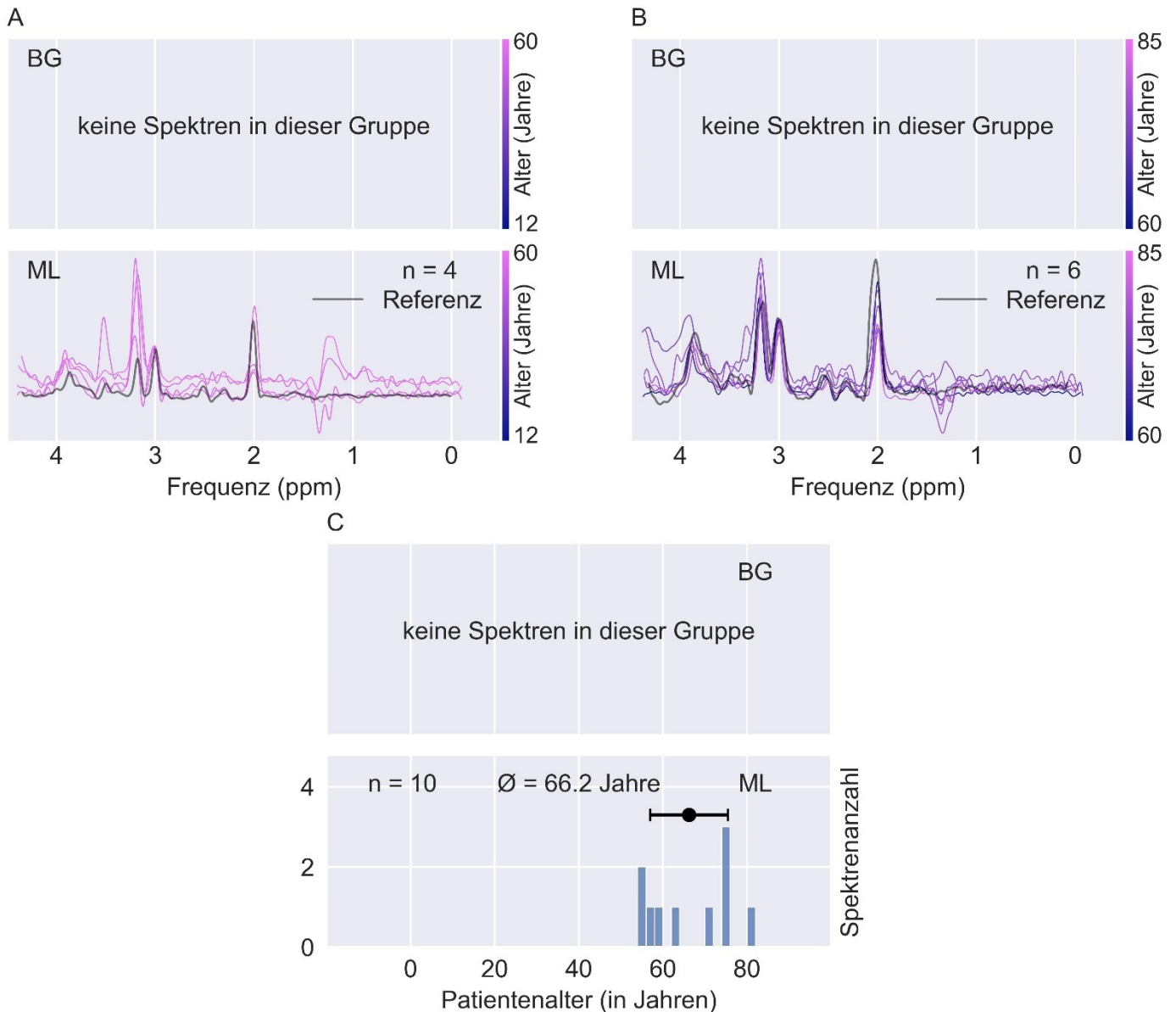


Abb. 18 Spektren mit Feldstärke 1,5T und Echozeit 135ms von Patienten mit dem Befund „Glioblastom“ in der Altersgruppe 4 (A) und Altersgruppe 5 (B); Ebenfalls abgebildet ist ein Histogramm für das Patientenalter der Spektren in beiden Voxelpositionen (C).

3.8.2.7 ZNS-Vaskulitis

Aufgrund der Datenlage wurden nur Spektren mit einer Echozeit von 135ms mit Voxelposition im Marklager betrachtet.

In den Altersgruppen 3 und 5 zeigen sich Spektren mit Laktat-Peaks. Bei allen Spektren finden sich häufig Frequenzverschiebungen.

Das Alter der den Spektren zugehörigen Patienten weist für beide Echozeiten und Voxelpositionen als Durchschnitt ein mittleres Lebensalter mit einer höheren Verteilungsbreite als bei den Spektren der vorangegangenen Befunde auf.

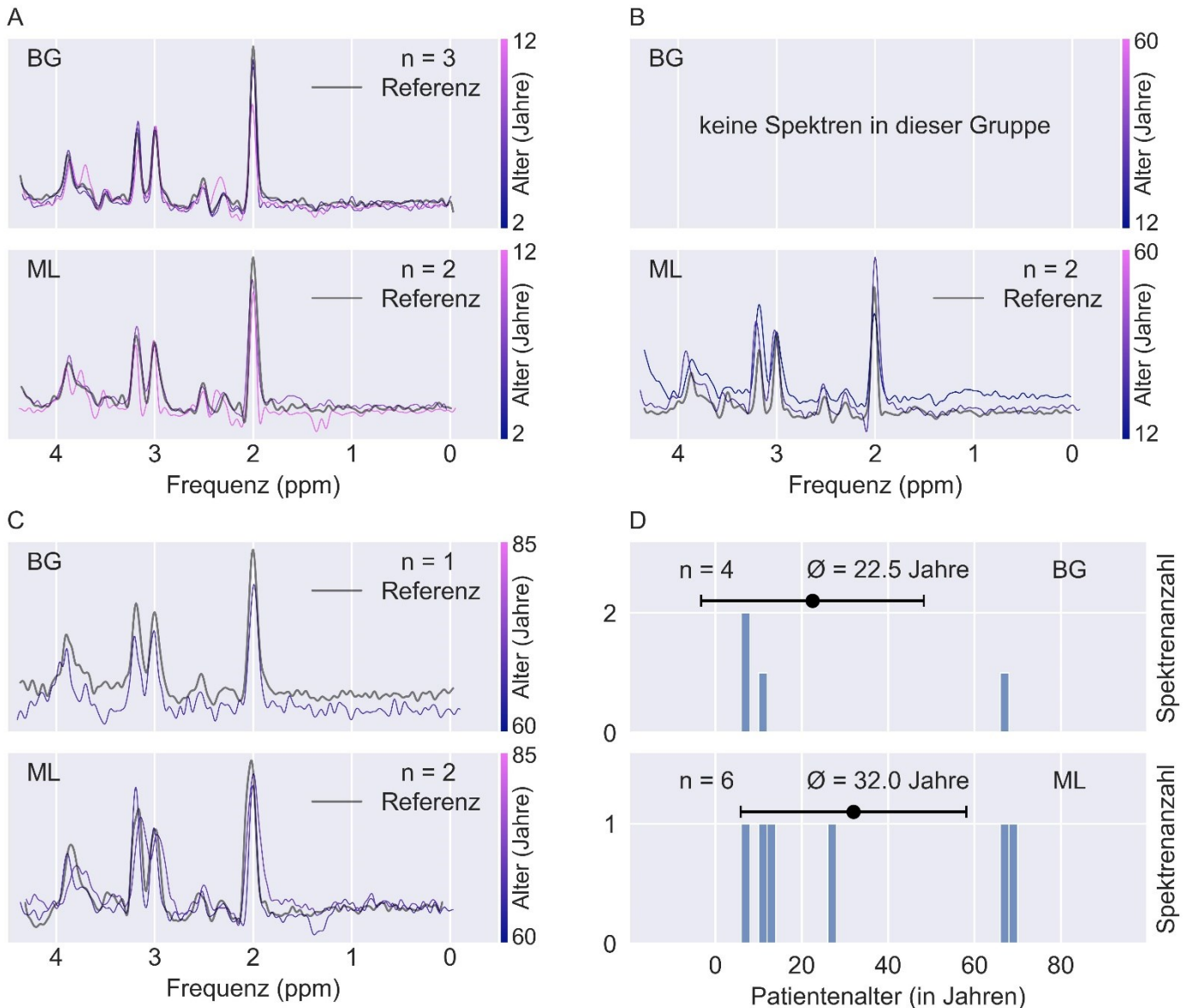


Abb. 19 Spektren mit Feldstärke 1,5T und Echozeit 135ms von Patienten mit dem Befund „ZNS-Vaskulitis“ in der Altersgruppe 3 (A), Altersgruppe 4 (B) und Altersgruppe 5 (C); Ebenfalls abgebildet ist ein Histogramm für das Patientenalter der Spektren in beiden Voxelpositionen (D).

3.8.2.8 Hereditäre Spastische Spinalparalyse (HSP)

Aufgrund der Datenlage wurden nur Spektren mit einer Voxelposition im Marklager betrachtet. Spektren der Altersgruppe 4 fallen mit einem starken altersabhängigen Abfall des NAA-Peaks auf (Abb. 20 bis Abb. 21). Zudem zeigen sich hier die Cho-Peaks häufig erhöht und die ml- und Glx-Peaks erniedrigt. Das Patientenalter besitzt eine große Streuung und einen Durchschnitt von etwa 40 Jahren.

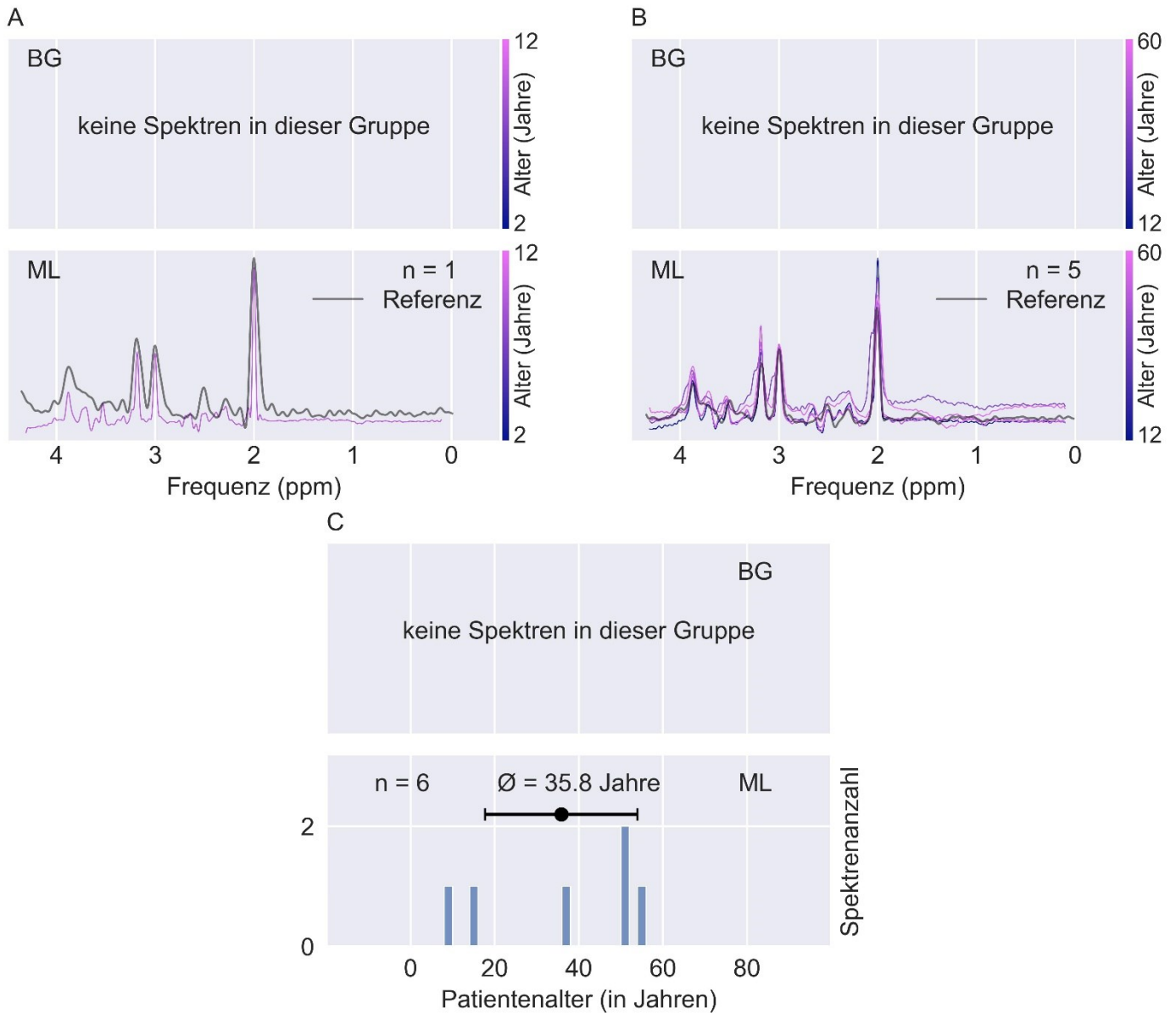


Abb. 20 Spektren mit Feldstärke 3T und Echozeit 135ms von Patienten mit dem Befund „Hereditäre Spastische Spinalparalyse“ in der Altersgruppe 3 (A) und Altersgruppe 4 (B); Ebenfalls abgebildet ist ein Histogramm für das Patientenalter der Spektren in beiden Voxelpositionen (C).

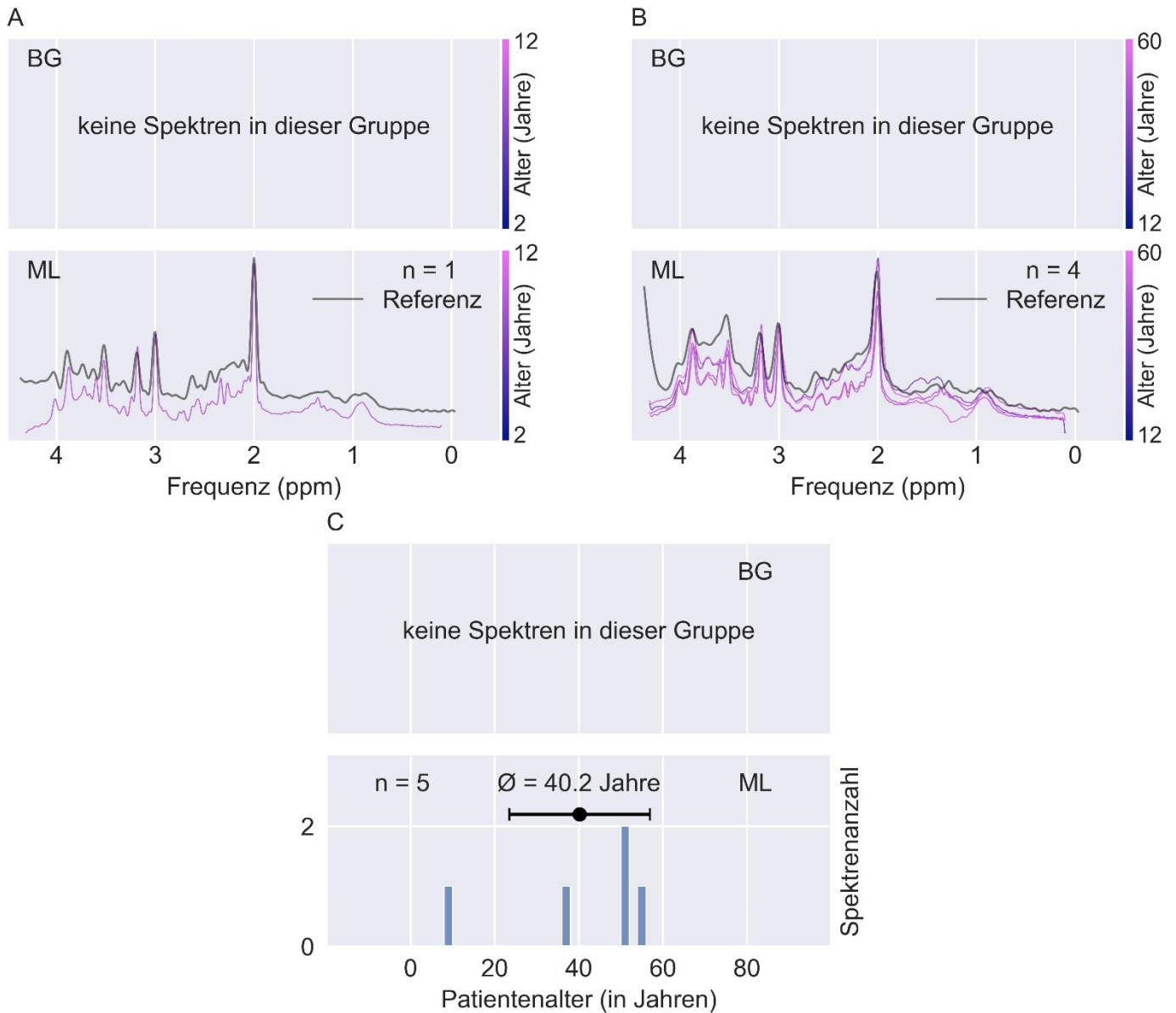


Abb. 21 Spektren mit Feldstärke 3T und Echozeit 30ms von Patienten mit dem Befund „Hereditäre Spastische Spinalparalyse“ in der Altersgruppe 3 (A) und Altersgruppe 4 (B); Ebenfalls abgebildet ist ein Histogramm für das Patientenalter der Spektren in beiden Voxelpositionen (C).

3.8.3 Zusammenfassende Beurteilung der überlagerten Einzelspektren

Unter den betrachteten Spektren fallen einige Diagnosen durch spezifische Muster in Bezug auf die absolute Höhe ihrer Metaboliten-Peaks sowie ihrer altersabhängigen Entwicklungen für die verschiedenen Kombinationen aus gewählter Echozeit, Altersgruppen und Voxelposition auf.

Altersabhängige Entwicklungen zeigen sich dabei weitgehend physiologisch bei den Spektren von Patienten mit „ätiologisch ungeklärten globalen Entwicklungsstörungen“: Eine altersabhängige Abnahme des Cho- und Zunahme des NAA-Peaks ist v.a. für ein jüngeres Patientenalter im Marklager zu sehen. Für diese Patienten sind zudem bei Spektren mit kurzer Echozeit und einer Voxelposition in den Basalganglien eine altersabhängige Zunahme des Glx- und ml-Peaks zu beobachten.

Dahingegen weisen Patienten jüngeren und mittleren Lebensalters mit X-chromosomaler Adrenoleukodystrophie und Patienten mittleren Lebensalters mit einer Hereditären Spastischen Spinalparalyse eine altersbedingte Abnahme des NAA-Peaks und für den Cho-Peak eine altersbedingte Zunahme auf. Für erstere Patientengruppe scheint der Cho-Peak für ein jüngeres Patienten zudem eine altersabhängige Zunahme zu besitzen.

Frequenzverschiebungen finden sich trotz Normierung der Chemical-Shift-Skala bei zwei Metaboliten-Peaks, häufig bei Spektren von Patienten mit dem Befund einer ZNS-Vaskulitis.

Verschiebungen der Baseline, allgemeine Verzerrungen, bizarre Spektrenformen mit u.a. nicht physiologischen Metaboliten-Peaks treten fast ausschließlich bei Spektren von Patienten mit der Diagnose eines Glioblastoms auf.

Für diese Gruppe zeigen sich unter den Spektren auch häufig sehr hohe Cho-Peaks und stark erniedrigte NAA-Peaks im Marklager, die das Referenzspektrum trotz Normierung der Amplitude auf den Cr-Peak zum Teil um das Dreifache übersteigen.

Weniger ausgeprägt erhöhte Cho-Peaks und erniedrigte NAA-Peaks im Marklager finden sich hauptsächlich bei den Spektren der Patienten mit den Befunden bzw. Diagnosen einer Metachromatischer Leukodystrophie, einer X-chromosomaler Adrenoleukodystrophie, einer Morphologischen Entwicklungsstörungen und einer Hereditären Spastischen Spinalparalyse. Damit ist eine moderate Erhöhung des Cho-Peaks in Verbindung mit einer Erniedrigung des NAA-Peaks in seiner Aussagekraft zur Trennung dieser Befunde bzw. Diagnosen stark eingeschränkt.

Erhöhungen des ml-Peaks im Marklager kommen bei Spektren in der Altersgruppe 3 bei den Diagnosen Metachromatische Leukodystrophie und X-chromosomale Adrenoleukodystrophie vor. Bei den Spektren mit Voxelposition in den Basalganglien von Patienten mit unklaren Myelinisierungsstörungen und Morphologischen Entwicklungsstörungen zeigen sich in der Altersgruppe 2 stark erniedrigte ml-Peaks.

Veränderungen des Glx-Peaks finden sich für die Voxelposition in den Basalganglien und Patienten mit einer unklaren Myelinisierungsstörung (Erniedrigung) und für die Voxelposition im Marklager und Patienten mit Morphologischen Entwicklungsstörungen (Erhöhung), jeweils für die Altersgruppe 2. Damit

unterscheiden sich die Spektren der beiden Befunde deutlich in der Ausprägung dieses Peaks.

Lipidhügel treten ausschließlich bei Spektren von Patienten mit einem Glioblastom unter den betrachteten Spektren auf.

Laktat-Peaks treten bei verschiedenen Diagnosen bzw. Befunden auf, zeigen sich jedoch besonders häufig bei Glioblastomen und allgemein im jüngeren Patientenalter im Marklager.

3.9 Gemittelte Spektren der Diagnosekategorien

3.9.1 Betrachtete Spektren

Für die Betrachtung der Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Spektren von Patienten der verschiedenen Diagnosekategorien wurden die Spektren dieser Kategorien jeweils für eine Voxelposition, einen Datensatz und eine Echozeit gemittelt und die resultierenden Durchschnittsspektren überlagert dargestellt.

Abbildungen Abb. 23 bis Abb. 30 bilden diese Durchschnittsspektren für jeweils eine Voxelposition, einen Datensatz und eine Echozeit ab, die zugehörige Legende ist in Abb. 22 dargestellt. Die Spektren wurden dabei für die verschiedenen Altersgruppen im Sinne der Vergleichbarkeit separat gemittelt und dargestellt. Man beachte zudem, dass zuverlässige Aussagen zu den ml- und Glx-Peaks nur für kurze Echozeiten gemacht werden können.

Dabei lagen z.T. nicht genug Spektren einer Diagnosekategorie für eine Kombination dieser Angaben vor. Z.T. lag dies in der Epidemiologie der dieser Kategorie zugeordneten Erkrankungen und deren Häufigkeitsverteilung begründet (beispielsweise treten die sehr häufig in der Diagnosekategorie 11 enthaltenen Glioblastome tendenziell in einem deutlich höheren Lebensalter auf).

Zudem lagen z.T. mehrere Spektren vor, die für einen einzelnen Patienten erstellt worden sind.

Die vorliegenden Daten erlaubten v.a. eine Betrachtung von Auffälligkeiten bei den Diagnosekategorien 5, 6, 7, 8, 10 und 11.

Die Diagnosekategorien 9 („Ätiologisch ungeklärte Erkrankungen“) und 10 („Sonstige Erkrankungen“) sind, wie ihre Namen implizieren, pathophysiologisch ungeklärt oder stark heterogen und da Aussagen über potentielle Veränderung in diesen von begrenztem Nutzen sind, dienen die Durchschnittsspektren hier vorrangig zum Vergleich (als Surrogat für ein Referenzspektrum).

Auf diese Durchschnittsspektren wird in zwei Teilen eingegangen, wobei jeweils nur die Spektren der Datensätze herangezogen wurden, die die gleiche Feldstärke teilten, da diese viele Überschneidungen in Bezug auf die jeweils zugeordneten Patienten zeigten.

3.9.2 Spektren mit 1,5T Feldstärke

Abb. 23 bis Abb. 26 bilden die Durchschnittsspektren der Diagnosekategorien für die Datensätze mit der Feldstärke 1,5T ab. Im folgenden Abschnitt erfolgt eine Beschreibung der beobachteten Auffälligkeiten.

3.9.2.1 *Störungen des Zitratzyklus, der Atmungskette, des mitochondrialen Stoffwechsels und allgemein hypoxisch-ischämische Erkrankungen*

Auffällig sind bei diesen Durchschnittsspektren die Laktat-Peaks, die sowohl in den Basalganglien und im Marklager sehr häufig in verschiedenen Altersgruppen vorkommen. Ein erniedrigter NAA-Peak zeigt sich v.a. für die jüngeren Altersgruppen im Marklager mit einer Normalisierung in den höheren Altersgruppen. Erhöhungen des Cho-Peaks finden sich in verschiedenen Altersgruppen für das Marklager.

Der ml-Peak zeigt sich für eine Voxelposition in den Basalganglien und für ein jüngeres Patientenalter zudem erhöht.

Der Cr-Peak scheint bei den Spektren aus den Basalganglien für ein jüngeres Patientenalter erhöht, während es sich für ein älteres Patientenalter erniedrigt zeigt.













-  Erkrankungen des Stoffwechsels der Mono-, Oligo- und Polysaccharide, der Glykopeptide und der Aminoglykoside
-  Erkrankungen des Stoffwechsels der verzweigtkettigen Aminosäuren
-  Erkrankungen des Stoffwechsels der aromatischen Aminosäuren
-  Erkrankungen des Stoffwechsels der schwefelhaltigen und einfache Aminosäuren
-  Störungen des Zitratzyklus, der Atmungskette, des mitochondrialen Stoffwechsels und allgemein hypoxisch-ischämische Erkrankungen
-  Sphingolipid- und Fettsäure-Stoffwechsel, Myelinisierungsstörungen
-  Erkrankungen mit Veränderungen von Signalkaskaden, Proteinfaltung und -modifikation; Strukturprotein-Defekte und Proteinaggregation
-  komplexe genetische Störungen und epigenetische Funktionsstörungen
-  Ätiologisch ungeklärte Erkrankungen
-  Entzündliche Erkrankungen (autoimmun und infektiös)
-  Neo- und Dysplasien
-  Sonstige Erkrankungen

Abb. 22 Legende zu den Darstellungen der Kategoriendurchschnittsspektren

3.9.2.2 Sphingolipid- und Fettsäure-Stoffwechsels, Myelinisierungsstörungen
Spektren in dieser Kategorie wiesen besonders im Marklager für Patienten der jüngeren Altersgruppen niedrigere NAA-Peaks auf.

Für die Altersgruppe 5 und dieselbe Voxelposition ist der Cho- und Cr-Peak stark erniedrigt.

Der Glx-Peak scheint für beide Voxelpositionen häufig erniedrigt, während der ml-Peak für eine Voxelposition in den Basalganglien und ein jüngeres Patientenalter erniedrigt scheint.

Für unbekannte Voxelpositionen sind für beide Echozeiten Schwankungen im Bereich des Laktat-Peaks zu sehen.

3.9.2.3 Erkrankungen mit Veränderungen von Signalkaskaden, Proteinfaltung und -modifikation; Strukturprotein-Defekte und Proteinaggregation

Der NAA-Peak der Durchschnittsspektren aus dieser Gruppe scheint mit steigender Altersgruppe kleiner zu werden.

In der Altersgruppe 5 existiert für die Voxelposition in den Basalganglien zudem ein Spektrum mit einem Laktat-Peak.

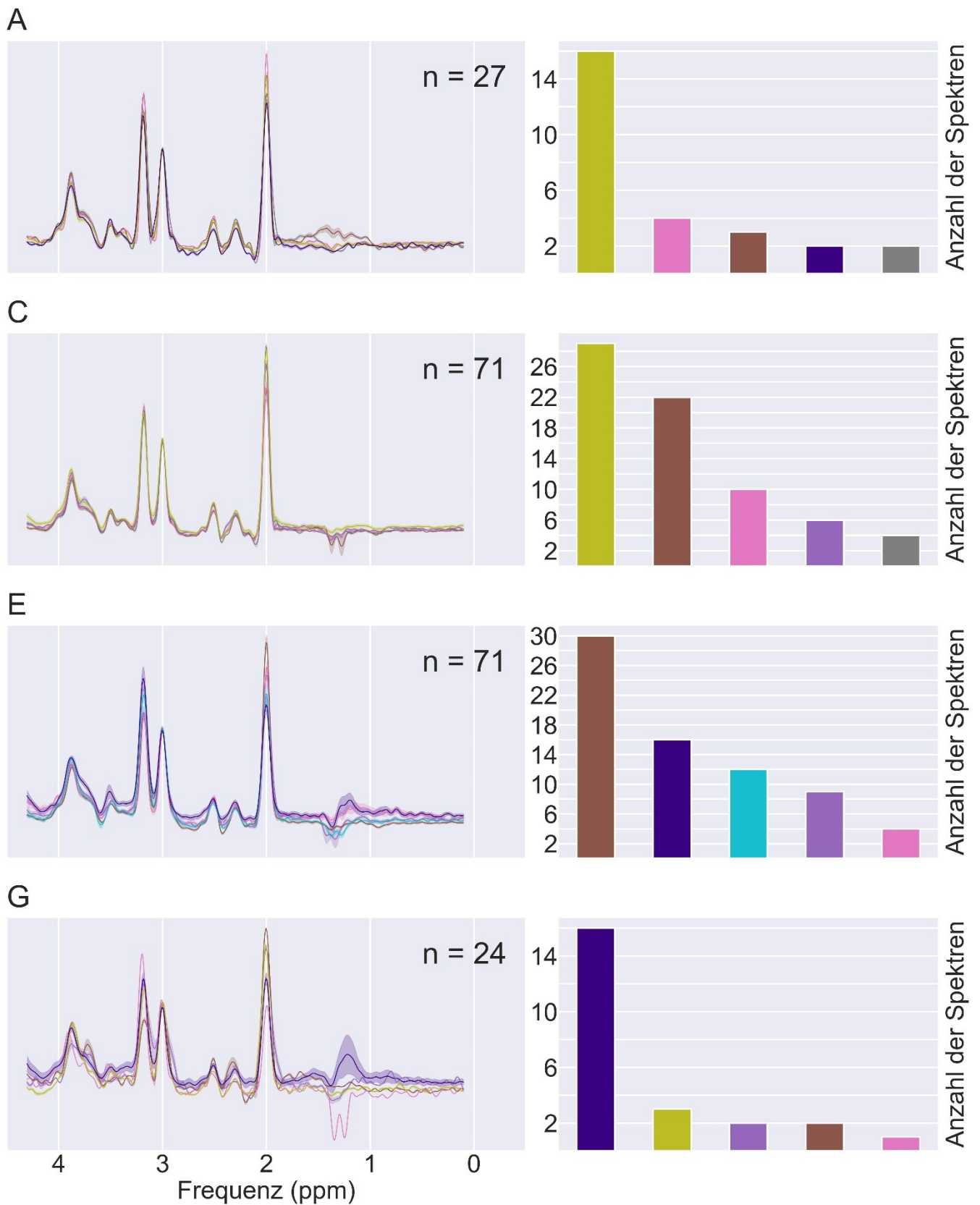


Abb. 23 Durchschnittsspektren ausgewählter Diagnosekategorien für die Spektren der Altersgruppen 2 (A), 3 (C), 4 (E) und 5 (G) mit Voxelposition im Marklager und einer Echozeit von 135ms; jeweils rechts abgebildet ist ein Histogramm über die Zahl der für die abgebildeten Kategorien vorliegenden Spektren; für eine Legende s. Abb. 22

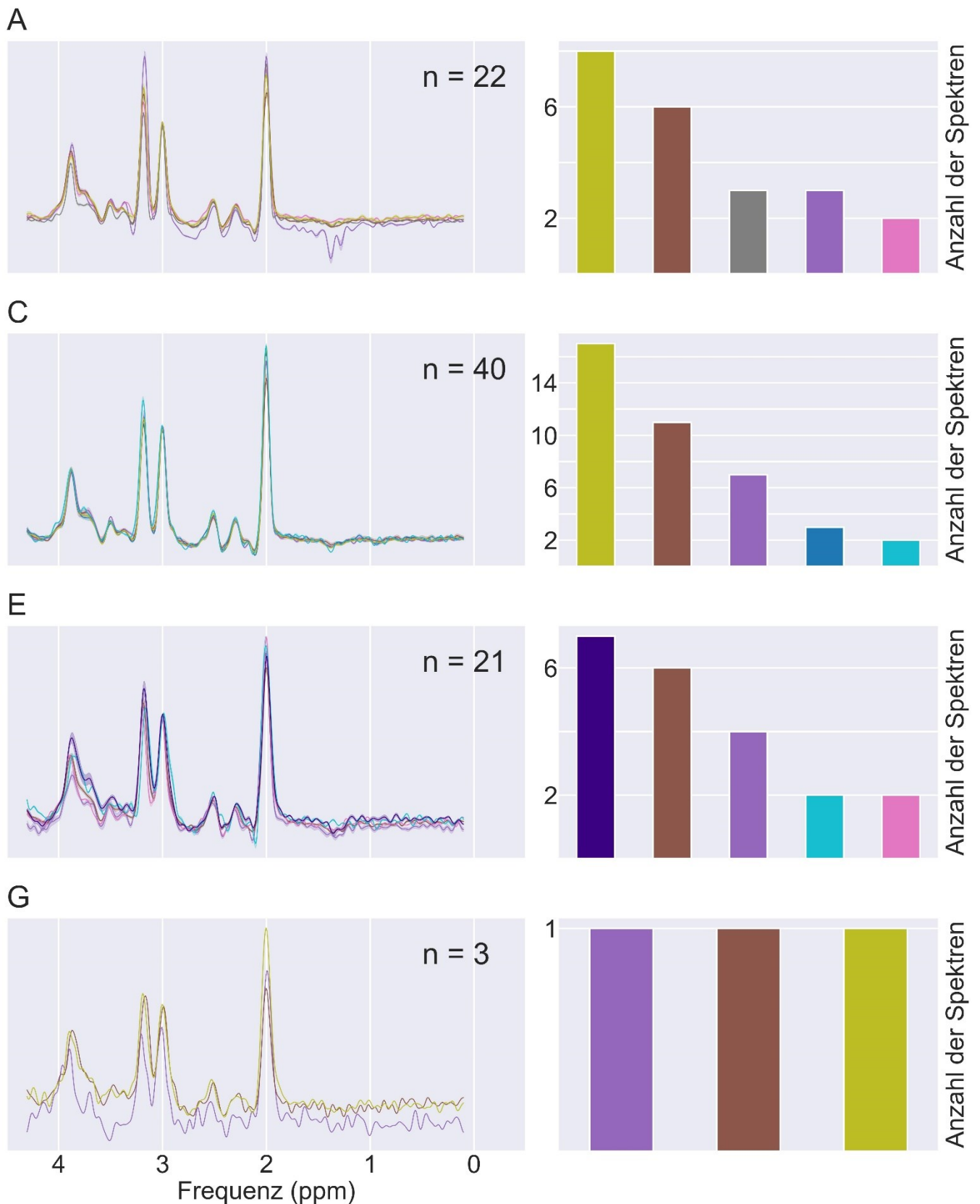


Abb. 24 Durchschnittsspektren ausgewählter Diagnosekategorien für die Spektren der Altersgruppen 2 (A), 3 (C), 4 (E) und 5 (G) mit Voxelposition in den Basalganglien und einer Echozeit von 135ms; jeweils rechts abgebildet ist ein Histogramm über die Zahl der für die abgebildeten Kategorien vorliegenden Spektren; für eine Legende s. Abb. 22

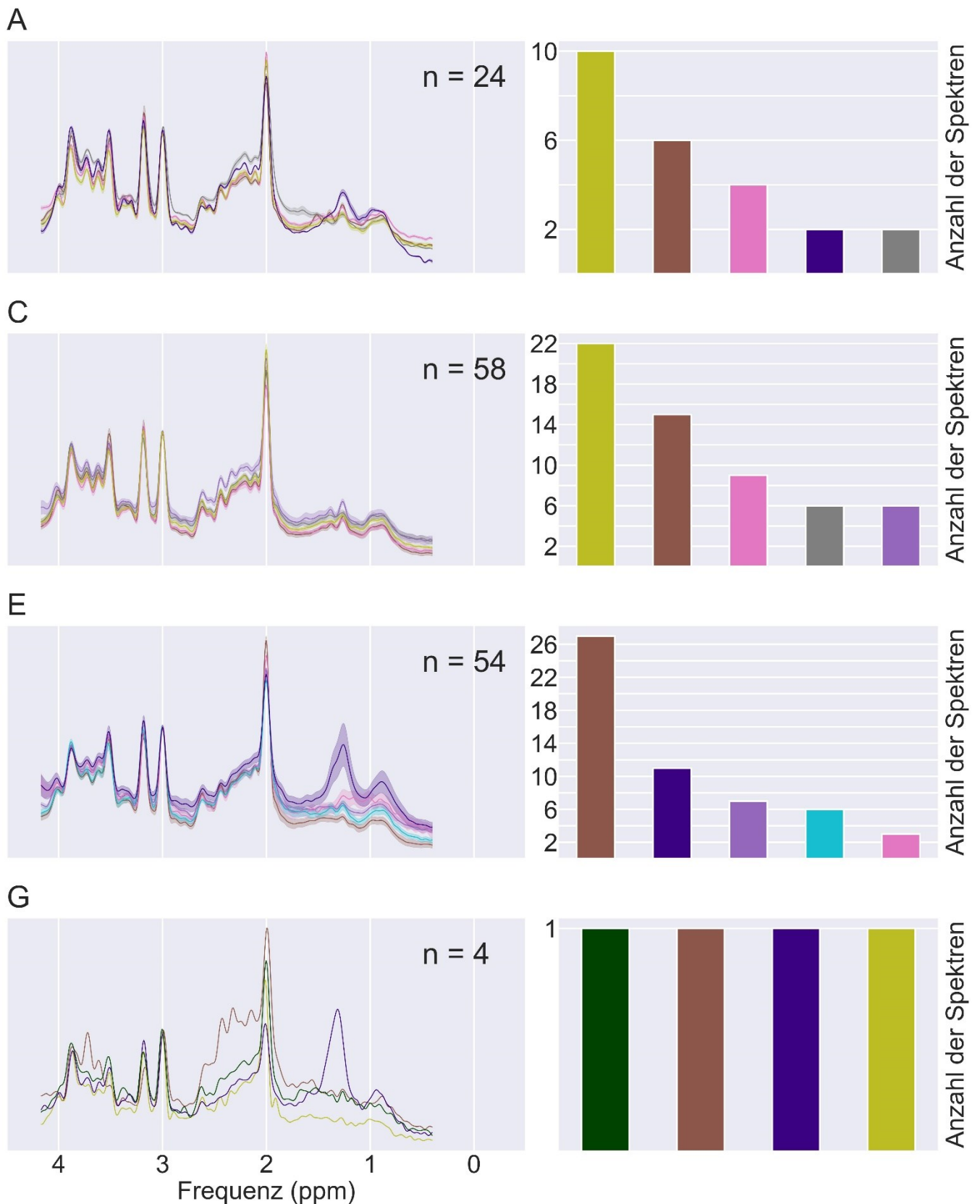


Abb. 25 Durchschnittsspektren ausgewählter Diagnosekategorien für die Spektren der Altersgruppen 2 (A), 3 (C), 4 (E) und 5 (G) mit Voxelposition im Marklager und einer Echozeit von 30ms; jeweils rechts abgebildet ist ein Histogramm über die Zahl der für die abgebildeten Kategorien vorliegenden Spektren; für eine Legende s. Abb. 22

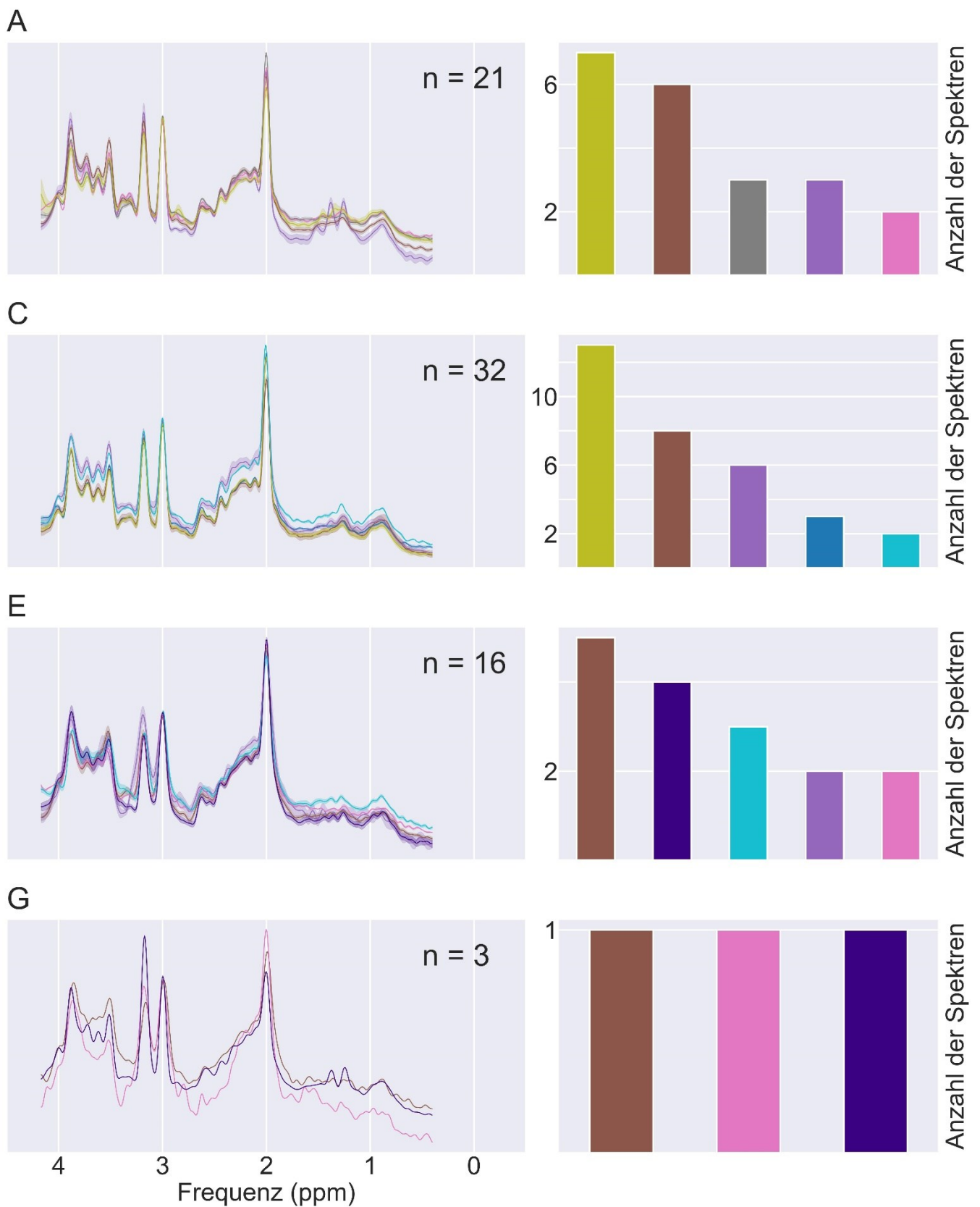


Abb. 26 Durchschnittsspektren ausgewählter Diagnosekategorien für die Spektren der Altersgruppen 2 (A), 3(C), 4(E) und 5 (G) mit Voxelposition in den Basalganglien und einer Echozeit von 30ms; jeweils rechts abgebildet ist ein Histogramm über die Zahl der für die abgebildeten Kategorien vorliegenden Spektren; für eine Legende s. Abb. 22

3.9.2.4 komplexe genetische Störungen und epigenetische Funktionsstörungen

Für diese Kategorien lagen nur Spektren der Altersgruppen 2 und 3 vor.

Spektren dieser Kategorie zeigen häufig Verschiebungen und Verzerrungen des Signals zwischen den Peaks der Hauptmetaboliten auf. Gerade im Bereich der Peaks mit hohem Chemical-Shift-Wert (Cr-Neben- und ml-Peak, siehe v.a. Spektren mit Voxelposition im Marklager, v.a. für die kurze Echozeit) ist dies besonders augenfällig.

3.9.2.5 Entzündliche Erkrankungen (autoimmun und infektiös)

Für diese Kategorien lagen nur Spektren der Altersgruppen 3 und 4 vor.

Einige Spektren dieser Kategorie weisen für das Marklager häufig Laktat-Peaks auf (Altersgruppe 4 für beide Echozeiten).

Es zeigen sich für das Marklager erniedrigte NAA- und Cho-Peaks, für die Basalganglien in der Altersgruppe 3 finden sich erhöhte Glx- und ml-Peaks.

Zudem zeigen sich hier häufig Verzerrungen entlang des Chemical Shifts für die einzelnen Peaks, sichtbar durch die trotz Normierung auf Referenzpeaks verschiedenen Chemical-Shift-Werte der anderen Hauptmetaboliten-Peaks. Man beachte hier beispielsweise die relative Position des Cho-Peaks vom entsprechendem Durchschnittsspektrum in den Altersgruppen 3 und 4 für die Voxelposition in den Basalganglien für beide Echozeiten.

3.9.2.6 Neo- und Dysplasien

Spektren dieser Kategorie weisen häufig niedrige NAA- (Altersgruppen 2, 4 und 5 im Marklager für beide Echozeiten) und hohe Cho-Peaks (Altersgruppe 4 im Marklager für beide Echozeiten, Altersgruppe 4 und 5 in den Basalganglien für jeweils kurze und lange Echozeiten) auf.

Zudem sind höhere Standardabweichungen im Bereich des Laktat-Peaks zu beobachten. Für beide Echozeiten ist dies v.a. die Spektren aus dem Marklager in den Altersgruppen 4 und 5 zu beobachten.

Es handelt sich zudem um die einzige Kategorie, in der Lipidhügel (Altersgruppe 4 im Marklager für kurze Echozeiten) vorkommen.

Zudem waren für alle Durchschnittsspektren Verzerrungen und Verschiebungen der Baseline zu beobachten, die selbst nach der Normierung auf den Referenzpeak noch zu beobachten sind.

3.9.3 Spektren mit 3T Feldstärke

Abb. 27 bis Abb. 30 bilden die Durchschnittsspektren der Diagnosekategorien für die Datensätze mit der Feldstärke 3T ab. Im folgenden Abschnitt erfolgt eine Beschreibung der beobachteten Auffälligkeiten.

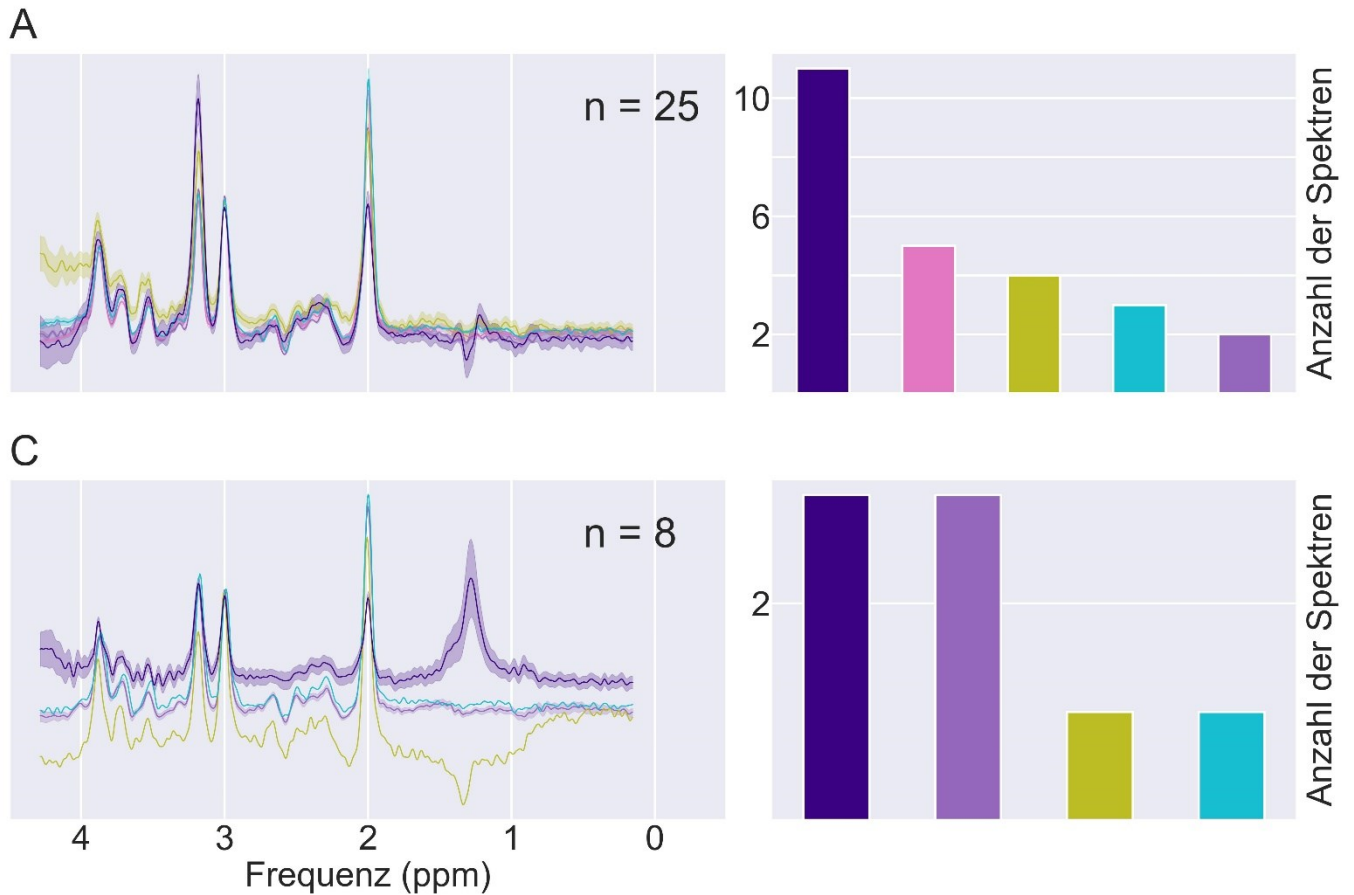


Abb. 27 Durchschnittsspektren ausgewählter Diagnosekategorien für die Spektren der Altersgruppen 4 (A), 5 (C) mit Voxelposition im Marklager und einer Echozeit von 135ms; jeweils rechts abgebildet ist ein Histogramm über die Zahl der für die abgebildeten Kategorien vorliegenden Spektren; für eine Legende s. Abb. 22

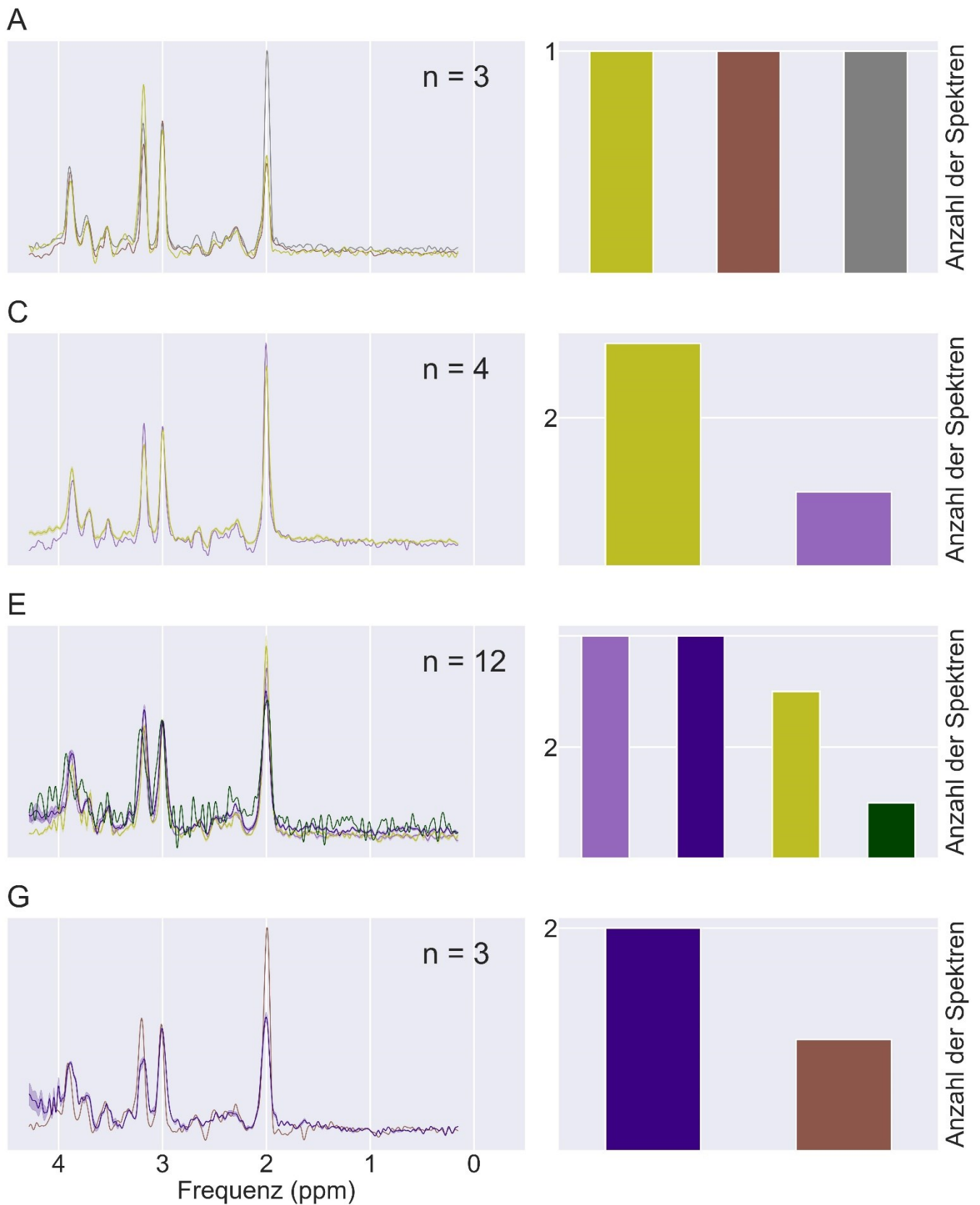


Abb. 28 Durchschnittsspektren ausgewählter Diagnosekategorien für die Spektren der Altersgruppen 2 (A), 3(C), 4(E) und 5 (G) mit Voxelposition in den Basalganglien und einer Echozeit von 135ms; jeweils rechts abgebildet ist ein Histogramm über die Zahl der für die abgebildeten Kategorien vorliegenden Spektren; für eine Legende s. Abb. 22

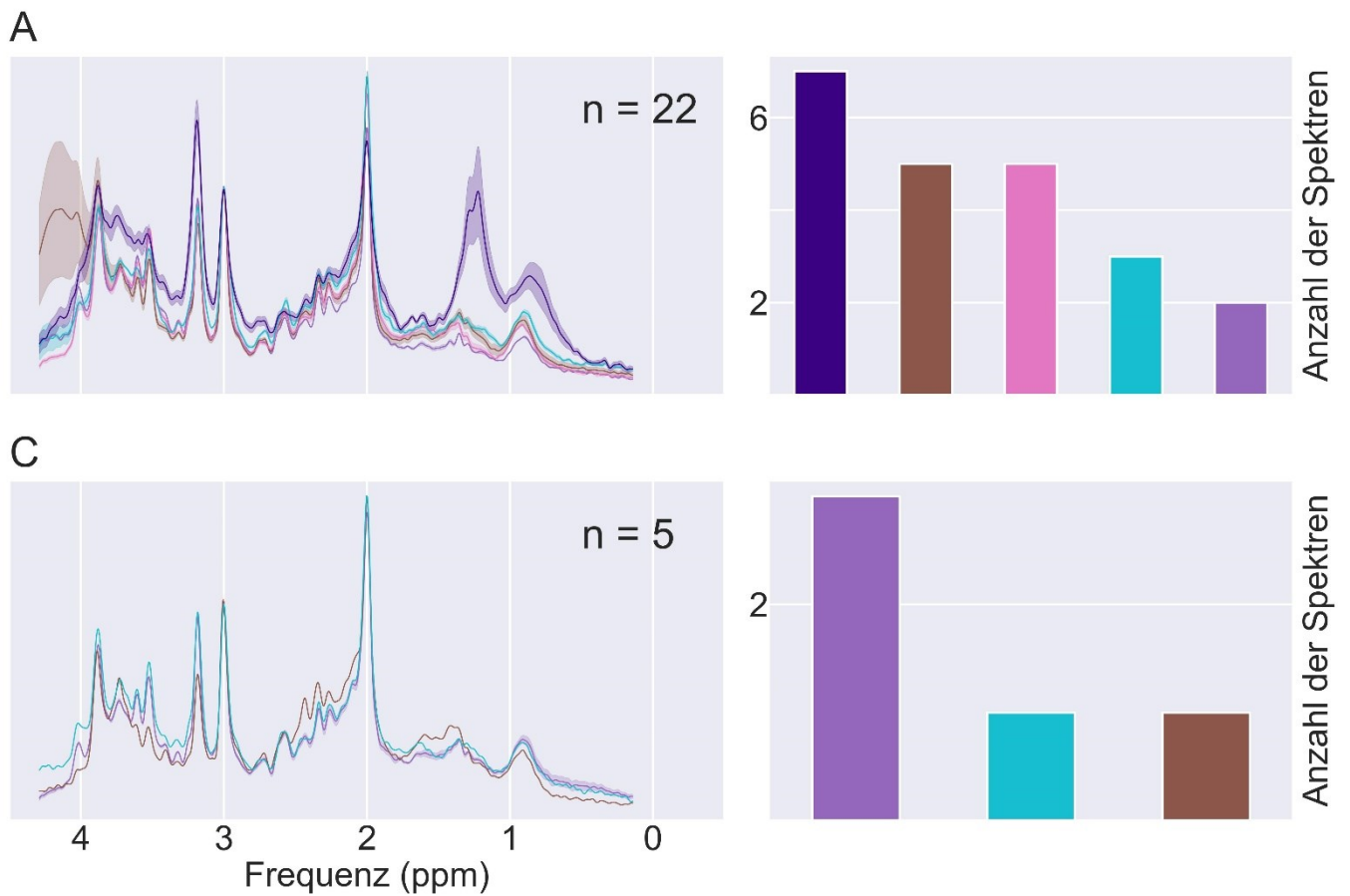


Abb. 29 Durchschnittsspektren ausgewählter Diagnosekategorien für die Spektren der Altersgruppen 4 (A), 5(C) mit Voxelposition im Marklager und einer Echozeit von 30ms; jeweils rechts abgebildet ist ein Histogramm über die Zahl der für die abgebildeten Kategorien vorliegenden Spektren; für eine Legende s. Abb. 22

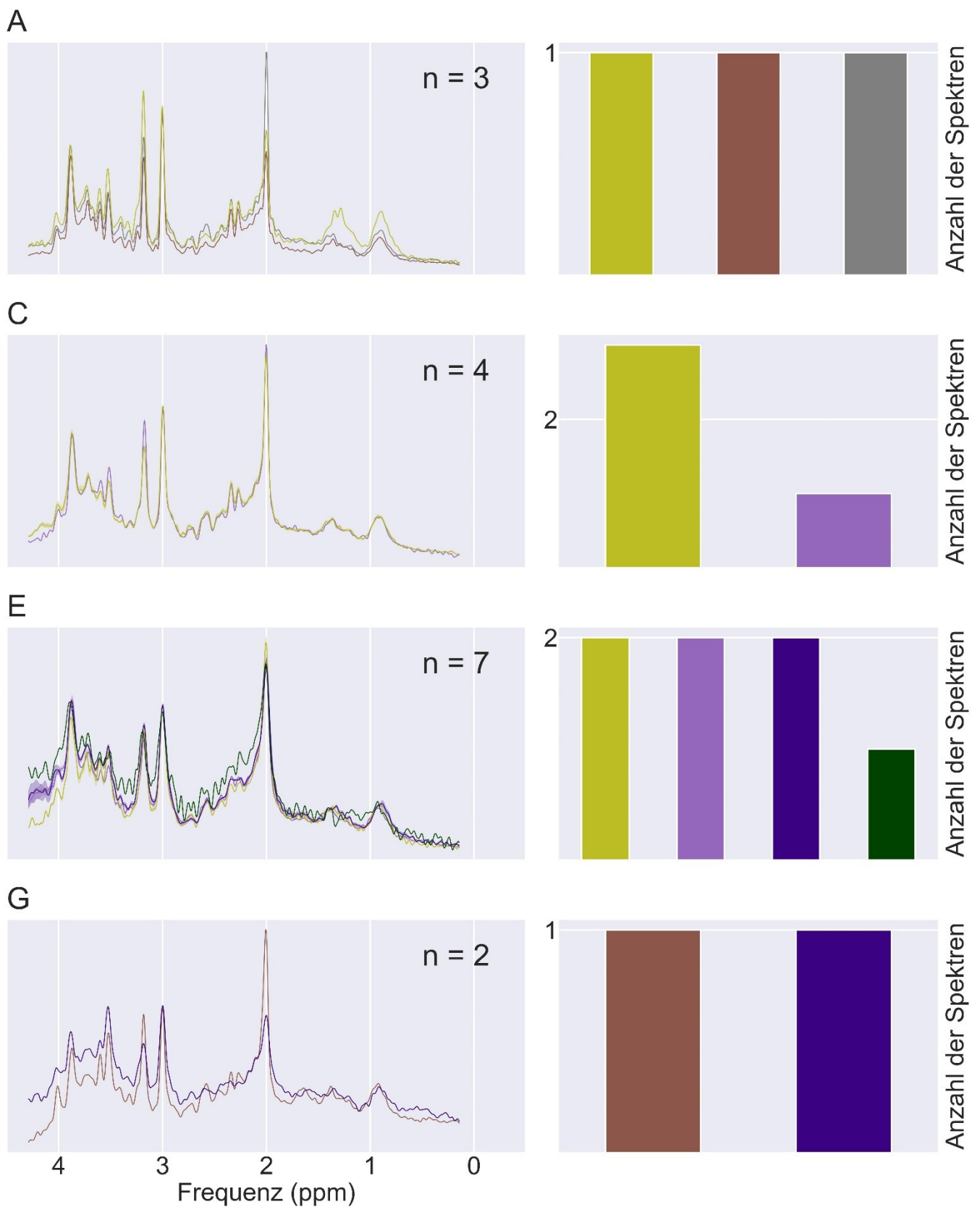


Abb. 30 Durchschnittsspektren ausgewählter Diagnosekategorien für die Spektren der Altersgruppen 2 (A), 3(C), 4(E) und 5(G) mit Voxelposition in den Basalganglien und einer Echozeit von 30ms; jeweils rechts abgebildet ist ein Histogramm über die Zahl der für die abgebildeten Kategorien vorliegenden Spektren; für eine Legende s. Abb. 22

3.9.3.1 Störungen des Zitratzyklus, der Atmungskette, des mitochondrialen Stoffwechsels und allgemein hypoxisch-ischämische Erkrankungen

Hier lagen für beide Echozeiten nur Spektren mit Voxelposition im Marklager und in unbekannter Voxelposition für beide Echozeiten vor. Die vorliegenden Spektren stammten von jüngeren Patienten aus den Altersgruppen 2 und 3.

Innerhalb dieser Gruppen fallen die Spektren mit vergleichsweise hohen ml-Peaks und hohen Cho-Peaks auf.

3.9.3.2 Sphingolipid- und Fettsäure-Stoffwechsels, Myelinisierungsstörungen

Für beide Voxelpositionen scheinen Spektren dieser Diagnosekategorie für ein jüngeres Patientenalter (Altersgruppe 2) einen niedrigen Cho- und einen hohen NAA-Peak aufzuweisen. Im höheren Patientenalter scheint sich dieses Verhältnis für die Basalganglien umzukehren, während es für das Marklager konstant bleibt.

Für die Spektren, die mit einer kürzeren Echozeit aufgenommen worden sind, scheinen zudem Verformungen der Baseline vor dem ml-Peak im höheren Patientenalter vorzukommen. In der Altersgruppe 5 scheinen für beide Altersgruppen deutlich erhöhte Glx-Peaks sichtbar zu sein.

3.9.3.3 Erkrankungen mit Veränderungen von Signalkaskaden, Proteinfaltung und -modifikation; Strukturprotein-Defekte und Proteinaggregation

Für Spektren mit unbekannter Voxelpositionen scheinen im höheren Patientenalter (Altersgruppen 4 und 5) häufig hohe Glx-Peaks und NAA-Peaks vorhanden zu sein. Zudem scheint die Baseline dieser Spektren häufig leicht verschoben zu sein.

3.9.3.4 Neo- und Dysplasien

Unter den vorhandenen Durchschnittsspektren wiesen alle erniedrigte NAA-Peaks auf.

Der Cho-Peak der Durchschnittsspektren mit Voxelposition in den Basalganglien scheint im jüngeren Patientenalter (Altersgruppe 4) erhöht zu sein, während er im höheren Patientenalter häufiger erniedrigt scheint. Diese Entwicklung scheint im Marklager nicht so ausgeprägt zu sein wie in den Basalganglien.

Die Durchschnittsspektren im Marklager scheinen zudem häufiger Anteile von Lipid-Hügeln und Laktat-Peaks zu enthalten.

3.9.4 Abschließende Beurteilung der den Diagnosekategorien zugehörigen Durchschnittsspektren

Die gemittelten Spektren der Diagnosekategorien wiesen in ihrer Form qualitative und quantitative Unterschiede auf, die von der verwendeten Voxelposition, der Echozeit und der betrachteten Altersgruppe abhingen. An dieser Stelle sollen zudem Aussagen zu den Durchschnittsspektren beider Feldstärken gemacht werden.

Der NAA-Peak zeigte sich v.a. häufig bei Spektren mit Voxelposition im Marklager verändert. Am auffälligsten zeigte sich dabei die Diagnosekategorie 11, deren gemittelte Spektren in allen betrachteten Altersgruppen im Vergleich zu den anderen abgebildeten Spektren deutlich erniedrigte Peaks zeigte. Für die Spektren der Diagnosekategorie 6 zeigte sich ein erniedrigter NAA-Peak, der sich mit steigendem Alter normalisierte, während die Spektren der Diagnosekategorie 7 eine gegenläufige Entwicklung zeigten. Auch die Spektren der Diagnosekategorien 8 und 10 wiesen erniedrigte Peaks auf, wobei Aussagen zur Altersentwicklung aufgrund der Datenlage nicht möglich sind.

Der Cho-Peak zeigte sich ebenfalls v.a. bei den gemittelten Spektren mit Voxelposition im Marklager verändert. Dabei zeigten die Spektren der Diagnosekategorie 10 und 11 erhöhte Cho-Peaks in der Altersgruppe 4 für eine lange Echozeit, während das Spektrum der Diagnosekategorie 6 für die Altersgruppe 5 einen erniedrigten Cho-Peak aufwies.

Der Cr-Nebenpeak verhielt sich bis auf wenige Ausnahmen der Durchschnittsspektren mit Voxelposition in den Basalganglien unauffällig. Für eine lange Echozeit und die Altersgruppe 4 wiesen die Spektren der Diagnosekategorien 11 einen erhöhten und für die Diagnosegruppe 5 einen erniedrigten Peak auf.

Veränderungen des ml-Peaks und Glx-Peaks zeigten sich v.a. bei den Spektren mit Voxelposition in den Basalganglien. Für ein jüngeres Patientenalter wiesen die Diagnosekategorien 5, 6 und 10 Erhöhungen für beide Peaks auf.

Im Marklager waren für die Diagnosekategorie 8 und ein sehr junges Patientenalter zudem eine Erhöhung und Verzerrung des Glx-Peaks zu sehen.

Laktat-Peaks waren am stärksten ausgeprägt bei einer Voxelposition im Marklager für die Diagnosekategorien 5, 6 und 10 bei den jüngeren Altersgruppen für eine lange Echozeit zu sehen.

Lipidhügel kamen nur bei der Diagnosekategorie 11 im Marklager vor.

4 Diskussion

4.1 Akquisition der Spektren

Das Verwenden aller zu einem Zeitpunkt vorhandenen Spektren, die mit einer SVS-PRESS-Sequenz akquiriert worden sind, bedeutet für die Datenlage schon eine gewisse Vorselektion. Die Entscheidung zur Archivierung oblag dabei wie erwähnt dem Untersucher. Dabei ist natürlich davon auszugehen, dass viele Spektren aufgrund geringer Qualität oder anderen Kriterien schon zu diesem Zeitpunkt aussortiert wurden. Nicht archivierte Spektren werden nach Akquisition im klinischen Alltag aus der Datenbank nach einer gewissen Zeit automatisch gelöscht.

Zudem lagen häufig mehrere Spektren eines Patienten im Verlauf und mit mehreren Echozeiten oder sogar Feldstärken vor. Dies hat zur Folge, dass Effekte von Spektren dieser Patienten stärker gewichtet werden. Es bietet jedoch auch zukünftig theoretisch die Möglichkeit, für diese Spektren explorativ Beobachtungen über Verläufe der MR-Spektroskopieuntersuchungen anzustellen.

4.2 Akquisition klinischer Informationen über die Patienten und Anonymisierung

Bei der Akquisition der klinischen Daten von den Spektren zugehörigen Patienten wurde deutlich, wie bedeutsam gemachte klinische Angaben der die Bildgebung anfragenden Ärzte sein können. Diese unterschieden sich z.T. sehr stark in der Qualität und Ausführlichkeit untereinander.

Die gemachten klinischen Angaben reichten von endgültigen leitlinienkonformen Diagnosen bei Verlaufsuntersuchungen bis zu wenigen z.T. vagen klinischen Symptomen wie „muskulärer Hypotonie“ und „allgemeine Entwicklungsstörung“. Dabei waren leider nur selten Informationen zu systematischen (z.B. neurologisch-orientierenden) klinische Untersuchungen oder anderen Befunden vorhanden.

Kliniker besitzen im Alltag oft nicht die Zeit mit ihrer Anforderung einer Bildgebung selbstständig ein volles klinisches Bild des Patienten zu vermitteln, obwohl dies eigentlich die Grundlage für eine leitliniengerechte Diagnostik sein sollte. Eine klare Indikationsstellung beeinflusst für viele Erkrankungsbilder die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung und ermöglicht oft erst eine klare Diagnose.

Ebenfalls würden das Vorliegen systematisch erhobener Metadaten zu den Spektren wie die Voxelposition (die anhand nicht immer vorliegender Übersichtsaufnahmen im Nachhinein erhoben worden ist), die Krankheitsaktivität mit ebenfalls systematisch beschriebener aktueller Symptomatik und anderer vorliegender Befunde die Aussagekraft der Auswertung erhöhen.

Die Entscheidung genauer angegebene Diagnosen auf solche mit geringerem Informationsgehalt (wie etwa das Auslassen des WHO-Grades eines Astrozytoms) zu reduzieren war eine rein praktisch bedingte Entscheidung, die vor dem Hintergrund einer quantitativen Auswertung getroffen wurde. Viele Symptome ließen sich dabei zumindest grob neurologisch in ein funktionelles System einordnen. Globale Entwicklungsstörungen bei Kindern stellen sich beispielsweise häufig mit Betroffenheit des Muskeltonus, Trinkschwäche und später oft Sprachentwicklungsstörungen dar.

Im Rahmen dieser Arbeit war es leider nicht möglich, die klinische Symptomatik im Falle des Ausbleibens einer endgültigen Diagnose (oder auch bei diesen im Rahmen einer Verlaufsuntersuchung) vollständig zu erfassen, da dies den zeitlichen und inhaltlichen Rahmen überstiegen hätte. Solche Ansätze wären jedoch durchaus sinnvoll, um differenziertere Zusammenhänge über einfache Diagnosen und Befunde hinaus zwischen klinischen Symptomen und den Spektren für verschiedene Parameter (wie unterschiedliche Voxelpositionen und Echozeiten) zu untersuchen.

Vor dem Hintergrund der großen Heterogenität des Datensatzes war es jedoch dennoch gut möglich eine klinische Einordnung zu treffen, die einen Kompromiss zwischen Genauigkeit und konziser Beschreibung fand. Dadurch konnte die Auswertung zufriedenstellend stattfinden und es konnten dennoch viele Zusammenhänge zwischen Diagnosen, Befunden und den entsprechenden Spektren exploriert werden.

4.3 Altersverteilung von Patienten verwendeter Spektren

Sehr eindrücklich zu sehen waren die Unterschiede in der Altersverteilung zwischen den Patienten der Datensätze mit den Feldstärken 1,5T und 3T. Es fanden sich deutlich mehr Kinder in den Datensätzen mit Feldstärke 1,5T, während eine deutlich homogenere Altersverteilung unter den 3T-Datensätzen zu beobachten war. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied könnte der bevorzugte Einsatz der Geräte mit niedrigerer Feldstärke für jüngere Patienten sein.

4.4 Häufigkeit der den verwendeten Spektren zugehörigen Befunde und Diagnosen

Die häufigsten Befunde der Datensätze mit niedrigerer Feldstärke (1,5T) waren die „ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörung“ und „unklare Myelinisierungsstörung“. Neurologisch auffällige Neugeborene erhalten oft niederschwellig eine Magnetresonanztomographie, wenn das behandelnde Zentrum diese anbietet, auch wenn dies noch kein fester Bestandteil der klinischen Routinediagnostik geworden ist. Ungeklärte neonatale Enzephalopathien treten in etwa 3 von 1000 Lebendgeburten auf, in denen etwa bei 30% der Fälle Hinweise auf eine perinatale Hypoxie vorliegen.¹⁰ Andere mögliche Gründe für neonatale Enzephalopathien sind metabolische Erkrankungen und Infektionen. Häufig bleibt eine abschließende Diagnose aus, was auch gut mit der großen Zahl der „ätiologisch ungeklärten globalen Entwicklungsstörungen“ bei den vorliegenden Patientenbefunden vereinbart werden kann.

Unter Myelinisierungsstörungen werden Erkrankungen verstanden, bei denen die Bildung weißer Substanz (sogenannte Hypomyelinisierungsstörungen) oder ihr Erhalt durch entzündliche oder andere Prozesse beeinträchtigt wird (sogenannte demyelinisierende Erkrankungen). Die geschätzte Inzidenz liegt hier bei etwa 1.2 Kindern pro 100000 Geburten, wobei etwa die Hälfte aller Fälle eine genetische Ursache zu besitzen scheint.¹¹ Der hohe Anteil dieses Befundes steht vermutlich auch damit in Zusammenhang, dass diese Erkrankungen besonders stark von Verlaufsuntersuchungen durch die Magnetresonanztomographie profitieren und dadurch proportional häufiger in den Datensätzen vorkommen.

Die häufigsten Diagnosen in diesen Datensätzen waren die Metachromatische Leukodystrophie und die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie, die häufig

Verlaufsuntersuchungen im Sinne von Aktivitätskontrollen notwendig machen. Bei beiden Diagnosen handelt es sich um seltene Erkrankungen mit vielen Subtypen, auf die aufgrund der mangelnden Datenlage nicht genauer eingegangen werden konnte. Die Metachromatische Leukodystrophie besitzt älteren Schätzungen nach eine Inzidenz von etwa 1 in 40000 bis 1 in 10000 Geburten, wobei bestimmte ethnische Subgruppen deutlich höhere Inzidenzen besitzen.¹²⁻¹⁴ Der häufigste Subtyp der X-chromosomalen Adrenoleukodystrophie (die kindliche Form) besitzt ein Erkrankungsalter von etwa 3 bis 10 Jahren, die Gesamtinzidenz beträgt in etwa 1 von 17000 Geburten.^{15,16}

In den Datensätzen höherer Feldstärke ist die häufigste Diagnose die Hereditäre Spastische Spinalparalyse. Charakterisiert wird diese Erkrankung durch eine progressive Degeneration des kortikospinalen Traktes. Sie besitzt ebenfalls eine große Zahl an Subtypen, für die Mutationen mit verschiedenen Genloci bekannt sind. Das Erstmanifestationsalter reicht dabei von Neugeborenen bis ältere Erwachsene. Die Gesamtprävalenz liegt zwischen 1 bis 10 pro 100000 Menschen.¹⁷⁻¹⁹

4.5 Vergleichende, exemplarische Betrachtung von Spektren von Patienten mit identischen Befunden

Fast alle Arbeiten, die sich mit der MR-Spektroskopie des Gehirns befassen, nehmen eine Quantifizierung der Metaboliten anhand der Spektren vor. Dabei wird angenommen, dass es sich beim Spektrum um eine Linearkombination von Basisspektren der einzelnen Metaboliten handelt, deren Koeffizienten linear von der Konzentration dieser Metaboliten im untersuchten Gewebe abhängen. Durch das Finden einer Linearkombination der Basisspektren, die dem Ausgangsspektrum ähnlich sein sollte, kann so indirekt auf die Metabolitenkonzentrationen geschlossen werden. In der Literatur wird dafür häufig die Software LCMoDel verwendet, die auf der Arbeit von Provencher basiert und diese Annäherung durch einen Levenberg-Marquardt-Algorithmus vollzieht.^{3,20}

Dieser Ansatz reduziert die im Spektrum enthaltenen Informationen jedoch auf einzelne Konzentrationsangaben für Metaboliten, deren Anwesenheit angenommen wird. Phänomene, die nicht durch diese Methode berücksichtigt werden, wie beispielsweise Frequenzverschiebungen der Peaks, Baseline-Verschiebungen, die Anwesenheit zusätzlicher Peaks und andere qualitative Merkmale des Spektrums, werden dabei nicht berücksichtigt. Durch eine visuelle Bewertung in Zusammenschau mit Metadaten zu den Spektren war es möglich, einen größeren Zugewinn an Informationen durch die Spektren zu gewinnen.

Dabei wurde (zusätzlich zur verwendeten Sequenz und Echozeit) Rücksicht auf das Alter des zugehörigen Patienten sowie die Voxelposition genommen. Die nach Geburt v.a. in den ersten Lebensmonaten stattfindende Veränderungen der Metabolitenkonzentrationen ist dabei in der Literatur lange bekannt. Dabei stehen jedoch die bereits erwähnten Konzentrationsbestimmungen im Vordergrund.

Die altersbezogene Analyse der Konzentrationen der korrespondierenden Metaboliten mithilfe der erwähnten Software LCMoDel zeigte für das Marklager in den ersten 3 Monaten folgende Entwicklungen: N-Acetylaspartat, Kreatin- und Glutamat steigen in ihren Konzentrationen, während ml-Konzentrationen fallen. Für den Zeitraum nach 3 Monaten scheint die Cho-Konzentration abzunehmen.^{9,21}

Einige Arbeiten beziehen sich jedoch auch auf die Entwicklung der Peak-Quotienten einzelner Metaboliten-Peaks. Diese Arbeiten fanden für das Marklager einen Abfall der Cho-/Cr-Quotienten und ml-/Cr-Quotienten nach Geburt, während NAA/Cr-Quotienten stark ansteigen.⁴ Für den NAA-/Cho-Quotienten scheint sich sogar eine stärkere Altersabhängigkeit zu zeigen, die z.T. auch in den Basalganglien nachweisbar ist.²² Da die Spektren dieser Arbeit alle auf den Cr-Peak normiert sind, sind diese Erkenntnisse für diese Arbeit besonders interessant.

Viele dieser altersabhängigen Entwicklungen waren indirekt in den Spektren von Patienten mit dem Befund „ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörung“ zu beobachten, wobei die gewählte farbgraduierte Darstellung diese zu verdeutlichen half, während einige dieser Ergebnisse nicht repliziert werden konnten.

Dabei zeigten sich bei den Spektren dieser Patienten im Marklager für eine kurze Echozeit und die im Alter von 3 Monaten bis 12 Jahren eine altersabhängige Zunahme des NAA-Peaks und eine altersabhängige Abnahme des Cho-Peaks. Für eine kurze Echozeit und eine Voxelposition in den Basalganglien sieht man zudem eine altersabhängige Zunahme des Glx- und des ml-Peaks. Letzteres steht im Widerspruch zu in der Literatur beschriebenen Altersentwicklungen.^{4,9}

Eine der physiologischen Altersentwicklung widersprechende Entwicklung ist für die Spektren von Patienten mit den Diagnosen X-chromosomalen Leukodystrophie und Metachromatische Leukodystrophie zu beobachten: Die Spektren des Marklagers von Kindern zwischen 2 und 12 Jahren für die lange Echozeit besitzen eine altersabhängige Abnahme des NAA-Peaks und eine altersabhängige Zunahme des Cho-Peaks. Ob es sich dabei jedoch wirklich um Alterseffekte handelt, ist jedoch unklar, da die Krankheitsaktivität bekanntermaßen einen Einfluss auf die Spektrenform besitzt. U.a. der NAA-/Cho-Quotient und vorhandene Laktat-Peaks können hier die Krankheitsprogression für die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie²³ und die Metachromatische Leukodystrophie^{24,25} vorhersagen. In diesen Fällen wären zusätzlich Informationen über den genauen klinischen Zustand der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt nützlich gewesen, um alterstypische Verläufe von den Folgen akuter Krankheitsverläufe unterscheiden zu können.

Auch die Spektren von Patienten mit der Diagnose einer Hereditären Spastischen Spinalparalyse wiesen für das Marklager eine Zunahme des Cho-Peaks und eine Abnahme des NAA-Peaks mit steigendem Alter auf, hier jedoch für den Altersintervall von 12 bis 60 Jahren. Ein solcher Zusammenhang scheint in der Literatur nicht bekannt zu sein. In der Literatur werden meist nur die Spektren einer einzigen genetischen Variante (z.B. für die SPG4-HSP-Erkrankung²⁶) untersucht. Aufgrund mangelnder Datenlage konnten solche Unterscheidungen jedoch nicht getroffen werden.

Auch Fragestellungen in Bezug auf die Altersentwicklung der Spektren von Patienten mit bestimmten Erkrankungen im Allgemeinen bieten sicherlich noch die Möglichkeit zu mehr Aufschlüssen über Zusammenhänge, die im klinischen Alltag noch stärker bei der Differenzierung zwischen Krankungsbildern helfen könnten, bei denen jedoch ein nur zu einem Zeitpunkt erhobenes Spektrum keine eindeutige Zuordnung ermöglicht.

Weitere in der Linearkombination nicht einbezogene Merkmale der Spektren sind Verschiebungen der Baseline und Frequenzverschiebungen der abgebildeten Peaks. Spektren von Patienten mit Glioblastomen wiesen besonders häufig beides auf. Ersteres Merkmal trat bei diesen Spektren außergewöhnlich häufig auf. Dabei lag die Baseline zwischen den Peaks deutlich über der Nulllinie, auch traten hier häufig noch zusätzliche Peaks auf. Diese z.T. invertierten Peaks treten z.B. im Bereich eines Chemical-Shifts von etwa 1,2 ppm auf und könnten Artefakte durch Suppressionspulse darstellen. Eine weitere mögliche Erklärung dieses Phänomen wäre, dass die stark veränderte Stoffwechsellage des Glioblastom-Gewebes für eine stark veränderte Gewebeszusammensetzung sorgt, bei denen die angeregten Protonen aufgrund der stark unterschiedlichen Moleküle, in denen sie enthalten sind, ein anderes Präzessionsverhalten, einschließlich der Relaxationszeiten besitzen. Außerdem ist bei Glioblastomen auch die für physiologische Spektren ungewöhnlich starke Anreicherung bestimmter Metaboliten bekannt.²⁷

Frequenzverschiebungen der Peaks waren auch bei den Spektren mit dem Patientenbefund einer „ZNS-Vaskulitis“ zu beobachten. Unterschiede in den absoluten und relativen Frequenzen von Metaboliten-Peaks für verschiedene Gewebsarten sind in der Literatur bekannt und werden u.a. durch die Gewebstemperatur, den pH-Wert und magnetische Suszeptibilität beeinflusst.^{28,29} Vor dem Hintergrund, dass entzündetes Gewebe oftmals pH-Verschiebungen besitzt, ist das Auftreten dieses Phänomens schlüssig.

Laktat-Peaks treten bei verschiedenen Diagnosen und Befunden auf, sind jedoch besonders häufig bei Glioblastomen (wie in der Literatur bekannt³⁰), der Metachromatischen Leukodystrophie und der X-chromosomalen Adrenoleukodystrophie zu beobachten. Für die letzten beiden Erkrankungen ist Laktat ein Marker für aktive Demyelinisierung und korreliert stark mit dem klinischen Zustand und sogar der Prognose des Patienten.^{24,31} Auch hypoxische Stoffwechsellagen können oft zur Bildung von Laktat führen^{32,33} (s. Spektren des Marklagers für die Altersgruppe 3 und 5 bei den ZNS-Vaskulitis-Spektren).

Viele dieser Beobachtungen sind durch eine Reduktion des Spektrums auf geschätzte Metabolitenkonzentrationen nicht möglich, könnten jedoch eine schnellere und genauere Diagnosefindung im klinischen Alltag ermöglichen.

Auch einige in der Literatur bekannte rein quantitative Zusammenhänge konnten jedoch bestätigt werden. Erhöhte Cho- und erniedrigte NAA-Konzentrationen (mit entsprechenden Veränderungen der korrespondierenden Peaks) sind ein allgemeines Kennzeichen entzündlicher und demyelinisierender (d.h. Myelin abbauende) Prozesse und werden als Zeichen eines vermehrten Umsatzes von Myelin verstanden.³⁴ Besonders ausgeprägt sind diese Spektrenmerkmale zudem bei Glioblastomen.³⁰ Davon grenzen sich die hypomyelinisierenden Erkrankungen (d.h. eine fehlende Bildung des Myelins) durch erniedrigte NAA- und Cho-Konzentrationen ab.³⁵

Für die demyelinisierenden Erkrankungen in den vorliegenden Datensätzen bestätigten sich die Erkenntnisse aus der Literatur: Für die Metachromatische Leukodystrophie, die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie und die unklare Myelinisierungsstörung war dies v.a. in den jüngeren Altersgruppen zu beobachten.

Der Rückgang dieser Tendenz mit steigendem Alter ist mutmaßlich durch einen Rückgang der aktiven Myelinisierung bedingt. Dabei könnte eine Art Selektionsprozess stattfinden, da Patienten mit bis in ein hohes Lebensalter andauernden Demyelinisierungsprozessen u.a. eine höhere Mortalität besitzen, die dadurch weniger häufig in den Datensätzen vorkommen würden.

Erhöhungen der ml-Konzentrationen im Marklager gelten als Gliose-Marker und sind häufig ebenfalls bei entzündlichen Demyelinisierungsprozessen zu finden.³⁴ Für Patienten mit den Diagnosen Metachromatischen Leukodystrophie und X-chromosomalen Adrenoleukodystrophien sind diese Zusammenhänge ebenfalls bekannt, wobei diese Veränderungen sich nicht nur auf das läsionelle Gewebe beziehen.^{25,36,37} Diese Zusammenhänge waren auch unter den untersuchten Spektren anhand Erhöhungen des korrespondierenden, normierten Peaks zu beobachten.

Die Erniedrigung des ml-Peaks in den Basalganglien-Spektren der „unklaren Myelinisierungsstörungen“ und „Morphologischen Entwicklungsstörung“ im jungen Patientenalter sind von Alterseffekten und dem Einfluss der Wahl des Referenzspektrums nicht sicher abzugrenzen, da die Spektren mit dem Patientenbefund „ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörung“ ähnliche ml-Peak-Veränderungen aufwiesen. Es scheint auch wenig Arbeiten in der Literatur zu Veränderungen der Spektren mit Voxelposition in den Basalganglien bei Myelinisierungsstörungen zu geben.

Erhöhungen des Glx-Peaks in den Basalganglien sind bei den Spektren von Patienten mit unklaren Myelinisierungsstörungen im jungen Erwachsenenalter zu beobachten. Bis 12 Jahre ist eine deutliche Variabilität und Aufhebung der physiologischen altersabhängigen Zunahme zu beobachten. Erhöhungen des Glx-Peaks finden sich im Marklager für Patienten mit dem Befund der Morphologischen Entwicklungsstörung. In der Literatur ist über das Verhalten des Glx-Peaks in den Basalganglien bei Patienten im Kindesalter wenig bekannt.

4.6 Erstellung der Diagnosekategorien

Die Erstellung und Auswertung von Spektren auf der Grundlage von Kategorien, die durch metabolische Überlegungen erstellt wurden, trifft viele Annahmen, die streng genommen empirischer Überprüfung in Form von pathologischen Studien bedarf.

Bei seltenen Erkrankungen liegen diese jedoch oft nicht vor und einem medizinischen Betrachter ist es dementsprechend überlassen durch sein Wissen über die Gesamtdynamik der Erkrankung eine Abschätzung der metabolischen Auswirkungen zu treffen, die im Spektrum auftauchen können.

Nicht alle vorliegenden genetischen Erkrankungen beeinflussen jedoch auf vorhersehbare Weise bestimmte Teile des Stoffwechsels. Insbesondere komplexe genetische Erkrankungen, die die Gendosis, Expression und Translation durch übergeordnete Prozesse verändern, führen oft zu schwer vorhersehbaren Konsequenzen für die Gesamtstoffwechsellage der Zellen. Oft werden Stoffwechselprozesse auf übergeordnete Weise beeinflusst. Kollagen-IV-Erkrankungen beeinflussen beispielsweise die Integrität der Blutgefäße, wodurch sich eine hypoxische Stoffwechsellage durch Mikroangiopathien in den zu

versorgenden Zellen einstellen kann, die ebenfalls in den korrespondierenden Spektren auftauchen kann.

Andere Ursachen für mögliche Stoffwechseleränderungen sind eine veränderte Genexpression durch neoplastische Veränderungen und Mutationen, aber auch durch heterotopes Gewebe (das ein ohnehin unterschiedliches Expressionsmuster besitzt, z.B. im Rahmen einer Metastase) eine veränderte Gefäßversorgung oder veränderte Neuronenaktivität (die sich ebenfalls auf die Stoffwechsellage der Neuronen bis hin zur Apoptose auswirken kann).

Bei Erkrankungen, bei denen sich der Einfluss der pathophysiologischen Veränderungen in nicht bekannter, unvorhersehbarer Weise auf die Stoffwechsellage des untersuchten Gewebes auswirkt, sind Vorhersagen über die mögliche Form des Spektrums von Patienten mit dieser Erkrankung deutlich schwieriger. Komplexe genetische Veränderungen wirken sich häufig übergeordnet auf die Stoffwechsellage betroffener Zellen aus. Dabei sind nicht einzelne Enzyme in ihrer Funktion eingeschränkt, sondern es kommt zu einer komplex veränderten Expression von Proteinen und Transkription von Ribonukleinsäuren. Dies wirkt sich auf den Stoffwechsel durch vielfältige biologische Mechanismen wie Veränderungen von Signalkaskaden mit Veränderung der Enzymaktivität durch beispielsweise Phosphorylierung, verändertes Splicing oder andere Mechanismen aus.

Sind dabei mehrere Teile des Stoffwechsels betroffen, ist eine eindeutige Zuordnung eines Erkrankungsbildes zu einer Diagnosekategorie, die sich auf einen einzelnen Teil des Stoffwechsels auswirkt, nur begrenzt sinnvoll. Bei seltenen Erkrankungen liegen diese jedoch oft nicht vor und einem medizinischen Betrachter ist es dementsprechend überlassen, durch sein Wissen über die Gesamtdynamik der Erkrankung eine Abschätzung der metabolischen Auswirkungen zu treffen, die im Spektrum auftauchen können.

Die Bildung dieser Kategorien sollte deshalb ein ganzheitliches Verständnis der Erkrankung von einem medizinischen Standpunkt berücksichtigen. Daten aus metabolisch-pathologischen Studien wären hier im weiteren Ausbau dieses Ansatzes hilfreich, um empirisch basierte Vermutungen über Ähnlichkeit von Spektren der erstellten Diagnosekategorien anstellen zu können. Dieser Ansatz wird in z.T. auch schon mit guten Ergebnissen verfolgt.²³

4.7 Mittelung und Auswertung der Spektren aus den einzelnen Diagnosekategorien

Die durch die Referenzierung entstandenen unterschiedlichen Chemical-Shift-Skalen der Spektren, machten für die sinnvolle Mittelung eine Interpolation für kanonische Chemical-Shift-Werte bei den Spektren notwendig. Durch die so erhaltenen Durchschnittsspektren zeigten sich gemeinsame Auffälligkeiten von in dieser Kategorie enthaltenen Spektren.

Eine lineare Interpolation wurde aufgrund der Einfachheit der Methode gewählt. Dabei könnte es sein, dass andere Möglichkeiten zur Interpolation genauere Annäherungen ergeben würden.

Durch das Zeigen des Fehlerbandes mit einer Breite von 0.2-facher Standardabweichung sollte zudem ein Eindruck der Streuung der Amplitude an den

verschiedenen Stellen des Spektrums entstehen. Um ein genaueres Ergebnis zu erhalten, wäre es noch möglich gewesen, die Varianz in Bezug auf die Stichprobenzahl zu korrigieren, die sich für die Durchschnittsspektren jeweils stark unterscheiden.

Viele der beobachteten Veränderungen in den Spektren verhielten sich uncharakteristisch (verminderte NAA-Peaks und erhöhte Cholin-Peaks). Einige dieser Veränderungen zeigten sich dabei jedoch für bestimmte Altersgruppen und Voxelpositionen (z.B. für die Diagnosekategorie 6 und 7).

Durch Zusammenschau der Spektrenformen für verschiedene Voxelpositionen und Echozeiten, sowie den verschiedenen Altersgruppen sowie deren Altersentwicklung ist es also prinzipiell möglich charakteristische Eigenschaften im Verhalten der Spektren zu finden, die eine weitere Differenzierung über die bisherigen Methoden hinaus ermöglichen.

4.8 Limitationen der Arbeit

Es war im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, eine sichere Zuordnung der Spektren zu den erstellten Diagnosekategorien zu treffen. Zum Teil lag dies an der Vielzahl und Heterogenität vorliegender Diagnosen, andererseits waren der Differenzierungsgrad der Diagnosen und die Genauigkeit klinischer Befunde oft sehr gering. Zudem handelt es sich um vorselektierte Datensätze.

Jedoch ist zum Finden jedweder Charakteristika bei den Spektren von Patienten der Diagnosekategorien vor allem eines notwendig: Eine standardisierte und vollständige Akquisition von Spektren sowie das systematische und gewissenhafte Erfassen der klinischen Symptomatik. Die Diagnostik profitiert von einer Integration aller verfügbaren Informationen in einer Weise, die die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Teile möglichst so optimal nutzt, dass eine Diagnose mit hoher Sicherheit gestellt werden kann.

Statistische Zusammenhänge sind jedoch umso schwerer zu erkennen, je heterogener, vollständiger, vorselektierter und formloser die vorliegenden Daten sind. Bei der Erhebung dieser gibt es jedoch sowohl im klinischen Alltag sowie in Studien Beschränkungen: Spektren mithilfe mehrerer Sequenzen aus verschiedenen Voxelpositionen zu akquirieren kostet Zeit, die nicht bei allen Patienten aufgrund von Patientenalter, Klaustrophobie und anderen Gründen aufgewendet werden kann. Der anfordernde Kliniker kann nicht immer ein vollständiges klinisches Bild des Patienten abgeben und beschränkt sich häufig auf die Hauptsymptomatik, die wenig quantifiziert ist.

Eine standardisierte Symptomerhebung vor Anforderung einer Bildgebung (z.B. im Sinne eines orientierend-neurologischen Befundes), die sich für die Beurteilung des klinischen Ausmaßes der Funktionseinschränkung auf Scores stützt (z.B. die Medical-Research-Council-Skala für die Kraftgrade von Extremitäten oder die Expanded Disability Status Scale (EDSS)), würde das Auffinden von deutlich mehr Zusammenhängen ermöglichen. Viele in der Vergangenheit durchgeführten Studien erhoben diese Daten. Eine routinemäßig mit der Bildgebungsanforderung angegebene systematisch erhobene klinische Einschätzung würden Auswertungen

deutlich aussagekräftiger machen. Dieser Ansatz wurde z.B. für die Metachromatische Leukodystrophie umgesetzt.²⁵

4.9 Ausblick

Die ganzheitliche Betrachtung von Spektren über Schätzungen vorliegender Metabolitenkonzentrationen hinaus sowie die Bildung von Diagnosekategorien als Grundlage für weitere diagnostische und therapeutische Entscheidungen bietet potenziell eine Möglichkeit den Nutzen der Spektroskopie für Erkrankungen des menschlichen Gehirns weiterhin zu erhöhen.

Die Bildung von Diagnosekriterien sollte dabei v.a. zwei Kriterien erfüllen: Es sollte eine möglichst große statistische Trennschärfe ermöglichen und aus einer Zuordnung zu diesen Diagnosekategorien sollte ein möglichst großer Informationszugewinn für die therapeutischen Konsequenzen erfolgen.

Die Zuordnung von Spektren zu einem Krankheitsbild oder einer Diagnosekategorie ist ein Klassifizierungsproblem für das mit der immer stärkeren Anwendung von Machine-Learning-Ansätzen für medizinische Daten eine Fülle von Ansätzen existieren. Dabei können Spektren als multidimensionale Datenpunkte aufgefasst werden mit denen gelabelte Trainingsdatensätze problemlos erstellt werden könnten.

Bei diesen Ansätzen ist es jedoch wichtig, dass entweder eine Normierung in Bezug auf vorliegende Meta- und Patientendaten stattfindet oder diese Informationen in den Trainingsprozess mit einbezogen werden. Dabei können Artefakte in den Spektren dafür sorgen, dass falsche Zusammenhänge erlernt werden.

In der Literatur finden sich schon Ansätze von eher statistischen Klassifizierungsverfahren Principal Component Analysis³⁸ über Random Forest Regression³⁹ bis hin zum Einsatz von künstlichen neuronalen Netzen⁴⁰, sowie die integrierte Verwendung vieler dieser Methoden.⁴¹

Dabei ist das Ziel immer eine Extraktion der für die Diagnose wichtigen Informationen. In diesem Zusammenhang ist es jedoch wichtig immer wieder eine visuelle Bewertung der Daten vorzunehmen und von automatisierten Auswertungsansätzen einen Schritt zurückzugehen. Machine-Learning-Ansätze sind sehr stark abhängig von ihren Trainingsdaten, die ohne gewissenhafte Aufbereitung schnell zum Lernen falscher Zusammenhänge führen. Um zu wissen, wie eine solche Aufbereitung zum Entfernen von Artefakten stattfinden sollte, müssen die Spektren in ihrer Ausprägung immer wieder visuell betrachtet werden.

Auch das Wissen darüber, welche Arten von Zusammenhängen gesucht werden sollen, ist selbst bei einer automatisierten Auswertung und Anwendung statistischer Verfahren wichtig. So können z.B. der Nutzen zusätzlicher (Meta-)Daten für Spektren wie der klinische Ausprägungsgrad einer Erkrankung, ihre zeitliche Dynamik und Unterschiede zwischen unterschiedlichen Voxelpositionen beurteilt werden. Dies ist besonders für Machine-Learning-Ansätze wichtig, da der Erfolg dieser Verfahren stark von der Merkmalauswahl abhängen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Aufmerksamkeit bei der Erforschung von Zusammenhängen zwischen Erkrankungen des menschlichen Gehirns und den korrespondierenden Spektren wieder stärker auf das Spektrum in seiner Gesamtheit zu richten. Eine Reduktion der Dimensionalität der Spektren ist für deren Klassifizierung sicherlich ein notwendiger Schritt, es sollte dabei jedoch immer wieder

ein Blick auf die Ausgangsdaten geworfen werden, die oft mehr Informationen enthalten als ursprünglich angenommen.

5 Zusammenfassung

Die Magnetresonanzspektroskopie des menschlichen Gehirns ist eine diagnostische Methode, um nicht-invasiv Aufschluss über die chemische Zusammensetzung eines untersuchten Hirnvolumens zu erhalten. Dabei spielt es im klinischen Alltag oft eine supportive Rolle, da die bekannten Zusammenhänge bis auf einige Ausnahmen oft nur eine grobe Einordnung verschiedener dysplastischer, genetischer und metabolischen Erkrankungen ermöglicht. Darüber hinaus gibt es jedoch auch einzelne Anwendungsbereiche für spezifische Fragestellungen wie der Differenzierung zwischen strahleninduzierter (Radiatio-)Nekrose und Tumorprogression bei Glioblastomen.

Nach der Akquisition eines FID-Signals, der Fourier-Transformation und dem Postprocessing wird in der Literatur oft eine Konzentrationsbestimmung von Metaboliten (die die Spektrform bestimmen) mithilfe von Software-Implementationen wie LCModel vorgenommen. Spektren können als Linearkombinationen sogenannter den Metaboliten zugehörigen Basisspektren verstanden werden, deren Anteil proportional zu ihrer Konzentration im untersuchten Gewebe ist. Daher wird häufig versucht, eine passende Linearkombination dieser Basisspektren zu finden, die das tatsächlich vorliegende Spektrum hinreichend erklärt. Hierfür muss eine Annahme über die im Gewebe vorhandenen Metaboliten getroffen werden und es erfolgt eine Reduktion des Informationsgehaltes des Spektrums auf wenige Zahlen – den so ermittelten mutmaßlichen Metabolitenkonzentrationen.

Dabei finden andere im Spektrum enthaltene Informationen wie Frequenzverschiebungen, zusätzliche Peaks und Baseline-Verschiebungen keinen Eingang in die Auswertung. Ziel dieser Arbeit ist deshalb die visuelle, ganzheitliche Bewertung der Spektren nach dem Postprocessing (d.h. nach der Fourier-Transformation des FID-Signals, sowie Phasen- und Frequenzkorrekturen und der Normierung) sowie die Herstellung von Zusammenhängen zu diesen mit den untersuchten Erkrankungsbildern.

Dafür wurden im Rahmen dieser Arbeit durch die untersuchenden Radiologen archivierte SVS-PRESS-Datensätze untersucht und Diagnosen oder, falls nicht vorhanden, klinische Befunde zu den zugehörigen Patienten erhoben und in anonymisierten Listen festgehalten. Zusätzlich fanden die (nicht immer vorhandenen) Voxelpositionen und das Alter der Patienten Eingang in diese Liste.

Letzteres ist wichtig für die Vergleichbarkeit der Spektren, da sich die Gewebezusammensetzung mit dem Alter verändert und für unterschiedliche Hirnregionen unterscheidet.

In einem ersten Schritt zur visuellen Auswertung wurden die Spektren der Patienten mit den häufigsten Befunden bzw. Diagnosen jeweils überlagert und nach Voxelposition, Echozeit und Altersgruppen (oder Altersintervallen) getrennt und überlagert mit einem Referenzspektrum dargestellt. Das relative Alter der Patienten innerhalb der Altersgruppe fand über eine Farbkodierung Eingang.

Untersucht wurden dabei die Befunde bzw. Diagnosen „ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörung“, „unklare Myelinisierungsstörung“, Metachromatische Leukodystrophie, X-chromosomale Adrenoleukodystrophie, Morphologische Entwicklungsstörungen, Glioblastom, „ZNS-Vaskulitis“ und Hereditäre Spastische Spinalparalyse (HSP).

Es konnten dabei einige in der Literatur bekannte physiologische Altersentwicklungen beobachtet und bestätigt werden. Die „ätiologisch ungeklärte globale Entwicklungsstörung“ diente dabei bei Abwesenheit einer Kontrollgruppe als Referenz einer physiologischen Entwicklung der Spektren.

Beobachtet wurden bei diesen Spektren eine altersabhängige Zunahme des NAA-, des Glx- und des ml-Peaks, sowie eine Abnahme des Cho-Peaks mit Akzentuierung dieser Entwicklungen für jeweils verschiedene Voxelpositionen und Altersgruppen (meist jedoch für ein jüngeres Alter). Die altersabhängige Zunahme des ml-Peaks zeigt sich dabei im Widerspruch zur Literatur.

Im Kontrast hierzu wiesen Patienten mit X-chromosomaler Adrenoleukodystrophie und Patienten mit einer Hereditären Spastischen Spinalparalyse für verschiedene Altersgruppen eine altersbedingte Abnahme des NAA-Peaks und für den Cho-Peak eine altersbedingte Zunahme auf.

Es wurden zudem qualitative Unterschiede gefunden, die in der herkömmlichen Auswertungsmethode mithilfe des Findens von Linearkombinationen keinen Eingang finden: Spektren von Patienten mit einer Form der ZNS-Vaskulitis oder einem Glioblastom wiesen häufig eine Frequenzverschiebung der Metaboliten-Peaks auf. Glioblastom-Spektren wiesen zudem zusätzlich häufig verschobene Baselines, bizarre Spektrenformen und zusätzliche Peaks auf.

Zudem konnten auch einige in der Literatur bekannte quantitative Zusammenhänge bestätigt werden: Die für demyelinisierende Erkrankungen typischen Veränderungen wie eine Abnahme des NAA-Peaks, eine Zunahme des Cho- und ml-Peaks sowie für aktive Demyelinisierungsprozesse typische Laktat-Peaks wurden für verschiedene Erkrankungen gefunden und in der Literatur bekannte Zusammenhänge bestätigt.

Darüber hinaus wurden altersabhängige Entwicklungen der ml- und Glx-Peaks für Voxelpositionen in den Basalganglien gefunden, die in der Literatur noch nicht beschrieben worden zu sein scheinen.

Eine Auswertung der restlichen Spektren stellte aufgrund der Heterogenität der Befunde und Diagnosen der restlichen Patienten eine große Herausforderung dar. Zur besseren Nutzbarkeit wurden Diagnosen zu Diagnosekategorien zusammengefasst, von denen am ehesten davon auszugehen ist, dass sie sich in ihrem Einfluss auf die Stoffwechsellage des untersuchten Hirngewebes ähneln und somit ähnliche Spektren in den untersuchten Patienten hervorbringen.

Die Spektren dieser Diagnosekategorien wurden nach dem Postprocessing und einer linearen Interpolation für kanonisch gewählte Chemical-Shift-Werte gemittelt. Das bedeutet, dass für diese Chemical-Shift-Werte jeweils ein Mittelwert für die Amplitude der Spektren an dieser Stelle ermittelt worden ist. Das Ergebnis hiervon waren Durchschnittsspektren, die für jeden Chemical-Shift-Wert jeweils einen

Durchschnittswert der Amplitude aller Spektren in der jeweiligen Diagnosekategorie als Wert besitzen.

Diese resultierenden Durchschnittsspektren boten Aufschluss über das gemittelte Verhalten der Spektren dieser Diagnosekategorien. Damit sollte untersucht worden, ob es möglich sei, mithilfe eines Spektrums eine eindeutige Diagnosezuordnung unter Einbezug von Patienten und Spektrenmetadaten wie der Altersgruppe (und Veränderungen der Durchschnittsspektren dieser Diagnosekategorien zwischen diesen), Voxelposition und Sequenzparametern zu erreichen. Dies konnte zwar nicht mit Sicherheit erfolgen, aber es konnte gezeigt werden, dass oftmals ein relativ spezifisches Verhalten der Durchschnittsspektren in Zusammenschau mit den Metadaten sichtbar wurde. U.a. zeigten sich für einige Diagnosekategorien Veränderungen, die zwar insgesamt unspezifisch sind, jedoch in einigen Kombinationen aus Voxelposition und Altersgruppe spezifisch auftrat.

Dadurch konnte gezeigt werden, dass die Interpolation und Mittelung von Spektren auf Grundlage von Diagnosekategorien und Metadaten (Voxelposition, Patientenalter und verwendete Echozeit) eine Möglichkeit bietet, neue Zusammenhänge zwischen Spektren und Erkrankungen zu finden, die über Konzentrationsbestimmungen hinaus gehen.

Nützliche Ergänzungen in weiterführenden Arbeiten wären das Erstellen von Diagnosekategorien auf der Grundlage von histopathologischen Arbeiten, Datensätzen mit systematisch erhobenen klinischen Befunden, zuverlässig erhobenen Metadaten wie der Voxelposition und verwendeter Feldstärke und das Verwenden angepasster Streuungsmaße.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Cecil KM, Naidu P. Advances in Pediatric Neuroimaging. MR Spectroscopy. *Semin Pediatr Neurol.* 2020;33:100798. doi:10.1016/j.spen.2020.100798.
- 2 Bray MD, Mullins ME. Metabolic white matter diseases and the utility of MR spectroscopy. *Radiol Clin North Am.* 2014;52(2):403-411. doi:10.1016/j.rcl.2013.11.012.
- 3 Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med.* 1993;30(6):672-679. doi:10.1002/mrm.1910300604.
- 4 Kreis R, Ernst T, Ross BD. Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med.* 1993;30(4):424-437. doi:10.1002/mrm.1910300405.
- 5 Cecil KM. MR spectroscopy of metabolic disorders. *Neuroimaging Clin N Am.* 2006;16(1):87-116, viii. doi:10.1016/j.nic.2005.10.004.
- 6 Felber SR, Sperl W, Chemelli A, Murr C, Wendel U. Maple syrup urine disease: metabolic decompensation monitored by proton magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Ann Neurol.* 1993;33(4):396-401. doi:10.1002/ana.410330412.
- 7 Schneider JF. MR spectroscopy in children: protocols and pitfalls in non-tumorous brain pathology. *Pediatr Radiol.* 2016;46(7):963-982. doi:10.1007/s00247-014-3270-z.
- 8 Klose U. In vivo proton spectroscopy in presence of eddy currents. *Magn Reson Med.* 1990;14(1):26-30. doi:10.1002/mrm.1910140104.
- 9 Blüml S, Wisnowski JL, Nelson MD, et al. Metabolic maturation of the human brain from birth through adolescence: insights from in vivo magnetic resonance spectroscopy. *Cereb Cortex.* 2013;23(12):2944-2955. doi:10.1093/cercor/bhs283.
- 10 Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010;86(6):329-338. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010.
- 11 Vanderver A, Hussey H, Schmidt JL, Pastor W, Hoffman HJ. Relative Incidence of Inherited White Matter Disorders in Childhood to Acquired Pediatric Demyelinating Disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2012;19(4):219-223. doi:10.1016/j.spen.2012.10.001.
- 12 Gustavson KH, Hagberg B. The incidence and genetics of metachromatic leucodystrophy in northern Sweden. *Acta Paediatr Scand.* 1971;60(5):585-590. doi:10.1111/j.1651-2227.1971.tb06994.x.
- 13 Heinisch U, Zlotogora J, Kafert S, Gieselmann V. Multiple mutations are responsible for the high frequency of metachromatic leukodystrophy in a small geographic area. *Am J Hum Genet.* 1995;56(1):51-57.
- 14 Holve S, Hu D, McCandless SE. Metachromatic leukodystrophy in the Navajo: fallout of the American-Indian wars of the nineteenth century. *Am J Med Genet.* 2001;101(3):203-208. doi:10.1002/ajmg.1362.
- 15 Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, et al. X-Linked Adrenoleukodystrophy: Overview and Prognosis as a Function of Age and Brain Magnetic Resonance Imaging Abnormality. A Study Involving 372 Patients. *Neuropediatrics.* 2000;31(5):227-239. doi:10.1055/s-2000-9236.
- 16 Moser A, Jones R, Hubbard W, et al. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *IJNS.* 2016;2(4):15. doi:10.3390/ijns2040015.

- 17 Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2013;126(3):307-328. doi:10.1007/s00401-013-1115-8.
- 18 Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, et al. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol.* 2013;70(6):746-755. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1707.
- 19 Denora PS, Santorelli FM, Bertini E. Hereditary spastic paraplegias: one disease for many genes, and still counting. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1899-1912. doi:10.1016/B978-0-444-59565-2.00060-5.
- 20 Marquardt DW. An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics.* 1963;11(2):431-441. doi:10.1137/0111030.
- 21 Toft PB, Leth H, Lou HC, Pryds O, Henriksen O. Metabolite concentrations in the developing brain estimated with proton MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging.* 1994;4(5):674-680. doi:10.1002/jmri.1880040510.
- 22 Horská A, Kaufmann WE, Brant LJ, Naidu S, Harris JC, Barker PB. In vivo quantitative proton MRSI study of brain development from childhood to adolescence. *J Magn Reson Imaging.* 2002;15(2):137-143. doi:10.1002/jmri.10057.
- 23 van der Voorn JP, Pouwels PJW, Powers JM, et al. Correlating quantitative MR imaging with histopathology in X-linked adrenoleukodystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(3):481-489. doi:10.3174/ajnr.A2327.
- 24 van Rappard DF, Klauser A, Steenweg ME, et al. Quantitative MR spectroscopic imaging in metachromatic leukodystrophy: value for prognosis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(1):105-111. doi:10.1136/jnnp-2017-316364.
- 25 Feldmann J, Martin P, Bender B, et al. MR-spectroscopy in metachromatic leukodystrophy: A model free approach and clinical correlation. *Neuroimage Clin.* 2023;37:103296. doi:10.1016/j.nicl.2022.103296.
- 26 Erichsen AK, Server A, Landrø NI, Sandvik L, Tallaksen CME. Proton magnetic resonance spectroscopy and cognition in patients with spastin mutations. *J Neurol Sci.* 2009;277(1-2):124-129. doi:10.1016/j.jns.2008.10.030.
- 27 Kim H, Kim S, Lee HH, Heo H. In-Vivo Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of 2-Hydroxyglutarate in Isocitrate Dehydrogenase-Mutated Gliomas: A Technical Review for Neuroradiologists. *Korean J Radiol.* 2016;17(5):620-632. doi:10.3348/kjr.2016.17.5.620.
- 28 Chadzynski GL, Bender B, Groeger A, Erb M, Klose U. Tissue specific resonance frequencies of water and metabolites within the human brain. *J Magn Reson.* 2011;212(1):55-63. doi:10.1016/j.jmr.2011.06.009.
- 29 Coman D, Trubel HK, Rycyna RE, Hyder F. Brain temperature and pH measured by ¹H chemical shift imaging of a thulium agent. *NMR Biomed.* 2009;22(2):229-239. doi:10.1002/nbm.1312.
- 30 Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(2):146-153. doi:10.1016/j.clineuro.2012.11.002.
- 31 Eichler FS, Barker PB, Cox C, et al. Proton MR spectroscopic imaging predicts lesion progression on MRI in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology.* 2002;58(6):901-907. doi:10.1212/WNL.58.6.901.
- 32 Lee JW, Sreepada LP, Bevers MB, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy After Cardiac Arrest. *Neurology.* 2022;98(12):e1226-e1237. doi:10.1212/WNL.0000000000013297.

- 33 Fan G, Wu Z, Chen L, Guo Q, Ye B, Mao J. Hypoxia-ischemic encephalopathy in full-term neonate: correlation proton MR spectroscopy with MR imaging. *Eur J Radiol.* 2003;45(2):91-98. doi:10.1016/S0720-048X(02)00021-9.
- 34 Bitsch A, Bruhn H, Vougioukas V, et al. Inflammatory CNS Demyelination: Histopathologic Correlation with In Vivo Quantitative Proton MR Spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20(9):1619-1627.
- 35 Steenweg ME, Wolf NI, van Wieringen WN, Barkhof F, van der Knaap MS, Pouwels PJ. Quantitative MRI in hypomyelinating disorders. *Neurology.* 2016;87(8):752-758. doi:10.1212/WNL.0000000000003000.
- 36 van de Stadt SIW, Huffnagel IC, Turk BR, van der Knaap MS, Engelen M. Imaging in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics.* 2021;52(4):252-260. doi:10.1055/s-0041-1730937.
- 37 Kruse B, Hanefeld F, Christen HJ, et al. Alterations of brain metabolites in metachromatic leukodystrophy as detected by localized proton magnetic resonance spectroscopy in vivo. *J Neurol.* 1993;241(2):68-74. doi:10.1007/BF00869766.
- 38 Confort-Gouny S, Vion-Dury J, Nicoli F, et al. A multiparametric data analysis showing the potential of localized proton MR spectroscopy of the brain in the metabolic characterization of neurological diseases. *J Neurol Sci.* 1993;118(2):123-133. doi:10.1016/0022-510X(93)90101-4.
- 39 Descoteaux M, Maier-Hein L, Franz A, Jannin P, Collins DL, Duchesne S. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2017.* Cham: Springer International Publishing; 2017.
- 40 Chen D, Wang Z, Di Guo, Orekhov V, Qu X. Review and Prospect: Deep Learning in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Chemistry.* 2020;26(46):10391-10401. doi:10.1002/chem.202000246.
- 41 Franco P, Huebschle I, Simon-Gabriel CP, et al. Mapping of Metabolic Heterogeneity of Glioma Using MR-Spectroscopy. *Cancers (Basel).* 2021;13(10). doi:10.3390/cancers13102417.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Diagnostischen und Interventionellen Neuroradiologie der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Uwe Klose durchgeführt.

Die Konzeption der Studie und die Auswertung der vorliegenden Daten erfolgte ebenfalls in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Uwe Klose und Prof. Dr. Benjamin Bender.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen wurden als solche gekennzeichnet.

Tübingen, den 28.03.2025

Elias Mennad

8 Danksagung

Vielen Dank an meinen Doktorvater Prof. Dr. Uwe Klose, der mich geduldig bei der Erstellung meiner ersten wissenschaftlichen Arbeit begleitete, meinen Sinn für das Wesentliche schärfte und mir durch frustrierende Phasen im Schaffensprozess half.

Ebenfalls einen großen Dank an meinen ärztlichen Betreuer Prof. Dr. Benjamin Bender, der sich oft Zeit nahm, meine Arbeit durch sein großes klinisches Wissen und seine Kenntnis der bildgebenden Verfahren zu bereichern. Ich bedanke mich zudem sehr herzlich bei Prof. Dr. Samuel Gröschel, der mich durch sein neuropädiatrisches Wissen und durch die Beantwortung offener Fragen unterstützte und Herrn Bernd Kardatzki, dessen technische Unterstützung unerlässlich war.

Meinem Freund Manuel Lubetzki sei außerdem ein Dank für die Unterstützung in vielen technischen Fragen ausgesprochen, der sein großes Wissen in den verschiedensten Bereichen zum Preis eines unterhaltsamen Gespräches immer gern zur Verfügung stellt und mich stets hilfsbereit berät.

Zuletzt noch einen großen Dank an all meine Freunde, die mich auf verschiedenste Weisen durch das Studium und die Doktorarbeit hinweg begleitet und unterstützt haben, insbesondere Anna Zoldina und Samuel Tobias Böhm-Gonzalez. Danke an euch alle!

9 Verweise

- Eine Karte des menschlichen Stoffwechsels der Universität Stanford, die zur Erstellung der Diagnosekategorien in dieser Arbeit verwendet worden ist, kann hier angefordert werden: <https://metabolicpathways.stanford.edu/>

10 Glossar

FID: Free Induction Decay.

NAA-Peak: N-Acetylaspartat-Peak, bestehend aus den Resonanzen von N-Acetylaspartat und N-Acetylaspartyl-Glutamat.

Cho-Peak: Cholin-Peak, bestehend aus den Resonanzen aller Cholin-enthaltenden Metaboliten bei etwa 3.2 ppm.

Cr-Peak: Kreatin-Peak, bestehend aus den Resonanzen freien Kreatins und Phosphokreatins. Für diesen Peak gibt es zwei Resonanzen bei jeweils etwa 3 ppm (Hauptpeak) und 3.9 ppm (Nebenpeak).

Glx-Peak: Glutamat-Glutamin-Peak, bestehend aus den Resonanzen der gleichnamigen Metaboliten mit Maximum bei etwa 2 ppm. Nur für Spektren mit kurzer (30ms) sichtbar.

mi-Peak: myo-Inositol-Peak, bestehend aus der Resonanz des gleichnamigen Metaboliten bei etwa 3.5 ppm. Nur für Spektren mit kurzer (30ms) sichtbar.