

Aus dem Institut für Röntgendiagnostik der Universität

Würzburg

Abteilung für Neuroradiologie

Direktor: Professor Dr. med. Solymosi

**Single-Voxel- versus Multi-Voxel-
Protonen-MR-Spektroskopie bei
verschiedenen intrakraniellen Läsionen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Susanne Morche

aus Fürth

Würzburg, Mai 2004

Referentin: Priv.-Doz. Dr. M. Warmuth-Metz

Koreferent: Prof. Dr. L. Solymosi

Dekan: Prof. Dr. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 17.02.2005

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Geschichte	1
Physikalische Grundlagen der Spektroskopie	2
Ortsauflösung: Einzelvoxeltechnik und spektroskopische Bildgebung	6
Quantitative Spektroskopie in der Zeit- und Frequenzdomäne	10
Hirntumoren: Einteilung und Diagnostik	11
Spektroskopie von Nervengewebe	14
Patienten und Methode	17
Einschlusskriterien	18
Ausschlusskriterien	19
Aufnahmeprozess	19
Postprocessing des Datenmaterials an der Workstation des Tomographen	21
Analyse der Spektren	21
Statistische Auswertung	24
Ergebnisse	27
CHO/CRE	28
CHO/NAA	31
NAA/CRE	34
LAC/CRE	37
LIP/CRE	40
Diskussion	43
Spektroskopische Diagnostik	43
Diskussion der eigenen Ergebnisse	44

Vergleich mit Ergebnissen aus Arbeiten, die sich mit der Problematik SVS vs MV beschäftigen	45
Probleme bei der Auswertung der eigenen Ergebnisse	46
Schlussfolgerungen	47

Glossar **47**

Anregungspuls	47
Echozeit (TE, time to echo)	48
Repetitionszeit (TR, time to repetition)	48
Elementarladung	48
Filter	49
Fit	49
Fourier-Transformation	49
Kernmagnetom	50
Lorentzfunktion	50
Präzedieren	50
Protonenmasse	50
Shimming	50

Tabellenverzeichnis

1	WHO-Klassifikation der Hirntumoren(Auswahl)[25]	13
2	Pathologisches Gewebe	18
3	Gesundes Gewebe (Spektren aus der gegenseitigen Hemisphäre)	19
4	Konstante Parameter bei SVS- und CSI-Messungen	21
5	Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler und Konfidenzintervall für die CHO/CRE-Ratio bei SVS und MV	28

6	Vergleich innerhalb einer Entität zwischen SVS und MV für die CHO/CRE-Ratio	28
7	Vergleich zwischen den Entitäten - SVS vs MV für die CHO/CRE-Ratio .	30
8	Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler und Konfidenzintervall für die CHO/NAA-Ratio bei SVS und MV	31
9	Vergleich innerhalb einer Entität zwischen SVS und MV für die CHO/NAA-Ratio	31
10	Vergleich zwischen den Entitäten - SVS vs MV für die CHO/NAA-Ratio .	33
11	Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler und Konfidenzintervall für die NAA/CRE-Ratio bei SVS und MV	34
12	Vergleich innerhalb einer Entität zwischen SVS und MV für die NAA/CRE-Ratio	34
13	Vergleich zwischen den Entitäten - SVS vs MV für die NAA/CRE-Ratio .	36
14	Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler und Konfidenzintervall für die LAC/CRE-Ratio bei SVS und MV	37
15	Vergleich innerhalb einer Entität zwischen SVS und MV für die LAC/CRE-Ratio	37
16	Vergleich zwischen den Entitäten - SVS vs MV für die LAC/CRE-Ratio .	39
17	Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler und Konfidenzintervall für die LIP/CRE-Ratio bei SVS und MV	40
18	Vergleich innerhalb einer Entität zwischen SVS und MV für die LIP/CRE-Ratio	40
19	Vergleich zwischen den Entitäten - SVS vs MV für die LIP/CRE-Ratio . .	42

Abbildungsverzeichnis

1	Präzedierender Dipol-Vektor	3
2	Nettomagnetisierung M bei statischem B_0 -Feld und oszillierendem B_1 -Feld	4

3	FID-Signal bei Anregung durch einen Hochfrequenzpulsgeber	5
4	Position des definierten Gewebsvolumens (=Voxel) in der Einzelvoxel- spektroskopie (die spektroskopische Darstellung dient nur der Anschau- lichkeit und wurde nicht zur Auswertung verwendet)	7
5	Position des Voxelrasters in der spektroskopischen Bildgebung (die spek- troskopische Darstellung dient nur der Anschaulichkeit und wurde nicht zur Auswertung verwendet)	8
6	NMR-Signal als Funktion der Zeit	10
7	Graphische Darstellung des NMR-Signals als Funktion der Frequenz in Form einer Lorentzfunktion	11
8	Physiologisches Spektrum mit Cholin, Creatin und NAA, dargestellt durch die 3 höchsten Peaks von links nach rechts, weiter rechts das negativ ge- richtete Laktatdoublet.	15
9	Ergebnisblatt einer spektroskopischen Auswertung mit AMARES	23
10	Untergliederung aller Aufnahmen in Untergruppen.	25
11	Punktscharen aller Aufnahmen von SVS und CSI im Vergleich mit Mit- telwert und Standardabweichung für die Ratio CHO/CRE	29
12	Punktscharen aller Aufnahmen von SVS und CSI im Vergleich mit Mit- telwert und Standardabweichung für die Ratio CHO/NAA.	32
13	Punktscharen aller Aufnahmen von SVS und CSI im Vergleich mit Mit- telwert und Standardabweichung für die Ratio NAA/CRE.	35
14	Punktscharen aller Aufnahmen von SVS und CSI im Vergleich mit Mit- telwert und Standardabweichung für die Ratio LAC/CRE.	38
15	Punktscharen aller Aufnahmen von SVS und CSI im Vergleich mit Mit- telwert und Standardabweichung für die Ratio LIP/CRE.	41
16	Echozeit und Repetitionszeit	48
17	Präzedieren eines Vektors	51

Einleitung

Die vorliegende Arbeit behandelt den Einsatz der Protonen-NMR-Spektroskopie an intrazerebralem Gewebe mit und ohne pathologische Veränderung. Die Kernfrage dieser Arbeit ist, ob zwischen der Single Voxel Spektroskopie (SVS) und dem Chemical Shift Imaging (CSI) ein relevanter Unterschied bezüglich Informationsgehalt und klinischer Relevanz besteht. Die Problematik wurde anhand von Patientenuntersuchungen in der Abteilung für Neuroradiologie der Universität Würzburg untersucht. Zu Beginn soll ein Überblick über die Grundlagen, die verschiedenen Methoden und die Einsatzmöglichkeiten der Spektroskopie gegeben werden. Zum besseren Verständnis folgen einige Informationen zu Hirntumoren und ihrer Diagnostik. Die Ergebnisse der Studie sollen dann dargestellt und ihre Bedeutung für den heutigen Wissensstand in Forschung und Praxis diskutiert werden.

Geschichte

Nachdem Purcell [1] und Bloch [2] im Jahre 1946 erstmalig das Phänomen der Kernmagnetresonanz beschrieben hatten, wurde die Methode zunächst nur für Stoffanalysen angewendet. 1950, also 4 Jahre später, postulierte Proctor, dass die magnetischen Eigenschaften eines Kerns, die sich in seiner Resonanzfrequenz ausdrücken, von seiner chemischen Umgebung abhängig sind und nannte das *chemische Verschiebung (chemical shift)* [3]. Diese Entdeckung war ein entscheidender Meilenstein und wird später genauer erörtert. Für die Medizin hat die Kernmagnetresonanz zwei Einsatzbereiche: Die Kernspintomographie als bildgebendes Verfahren, erstmals 1973 von Lauterbur [4] durchgeführt und die NMR-Spektroskopie. Eine Weiterentwicklung im Jahre 1986 von Luyten et al. [5] ist die spektroskopische Bildgebung, auch chemical shift imaging (CSI) genannt. Sie verbindet die Vorteile der Bildgebung mit denen der Spektroskopie und stellt die räumliche Verteilung von Stoffwechselprodukten dar [6]. Während die Kernspintomographie schnell ihren festen Platz in der medizinischen Diagnostik gefunden hat und heutzutage unverzichtbar geworden ist, stand die Spektroskopie noch einige Zeit vor technischen Hürden. Inzwischen hat es die technische Entwicklung jedoch ermöglicht, mit akzeptablem Aufwand verwertbare Spektren in klinischen Systemen zu produzieren. Die Untersuchungszeit hat sich zudem auf circa 5 (SVS) bis 50 (CSI) Minuten verkürzt und ist den meisten Patienten zuzumuten. Die Reproduzierbarkeit und Aussagekraft der Spektren

stehen ebenso wie die Optimierung des Aufnahmevorgangs im Mittelpunkt der heutigen Forschung.

Physikalische Grundlagen der Spektroskopie

Diese Erläuterung der physikalischen Zusammenhänge auf dem Gebiet der Kernmagnetresonanz stellt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Vielmehr soll dem Leser das Werkzeug zum Verständnis aller verwendeten und diskutierten Verfahren gegeben werden. Er soll in der Lage sein, sich beim Lesen dieser Arbeit ein Bild über das Entstehen von Spektren und ihre Bedeutung zu machen. Falls das Interesse an weitergehenden Informationen bestehen sollte, wird auf bewährte Fachliteratur verwiesen, zum Beispiel *Gadian, NMR and its application to living systems* [7]. Einige technische Begriffe, die in der Theorie und bei Beschreibung der Aufnahmevorgänge genannt sind, sind gesondert in einem Glossar alphabetisch aufgelistet und erklärt.

Kernmagnetresonanz

Jeder Atomkern besteht aus Neutronen und Protonen, dabei bilden jeweils ein Neutron und ein Proton ein Nukleon. Jedes Nukleon besitzt einen Eigendrehimpuls - den Spin -, der 2 Zustände annehmen kann: diese werden in $+\frac{1}{2}$ und $-\frac{1}{2}$ ausgedrückt und stellen gleichzeitig 2 Energieniveaus dar.

Der Atomkern besitzt folglich ebenfalls einen Kernspin, der die Summe der Spins aller Nukleonen ist. In Abhängigkeit von diesem Kernspin besitzt jeder Atomkern ein magnetisches Moment. Dieses ist unter anderem vom Kernmagnetom, der Elementarladung und der Protonenmasse abhängig. Anders ausgedrückt, stellt eine Masse an Atomkernen viele magnetische Dipole dar.

Ohne äußeres Magnetfeld, also im Normalfall, sind diese beliebig orientiert und die Nettomagnetisierung ist Null. Die beiden Energieniveaus sind gleichmässig besetzt und gleichen sich aus. Setzt man die Atomkerne einem statischen Magnetfeld B_0 aus, so präzedieren die Dipole um die Achse des Magnetfeldes mit einer charakteristischen Frequenz, diese bezeichnet man als Larmor-Frequenz. Durch diese Orientierung der Dipole entsteht eine Nettomagnetisierung M , die parallel zum äußeren Magnetfeld B_0 gerichtet ist. (Siehe Abbildung 1)

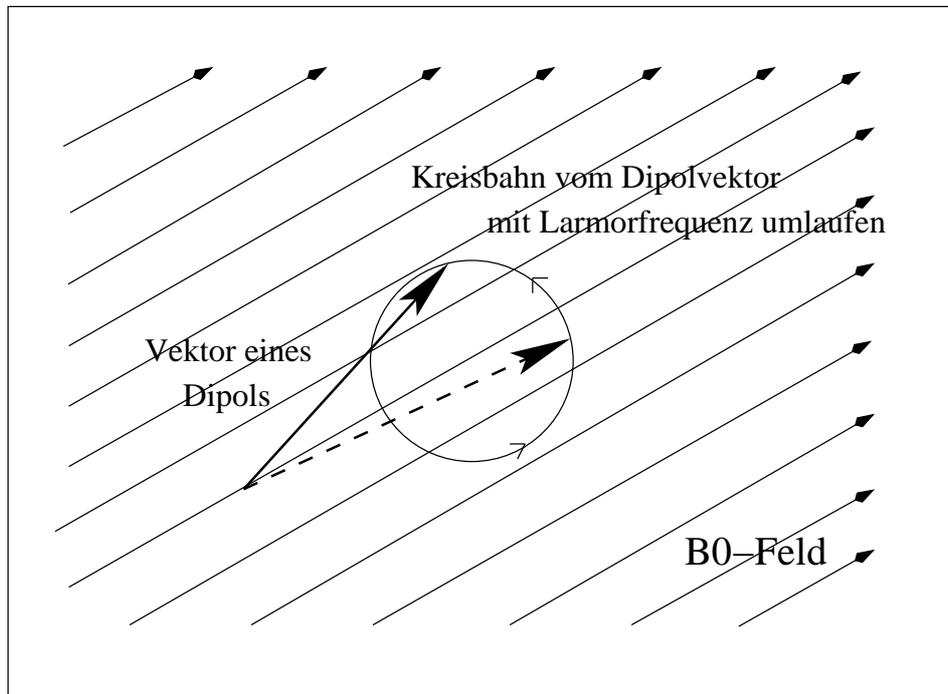


ABBILDUNG 1: PRÄZEDIERENDER DIPOL-VEKTOR

Lässt man nun ein magnetisches Wechselfeld auf die Atomkerne einwirken, so ändert sich die Orientierung der Dipole in Abhängigkeit von der Zeit. Zwischen den beiden Energieniveaus der Nukleonen aller Atomkerne werden im Resonanzfall Übergänge induziert und entziehen dem äußeren, magnetischen Wechselfeld Energie. Diese Eigenschaft ist die magnetische Kernresonanz, kurz NMR (nuclear magnetic resonance).

Longitudinale Relaxationszeit T_1

Die Rückkehr des Spinsystems nach Abschalten des äußeren Wechselfelds in seinen Grundzustand erfolgt unter Energieabgabe an die Umgebung, die auch als Gitter bezeichnet wird. Dieser Vorgang ist die Spin-Gitter-Relaxation und entspricht dem Rückgang der longitudinalen Nettomagnetisierung M auf den Wert 0. Sie erfolgt innerhalb der longitudinalen Relaxationszeit T_1 .

Transversale Relaxationszeit T_2

Nun legt man senkrecht zum statischen Magnetfeld B_0 in der z -Achse ein oszillierendes Magnetfeld B_1 , die Nettomagnetisierung M beginnt auf einer Spiralbahn um B_0 mit Nullpunkt in der xy -Ebene zu präzidieren (Siehe Abbildung 2). Schaltet man B_1 dann wieder ab, so entsteht eine Transversalmagnetisierung M' . Diese verändert die Energie des Spinsystems nicht, löst aber eine Wechselwirkung zwischen den Spins aus, so dass eine Phaseninkohärenz auftritt. Diese ist neben Inhomogenitäten im statischen B_0 -Magnetfeld die Ursache für das Abklingen der transversalen Magnetisierung. Dieser Prozess wird als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet und benötigt die transversalen Relaxationszeit T_2 .

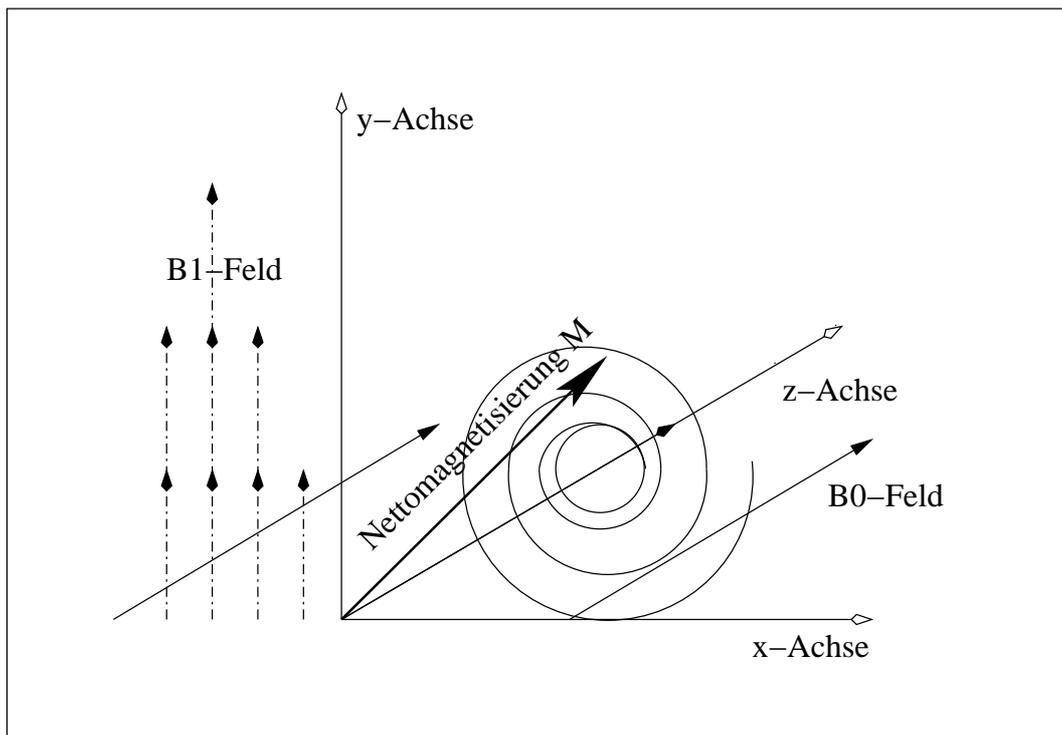


ABBILDUNG 2: NETTOMAGNETISIERUNG M BEI STATISCHEM B_0 -FELD UND OSZILLIERENDEM B_1 -FELD

Freier Induktionszerfall (free induction decay, FID)

Da die Transversalmagnetisierung M' nach Einwirken eines kontinuierlichen Hochfrequenzpulses in der xy -Ebene oszilliert, wird in einer Spule eine Spannung U_{ind} induziert, die einer exponentiell gedämpften Sinusschwingung entspricht. Dieses Spannungsmuster bezeichnet man als freien Induktionszerfall oder FID (free induction decay). Mit Hilfe von Empfangsspule, Hochfrequenzverstärkern und Digital-Analog-Wandlern wird der FID festgehalten und man erhält das eigentliche NMR-Signal, das in Abbildung 3 dargestellt ist.

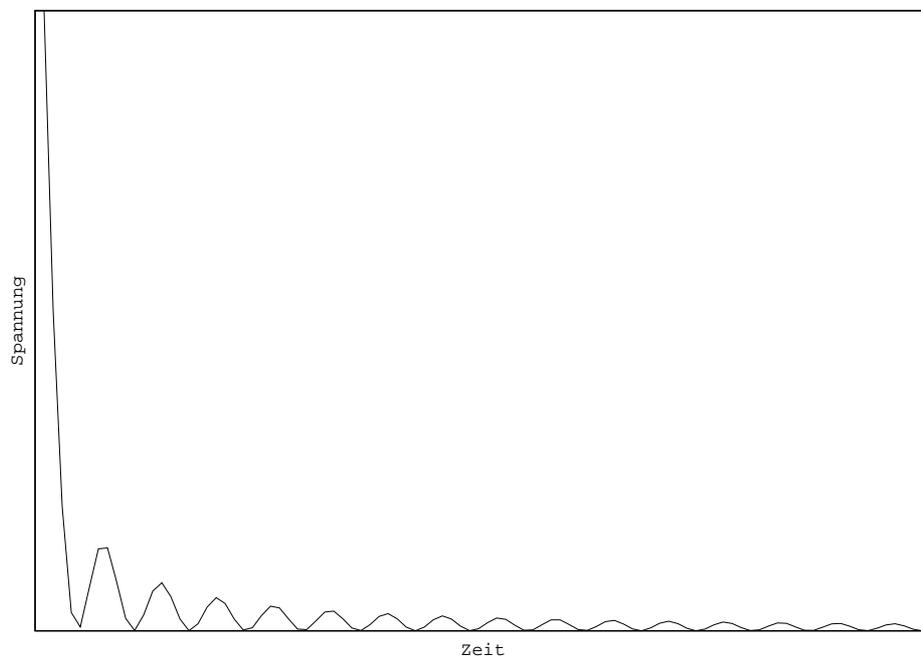


ABBILDUNG 3: FID-SIGNAL BEI ANREGUNG DURCH EINEN HOCHFREQUENZPULSGEBER

Chemische Verschiebung (chemical shift)

Die charakteristische Resonanzfrequenz eines Atomkerns hängt also zum einen von seinem Kernspin und dementsprechend von seiner Elementarladung, Protonenmasse usw. ab, aber auch von seinem chemischen Umfeld wie dem Bindungspartner und Bindungs-

art. Das äußere B_0 -Feld induziert also elektrische Ströme zwischen einzelnen Atomen und Molekülen, so dass jede Kernspezies ein charakteristisches, effektives Magnetfeld besitzt. Dies nützt man aus, um eine Kernspezies - zum Beispiel Wasserstoffprotonen - in verschiedenen Molekülen durch entsprechend verschiedene Resonanzfrequenzen in einem Spektrum darzustellen. Um die Resonanzfrequenz eines Moleküls von der Stärke des äußeren Feldes B_0 unabhängig zu machen bezieht man sie auf die bekannte Resonanzfrequenz einer Referenzsubstanz. Letztere wird gleich Null gesetzt und die Abweichung einer spezifischen Molekülresonanzfrequenz als Chemische Verschiebung in parts per million (ppm) angegeben.

Aufgrund des hohen Wassergehaltes des menschlichen Körpers sind Protonen ubiquitär vorhanden (1) und zusätzlich Bestandteil von verschiedenen Molekülen mit metabolischer Bedeutung (2). Diese Eigenschaften und ihr starkes kernmagnetisches Signal (3), im Vergleich mit anderen Kernarten, haben die Protonenspektroskopie zu dem Verfahren gemacht, das am besten untersucht wurde und heute am meisten Einsatz findet [8, 9, 10]. Von den vielen anderen spektroskopisch erfassbaren Kernspezies ist Phosphor 31 hervorzuheben. Seit einigen Jahren wird die Phosphorspektroskopie insbesondere an Muskelgewebe und im Energiestoffwechsel verstärkt erprobt, ihre Resultate sind vielversprechend [11, 12].

Ortsauflösung: Einzelvoxeltechnik und spektroskopische Bildgebung

Um gewonnene NMR-Signale einem bestimmten Ort zuzuordnen zu können, also eine Ortsauflösung zu erhalten, existiert die Möglichkeit das homogene, äußere Feld B_0 mit Magnetfeldgradienten zu überlagern und somit eine bekannte Abstufung des Feldes zu erhalten. Drei verschiedene Gradienten stehen zur Verfügung:

- Schichtgradient, während des Anregungspulses in z-Richtung angelegt.
- Phasenkodiergradient, in y-Richtung angelegt.
- Lesegradient, während der Datenaufnahme in x-Richtung angelegt.

Für die beiden ortsauflösenden Techniken in der Spektroskopie werden Schichtgradienten und Phasenkodiergradienten verwendet, diese sollen nachfolgend im Zusammenhang mit den Techniken erläutert werden.

Einzelvoxelspektroskopie (single-voxel-spectroscopy, SVS)

Diese Technik erstellt ein Spektrum aus einem genau definierten Volumen (=Voxel). Das Volumen erhält man zunächst durch Auswahl einer Schicht: Ein Schichtgradient wird während des Anregungspulses in z-Richtung angelegt. Angeregt werden nur Spins einer definierten Schicht. Die Ausdehnung der Schicht wird durch die Larmorfrequenz der Spins, die Frequenz des Anregungspulses und den Schichtgradienten bestimmt. Ein Voxel aus einer Schicht erhält man durch die Kombination von Schichtgradienten, die auf mehrere, aufeinanderfolgende Anregungspulse verteilt sind. Methoden denen dieses Prinzip zugrunde liegt sind u.a. PRESS (*point resolved spectroscopy*), STEAM (*stimulated echo acquiring method*) und ISIS (*image selected in vivo spectroscopy*) [13, 14, 15, 16]. Für diese Studie wurde PRESS verwendet, gegenüber STEAM zeichnet sie sich durch eine Verlängerung der minimalen TE und einer folglich zweifach höheren SNR bei gleicher Aufnahmezeit aus.

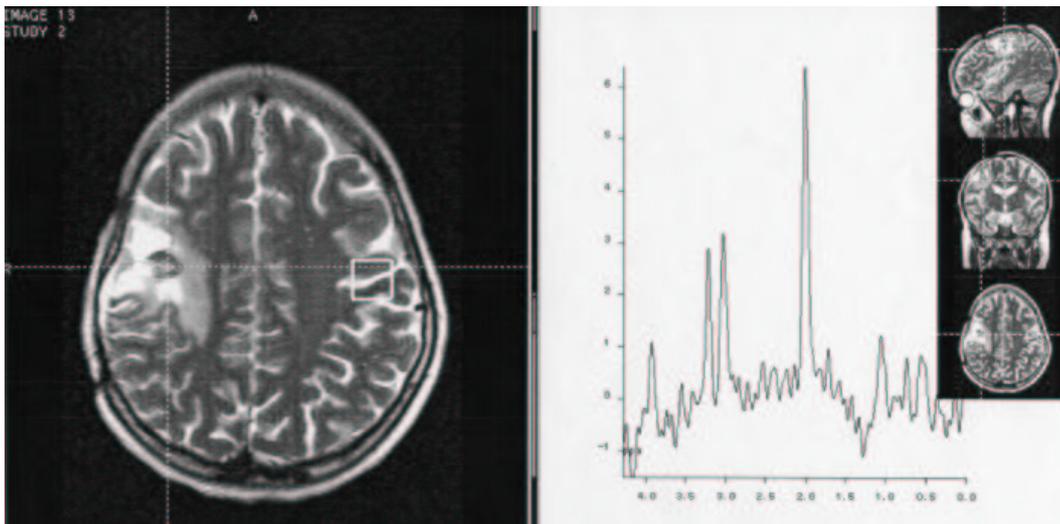


ABBILDUNG 4: POSITION DES DEFINIERTEN GEWEBSVOLUMENS (=VOXEL) IN DER EINZELVOXELSPEKTROSKOPIE (DIE SPEKTROSKOPISCHE DARSTELLUNG DIENT NUR DER ANSCHAULICHKEIT UND WURDE NICHT ZUR AUSWERTUNG VERWENDET)

Spektroskopische Bildgebung (chemical-shift-imaging, CSI)

Während der Einwirkung des Schichtgradienten verlieren die Spins in der angeregten Schicht ihre Phasenkohärenz. Nach der Gabe des Anregungspulses wird der Schichtgradient umgekehrt, um die Phasenkohärenz wiederherzustellen. Für spektroskopische Bildgebung kann man nun einen Phasenkodiergradienten in y-Richtung anlegen. Als Folge der Wirkung beider Gradienten präzedieren die Spins der angeregten Schicht je nach Ort unterschiedlich schnell. Nach Abschalten der Gradienten fallen sie wieder in ihre ursprüngliche Larmor-Frequenz zurück, besitzen aber eine ortsabhängige Phasenverschiebung. Durch wiederholtes Anlegen von Phasenkodiergradienten unterschiedlicher Stärke erfährt das NMR-Signal eine Modulation deren Frequenz ortsabhängig ist. Die spektroskopische Bildgebung macht sich diesen Mechanismus zunutze indem eine angeregte Schicht durch ein Raster in definierte Volumina unterteilt wird und gleichzeitig Spektren aus der gesamten Probenschicht erzeugt werden. Man nennt dieses Verfahren auch multi-voxel-Spektroskopie (MVS).

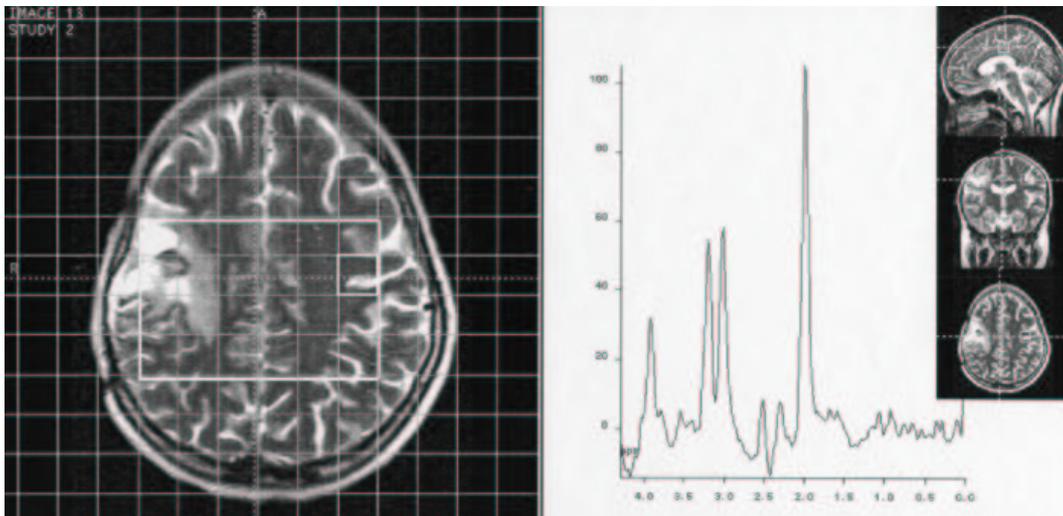


ABBILDUNG 5: POSITION DES VOXELRASTERS IN DER SPEKTROSKOPISCHEN BILDGEBUNG (DIE SPEKTROSKOPISCHE DARSTELLUNG DIENT NUR DER ANSCHAULICHKEIT UND WURDE NICHT ZUR AUSWERTUNG VERWENDET)

Einzel- und Multivoxeltechnik unterscheiden sich nicht nur in der Technik der Erzeugung, sondern haben auch charakteristische Vor- und Nachteile. So werden für die Aufnahme

eines **SV-Spektrums** nur circa 5 bis 10 Minuten benötigt, die Voxel sind genauer abgegrenzt und die spektrale Information über das Gewebsvolumen ist weniger vom umliegenden Probengewebe beeinflusst. Da ein Einzelvoxel meist grösser ist als eines aus dem Raster der spektroskopischen Bildgebung sind weniger Mittelungen (averages) nötig, um ein verwertbares Signal zu empfangen und folglich wird weniger Rauschsignal detektiert. Es resultieren Spektren mit einem besseren Signalrauschverhältnis (signal-to-noise-ratio, SNR). Die fixe Quaderform des SV, die zum Zeitpunkt der Patientenuntersuchung noch nicht anpassbar war, passt sich aber schlechter an rundliche Strukturen wie zum Beispiel Tumoren an. Es werden also Protonen aus dem Tumor und umliegenden Geweben angeregt. Das führt zu einem störenden Partialvolumeneffekt. Das **CSI** dagegen zeichnet sich durch grössere Flexibilität aus: noch nach der Messung kann das Raster verschoben werden, um die wesentlichen Areale genauer zu positionieren. Es sind jedoch ebenfalls nur rechteckige Volumina meßbar. Die benötigte Aufnahmezeit liegt weit über der Zeit für ein Einzelvoxelspektrum und es werden mehr Informationen gesammelt: so können mit dem CSI 20 oder mehr Spektren einer Schicht in circa 30 bis 50 Minuten gesammelt werden. Zur Erstellung von 20 Einzelvoxelspektren würden Messzeiten von 2-3 Stunden benötigt. Die Spektren können nun auf die Präsenz von Stoffen untersucht werden. Es sind in Abhängigkeit vom spezifischen Gewebe Metaboliten bekannt, deren Resonanzverhalten über die anteiligen Protonen determiniert wird. Im nervalen Gewebe sind dies insbesondere 3 Stoffe: N-Acetyl-Aspartat, Creatin und Cholin. Auf die physiologischen Hintergründe soll später eingegangen werden. Als weitere Interpretationsmöglichkeit der CSI lassen sich Schichtkarten über die relativen Konzentrationen dieser Stoffe erstellen und diese Karten dann mit klassischen Schnittbildern der MRT oder CT in Deckung bringen. In Abhängigkeit von der Voxelgrösse steht die Auflösung dieser Karten. Dieses Vorgehen bezeichnet man als Mapping, es kann metabolische Informationen über eine Hirnläsion liefern [17, 18, 19, 10]. Durch die geringe Metabolitenkonzentrationen und der schlechteren räumlichen Auflösung spielen jedoch beim CSI B_0 -Inhomogenitäten und andere Messungenauigkeiten eine grössere Rolle als bei der SVS. Beim Aufnahmevorgang ist das Anlegen von Shimspulen mit dem Ziel ein homogenes Magnetfeld zu ermöglichen problematischer. Es kommt zu niedrigeren SNRs und meist größeren Linienbreiten. Durch die Ausdehnung der Probenschicht über das interessante Areal (region of interest, ROI) hinaus kommt es mit der räumlichen Fourier-Transformation zu Signalbeiträgen aus benachbarten Volumenelementen, als *Voxelbleeding* bezeichnet [19, 12, 20].

Quantitative Spektroskopie in der Zeit- und Frequenzdomäne

Es gibt grundsätzlich 2 Möglichkeiten, das NMR-Signal darzustellen: als Funktion der Zeit und als Funktion der Frequenz. Prinzipiell ist zu betonen, dass beide Darstellungen den gleichen Informationsgehalt besitzen und durch die Fourier-Transformation in einander umformbar sind. Bei der Aufnahme nach Gabe eines multichromatischen Anregungspulses liegt das NMR-Signal in der Zeitdomäne vor (siehe Abbildung 6). Nur in dieser Domäne kann die spektrale Auflösung durch Anhängen von Nullen an das Signal erhöht werden, der Informationsgehalt ändert sich dabei nicht. Das verwertete, eigentliche Spektrum entsteht durch Transferieren in die Frequenzdomäne, in der es optisch besser erkannt werden kann (siehe Abbildung 7). Es stellt die Metabolitenpeaks anschaulich dar und dient der klinischen Interpretation. Die Fläche unter dem Peak eines Metaboliten entspricht der Konzentration des Metaboliten im Gewebe.

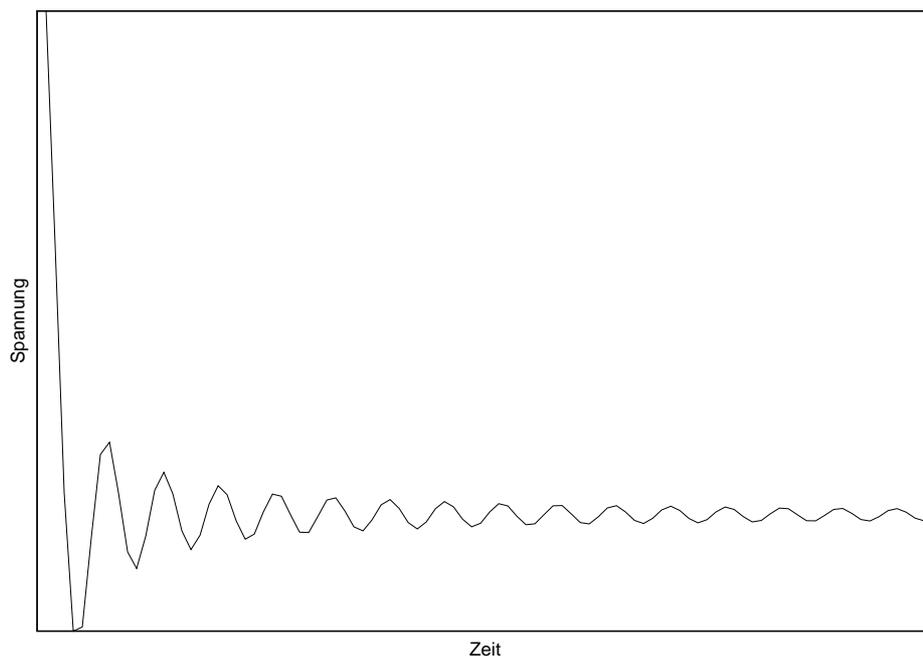


ABBILDUNG 6: NMR-SIGNAL ALS FUNKTION DER ZEIT

Aufgrund von technischer Variabilität der einzelnen Messungen und interindividuellen Unterschieden wie zum Beispiel dem Kopfumfang eines Probanden ist eine absolute

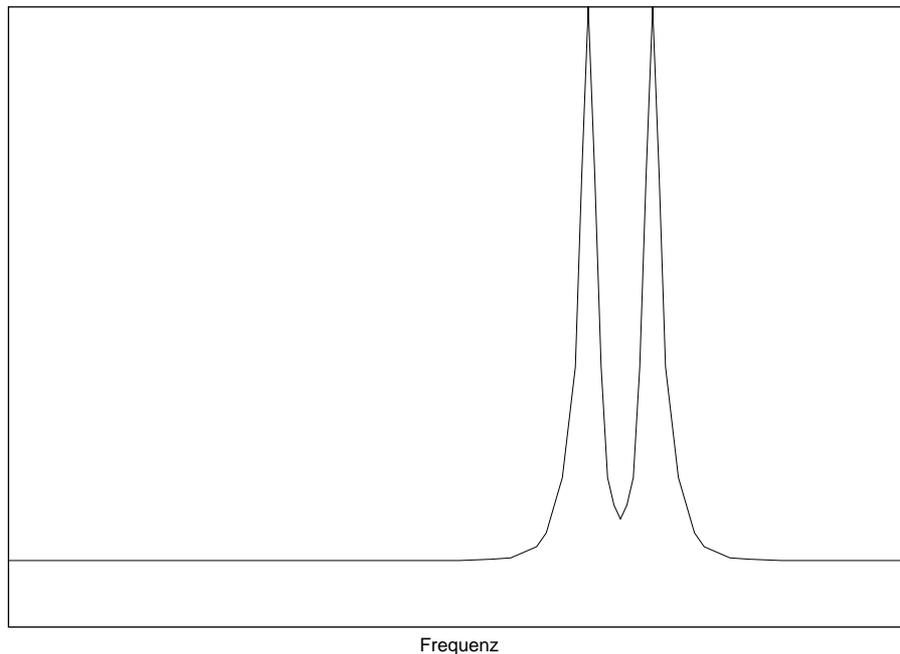


ABBILDUNG 7: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DES NMR-SIGNALS ALS FUNKTION DER FREQUENZ IN FORM EINER LORENTZFUNKTION

Quantifizierung von Metaboliten kritisch [21, 22]. Es hat sich daher durchgesetzt, Verhältnisse (Ratios) aus Metabolitkonzentrationen innerhalb eines Spektrums zu bilden und damit relative Konzentrationsänderungen zu bestimmen [23, 24]. Die NMR-Signale von Geweben sind in der Zeitdomäne exponentiell gedämpfte Sinusschwingungen und nach Fourier-Transformation Lorentzfunktionen in der Frequenzdomäne. Die spektrale Auswertung nach der Messung kann in beiden Domänen durchgeführt werden.

Hirntumoren: Einteilung und Diagnostik

Da die vorliegende Studie Hirngewebsläsionen untersucht, soll an dieser Stelle ein kurzer Überblick über die Einteilung und Diagnostik der häufigeren Hirntumoren gegeben werden. Im Jahre 1980 vollendete die WHO ihre histologische Klassifikation der Hirntumoren [25], die sich in allen Fachdisziplinen durchgesetzt hat. Neuropathologen aus 23 Zentren schufen eine internationale Klassifikation, der zwei Prinzipien zugrundeliegen. Zum einen werden die Tumoren nach dem Ursprung der vorherrschenden Zellen klassifiziert, wobei Mischformen häufiger sind als reine Tumorentitäten. Zum anderen wird

nach dem Wachstumsverhalten der Neoplasien, also ihrer morphologischen Malignität in 4 Grade unterteilt [26]:

- Grad I - benigne
- Grad II - semi-benigne
- Grad III - maligne
- Grad IV - hoch maligne

Der morphologische Malignitätsgrad wird durch die Anaplasie eines Gewebes determiniert. Bei der histologischen Untersuchung sind dies: Zellpleomorphismus, erhöhte Zellzahl, erhöhter Mitoseindex, Entdifferenzierung, abnormale Stromareaktion, Gefäßproliferationen, Nekrosen. Diese Vorgänge beeinflussen die Konzentrationen der Stoffwechselprodukte im Gewebe entscheidend und können somit sensitiv in der Spektroskopie dargestellt werden. Deshalb liegt die WHO-Klassifikation auch dieser Studie zugrunde. Die wirkliche klinische Malignität eines Hirntumors hängt aber zusätzlich von seiner Lokalisation ab. Entscheidend ist die Nähe zu vitalen Zentren und sein Einfluss auf das Liquorsystem, zum Beispiel in Form eines sekundären Verschlusshydrozephalus. Die Prognose durch Grading eines Tumors wird ausserdem erschwert durch die Tatsache, dass eine Biopsie meist nicht für den gesamten Tumor repräsentativ ist, insbesondere wenn dieser aus einer Mischzellpopulation besteht. In Tabelle 1 sind Tumoren aus neuroepitheliale Gewebe nach der WHO-Klassifikation aufgeführt. Tumoren der Meningen, der Nervenscheiden und der Hirnanhangsgebilde sind für diese Arbeit unwesentlich und bleiben daher unberücksichtigt:

Ursprungsgewebe	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Astrozytäre Tumoren	pilozytisches Astrozytom,	fibrilläres, protoplastisches, gemistozystisches Astrozytom	anaplastisches Astrozytom	Glioblastom Riesenzellastrozytom
Oligodendrogliale Tumoren		Oligodendrogliom, gemischtes Oligoastrozytom	anaplastisches Oligodendrogliom	
Ependymale Tumoren	myxopapilläres Ependymom, Subependymom	papilläres Ependymom	anaplastisches Ependymom	
Tumoren des Plexus choroideus	Plexuspapillom		Plexuskarzinom	
Pinealistumoren		isomorphes Pinealozytom		Pinealoblastom
Neuronale Tumoren	Gangliozytom, Gangliogliom	Gangliogliom zentrales Neurozytom	anaplastisches Gangliogliom	
Niedrig differenzierte, embryonale Tumoren				Medulloblastom, Ganglioneuroblastom, andere PNET

TABELLE 1: WHO-KLASSIFIKATION DER HIRNTUMOREN(AUSWAHL)[25]

In dieser Studie werden astrozytäre, oligodendrogliale, niedrig differenzierte und embryonale Tumoren betrachtet. Metastasen machen in der Gesamtbevölkerung etwa 20 % aller Hirntumoren aus und stellen ebenfalls eine von 6 Untergruppen dar [26].

Spektroskopie von Nervengewebe

In der Protonen-Spektroskopie mit langen Echozeiten (135 oder 270 ms) von nervalem Gewebe haben fünf, als Peaks erfassbare Metaboliten besondere Bedeutung: N-Acetyl-Aspartat, Creatin und Creatin-haltige Stoffe, Cholin, Laktat und Lipide.

N-Acetyl-Aspartat (NAA) wird durch seine N-Acetyl-Methyl-Gruppe bei einem chemical shift von 2,0 ppm dargestellt. Es ist allgemein als neuronaler Marker etabliert. Diese Rolle wird unter anderem deshalb bestätigt, weil es in normalem Nervengewebe relativ konstant bleibt, bei dessen Beeinträchtigung sinkt und in extranervalem Gewebe, zum Beispiel in Metastasen von extrazerebralen Primärtumoren, überhaupt nicht nachweisbar ist. In astrozytären Tumoren sinkt die NAA-Konzentration um 40 bis 70 %. Die genaue Funktion von NAA im Gehirn ist unbekannt doch in einem physiologischen Spektrum eines Erwachsenen Gehirns bildet es den höchsten Peak [10, 9].

Der **Cholinpeak (CHO)** bei 3,2 ppm setzt sich zusammen aus Glycerophosphocholin, Phosphocholin und Phosphatidylcholin. Besonders als Phosphatidylcholin ist es Bestandteil von Zellmembranen. Erhöhte Cholinkonzentrationen spiegeln eine vermehrte Membransynthese und einen höheren Zellumsatz wider. In malignen Tumoren ist es fast regelmäßig erhöht.

Der dritthöchste Peak eines normalen Hirnspektrums (siehe Abbildung 8) ist der des Creatins und Phosphocreatins bei 3,03 ppm. **Creatin (CRE)** spielt in Nervenzellen bei der Bereitstellung von energiereichen Phosphaten, als Adenosintriphosphatpuffer und Adenosindiphosphatreservoir eine Rolle. Diese Theorie sieht man bestätigt, denn in hypermetabolen Stoffwechsellagen ist Creatin erniedrigt und in hypometabolen Zuständen erhöht. Doch Creatin bleibt bei vielen Pathologien konstant und bietet sich dann als guter Referenzwert an.

Eine auffällige Konfiguration besitzt **Laktat (LAC)**, es formt bei einer TE von 135 ms ein nach unten gerichtetes Doublet bei 1,32 ppm. Dieser Effekt entsteht durch J-Coupling, zur näheren Erläuterung wird auf ausführliche Fachliteratur verwiesen [8, 7]. Falls ein Peak

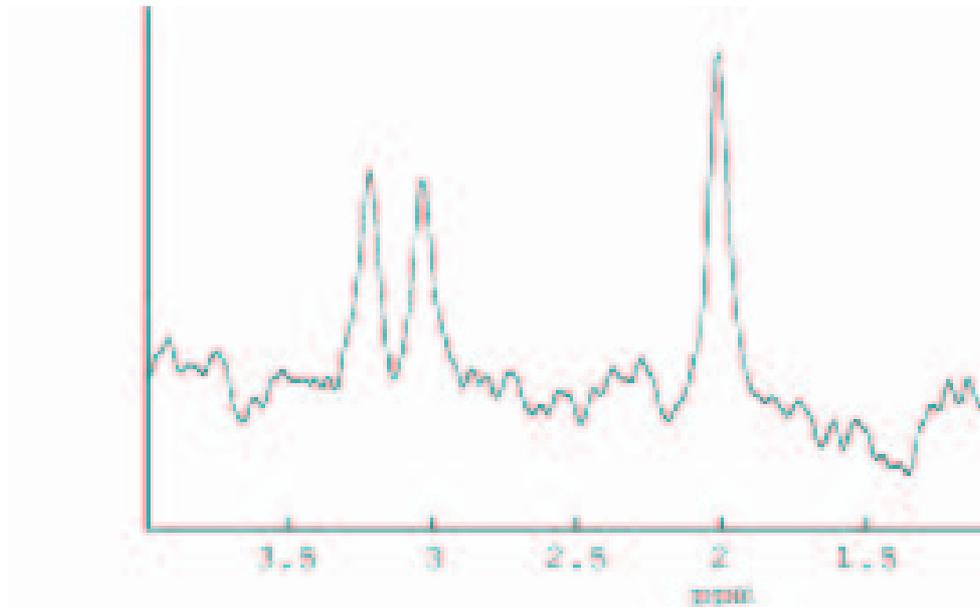


ABBILDUNG 8: PHYSIOLOGISCHES SPEKTRUM MIT CHOLIN, CREATIN UND NAA, DARGESTELLT DURCH DIE 3 HÖCHSTEN PEAKS VON LINKS NACH RECHTS, WEITER RECHTS DAS NEGATIV GERICHTETE LAKTATDOUBLET.

nicht eindeutig dem Laktatsignal zuzuordnen ist, so kann durch eine Verlängerung der TE auf 270 ms das Doublet in Ausrichtung nach oben umgekehrt werden. Vorhanden ist Laktat im Liquor und in pilozytischem Gewebe. Im übrigen Nervengewebe ist Laktat normalerweise nur in sehr niedriger Konzentration oder gar nicht vorhanden. Genügt jedoch die aerobe Zellatmung nicht länger und tritt ein kataboler Kohlenhydratverbrauch in Kraft, so steigt der Laktatspiegel repräsentativ an. Laktat ist also kein Zeichen der Malignität, ein Laktatanstieg wird aber auch bei malignen Tumoren, insbesondere mit Nekrosezonen und zerebralen Ischämien beobachtet [23].

Lipide (LIP) können prinzipiell aufgrund von 2 Konditionen sichtbar werden. Schliesst das Voxelvolumen subkutanes oder ossäres Fett ein, so kommt es bei kurzen TEs zur unerwünschten, spektralen Darstellung von Lipiden, bei 0,8, 1,2, 1,5 oder 6,0 ppm. Durch exakte Voxelpositionierung und Verlängerung der TE, lassen sich Fettsäuren, die aufgrund von pathologischen Prozessen entstehen, abgrenzen. Dann imponiert der Lipidpeak häufig bei 1,2 oder 1,5 ppm. Es ist anzunehmen, dass Methyl, Methylen, Vinylprotonen ungesättigter Fettsäuren und aliphatische Ketten gesättigter Fettsäuren in verschiedener Zusammensetzung den Lipidpeak bilden, der bei hochgradigen Astrozytomen und Nekro-

sen z.B. nach Embolisation beobachtet wird. In Metastasen sind Lipide besonders häufig nachweisbar [23].

Patienten und Methode

Diese Studie wurde in der Abteilung für Neuroradiologie der Universität Würzburg durchgeführt. Es handelt sich um eine retrospektive, explorative Datenanalyse. Ziel der Studie war die Erfassung von Unterschieden im Protonen-spektroskopischen Metabolitenmuster von intrazerebralen Läsionen und gesundem Hirngewebe bei Untersuchung mit single-voxel-Spektroskopie und chemical-shift-imaging (=multi-voxel-Spektroskopie). Die nachfolgend aufgelisteten Metabolite wurden semiquantitativ durch Ratiobildung zwischen den Konzentrationen der Metabolite erfasst. Zusätzlich wurde verglichen, wie häufig Lipid- und Laktatsignale mittels beider Methoden erkannt und dargestellt wurden.

- N-Acetyl-Aspartat (NAA)
- Cholinbindende Komponenten (CHO)
- Creatinbindende Komponenten (CRE)
- Laktat (LAC)
- Lipide (LIP).

Die Datengewinnung erstreckte sich über einen 21-monatigen Zeitraum, vom 26.07.98 bis 25.04.00. In dieser Zeitspanne wurde bei Patienten, bei denen mit MR-Bildgebung des Kopfes eine Läsion im Gehirngewebe nachgewiesen worden war, zusätzlich eine Protonen-MR-Spektroskopie durchgeführt. Für die Messungen wurde jeweils die Methode der single-voxel-Spektroskopie und die des chemical-shift-imaging angewandt. Neben diesen Messungen (=Stichprobe pathologisches Gewebe) wurden mit beiden Alternativmethoden Messungen von gesundem Gehirngewebe der gegenseitigen Hemisphäre angefertigt (=Stichprobe gesundes Gewebe).

Insgesamt wurden 75 Aufnahmesequenzen von 69 Patienten angefertigt. Von 4 Patienten wurden zweimal, von 2 Patienten dreimal Spektren gemessen, wobei mehr als 2 Wochen zwischen den Meßzeitpunkten lagen. Das Patientenkollektiv besteht aus Patienten im Alter von 11 bis 74 Jahren (Durchschnittsalter 53 Jahre). Alle waren an der Universitätsklinik Würzburg wegen einer bekannten fokalen Hirngewebsveränderung und klinischer Symptomatik in Behandlung. Bei allen Patienten wurde eine endgültige Diagnose,

aufgrund von histologischer Aufarbeitung von Biopsiematerial (68 Fälle) oder mehrjährigem, klinisch eindeutigen Verlauf und wiederholten CT- und MR-Untersuchungen (1 Fall) gestellt. Da in Abhängigkeit von der Dignität einer Läsion verschiedene spektrale Muster in der Literatur beschrieben sind [23, 17], wurden die gewonnenen Aufnahmen entsprechend der endgültigen Diagnose in folgende 5 Gruppen unterteilt:

- niedrigmaligne hirneigene Tumoren, WHO-Grad II
- maligne hirneigene Tumoren, WHO-Grad III
- hochmaligne hirneigene Tumoren, WHO-Grad IV
- zerebrale Metastasen hirnfremder Tumoren
- nicht-neoplastische Veränderungen

Die beschriebene Unterteilung wurde für die Aufnahmen des pathologischen Gewebes und für die des gesunden Gewebes aus der komplementären Hemisphäre getrennt vorgenommen, da aufgrund der Ausschlusskriterien einige Patienten nur in die Stichprobe "Pathologisches Gewebe" (n=73) und einige nur in die Stichprobe "Gesundes Gewebe" (n=49) aufgenommen werden konnten (siehe Tabelle 2 und 3). In der statistischen Auswertung wurden alle Aufnahmen des gesunden Gewebes gemeinsam betrachtet, da nicht mit einer Kontamination durch verändertes Gewebe gerechnet werden musste.

Diagnosegruppe	Fallzahl
Grad-II-Tumoren	16
Grad-III-Tumoren	8
Grad-IV-Tumoren	36
zerebrale Metastasen	6
nicht-neoplastische Veränderungen	7

TABELLE 2: PATHOLOGISCHES GEWEBE

Einschlusskriterien

- im Magnetresonanz-Imaging nachgewiesene fokale Läsion des Hirngewebes

Diagnosegruppe	Fallzahl
Grad-II-Tumoren	9
Grad-III-Tumoren	6
Grad-IV-Tumoren	26
zerebrale Metastasen	3
nicht-neoplastische Veränderungen	5

TABELLE 3: GESUNDES GEWEBE (SPEKTREN AUS DER GEGENSEITIGEN HEMISPHERE)

- Durchführbarkeit einer magnetresonanztomographischen Untersuchung
- SVS-Voxel liegen innerhalb der CSI-Multivoxel
- eindeutige Diagnose, die auf einem nicht-bildgebendes Verfahren (Biopsie, klinische Verlaufbeobachtung) basiert

Ausschlusskriterien

- technisch nicht auswertbares Spektrum aufgrund von mangelnder Trennschärfe des Cholin- vom Creatinpeak
- Spektren mit undefinierbaren, predominantanten Peaks

Aufnahmeprovorgang

Alle Aufnahmen, SVS-Spektren, CSI-Spektren und MR-Imaging, wurden an einem Magnetom Vision (Firma Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt, ein klinisch eingesetzter Ganzkörpertomograph mit 1,5 T Feldstärke. Bei allen im folgenden dargestellten Sequenzen waren TE, TR und die Geräteeigenschaften einheitlich, die Voxelgröße und Zahl der Mittelungen variierten leicht (siehe auch Tabelle 4). Bei der verwendeten Echozeit von 135 ms ist das Laktatdoublet bei 1,32 ppm von der Basislinie aus negativ gerichtet. Als Pulsgeber und Empfänger wurde eine standardisierte, zirkulär polarisierte Kopfspule eingesetzt. Die spektroskopische Untersuchungsdauer betrug durchschnittlich 15 min 36 sec, davon wurden im Mittel an Meßzeit für die SV-Spektroskopie 3 Minuten, 36 Sekunden und für das chemical-shift-imaging 12 Minuten benötigt.

Protonen-SVS-Aufnahmen

Aufgrund ihrer guten Darstellung von zerebralen Metaboliten und hohen Sensitivität in der Signalaufnahme wurde die, von Moonen et al. beschriebene, *point-resolved spectroscopy* (PRESS) als Einzelvoxel-Methode gewählt [14]. Zur anatomischen Zuordnung des Voxels wurden T2-gewichtete MR-Bilder in coronarer, sagittaler und axialer Ebene mit maximal 7 mm Schichtdicke angefertigt (siehe Abbildung 4). Einzelne Gewebewürfel (VOI) mit einer Kantenlänge von minimal 1,5 cm und maximal 3 cm wurden so gewählt, dass sie im Lokalisationsbild genau die Läsion einschlossen und dabei möglichst wenig umliegendes, unverändertes Hirngewebe mit erfassten, höchstens 20% des Voxelinhalts. Als TR wurden 1500 ms und als TE 135 ms gewählt. Die konstanten Messparameter sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die Homogenität des konstanten Magnetfeldes B_0 wurde durch Einsatz von Shimspulen erreicht. Es wurden die Spinechodaten gemessen und eine Wasserunterdrückung nach CHESS durchgeführt. Die resultierenden Rohdaten von 73 Einzelvolumina lag zur weiteren Bearbeitung in der Zeitdomäne vor. Der gleiche Vorgang wurde im korrespondierenden gesunden Hirngewebe der anderen Hemisphäre bei 49 der eingeschlossenen Aufnahmesequenzen wiederholt (66,2%). Mit Blick auf die nachfolgende CSI-Messung wurde streng beachtet, dass pathologisches und gesundes Voxelgewebe im gleichen Schichtniveau lagen.

Protonen-CSI-Aufnahmen

Die angewendete Pulssequenz des *point-resolved-spectroscopy-chemical-shift-imaging* (PSCSI) wurde von Monnen et al. ausführlich beschrieben [27]. Die Repetitions- und Echozeiten entsprachen der Einzelvoxelmessung (1500ms/135ms). Zusätzliche Gradientenpulse wurden geschaltet, um den ungewollten Einfluss von Nachbargewebe ausserhalb der Region of Interest (ROI) zu unterdrücken. Es wurde eine transaxiale Schicht mit einer Dicke von 10 mm auf exakter Höhe der Single-Voxel gewählt und durch ein Raster untergliedert. Das Raster unterteilte die Gewebeschicht in kleine Volumina mit 1 cm Kantenlänge (=Rastervoxel), (siehe Abbildung 5). Das Messvolumen einer CSI-Sequenz lag zwischen 4 und 16 Rastervoxel. Mehr Volumen wurde nicht gewählt, da es dann den Kopf mit Kalotte überschritten hätte und der Einfluss durch das Kalottenfett immer vermieden werden muss. Mit Blick auf die spätere Quantifizierung wurde eine ROI gewählt, die das gesamte auffällige Gewebsareal einschloss (73 Aufnahmen). In 49 Fällen wurde

zusätzlich ein CSI durchgeführt, dessen ROI das Single-Voxel mit gesundem Hirngewebe der Gegenseite abdeckte. Alle konstanten Messparameter sind in Tabelle 4 genannt. Das Wassersignal wurde ebenfalls mit Hilfe des CHESS unterdrückt. Das Ergebnis jedes einzelnen Aufnahmevorgangs waren multiple Rohdaten in der Zeitdomäne, die später in der Analyse zu Spektren in der Frequenzdomäne Fourier-transformiert wurden. Sie entsprechen den Rastervoxeln in der gewählten Schicht. Innerhalb der ROI herrscht jedoch eine starke Beeinflussung zwischen den benachbarten Spektren, so dass das Spektrum eines Rastervoxels immer Signale von Metaboliten der benachbarten Rastervoxel enthalten kann.

Parameter	SVS-Messung	CSI-Messung
Gesamtzahl der Anregungen	durchschnittlich 128	2
Repetitionszeit TR	1500 ms	1500 ms
Echozeit TE	135 ms	135 ms
Gesamtdauer	durchschnittlich 3 min 36 sec	12 min

TABELLE 4: KONSTANTE PARAMETER BEI SVS- UND CSI-MESSUNGEN

Postprocessing des Datenmaterials an der Workstation des Tomographen

Die SVS- und CSI-Rohdaten wurden von dem Siemens-MR-Tomographen auf eine externe Workstation des Instituts für Neuroradiologie der Universität Würzburg transferiert und hier mit Matlab auf dem Betriebssystem *Linux* bearbeitet.

Analyse der Spektren

Unter den vielen zur Verfügung stehenden Methoden zur Quantifizierung von Protonenspektren wurde AMARES [28] gewählt, ein interaktives Verfahren, das in der Zeitdomäne ausgewertet. Im Unterschied zu den nicht-interaktiven Verfahren beruht sein Prinzip auf dem Einbringen von a priori-Wissen des Auswertenden. Dieser gibt unter anderem eine Modellfunktion für die spektralen Peaks (in dieser Studie eine Lorentzfunktion) und Startwerte zur näheren Eingrenzung der betrachteten Peaks vor (Peak picking, Prior knowledge).

Vorteil einer solchen Methode ist die bessere Anpassung des Modells an die vorliegenden Messdaten und dadurch zum einen eine verbesserte Fitgenauigkeit und zum zweiten die Fitbarkeit von Spektren mit niedrigen SNRs [6]. Von den beiden Domänen, in denen die Messdaten dargestellt werden können - der Frequenzdomäne und der Zeitdomäne - wurde die Zeitdomäne zur Auswertung gewählt, dies hat ebenfalls zwei entscheidende Vorteile:

- Die Messdaten wurden in der Zeitdomäne aquiriert. Führt man die Auswertung in derselben durch, so ist kein weiteres Transferieren der Daten notwendig, das eine Verfälschung der Originaldaten verursachen könnte.
- Stoffe, die in der Zeitdomäne ein sehr schnell abfallendes Signal besitzen, z.B. das Restsignal von Wasser, erzeugen eine breite Basislinie in der Frequenzdomäne und erschweren die Entscheidung zwischen Nutzsignal und Störsignal. In der Zeitdomäne können diese Signale auch ausgewertet und in der quantitativen Analyse berücksichtigt werden [6, 28].

Als Umgebungssoftware wurde *mMRUI* verwendet, eine graphische Benutzeroberfläche zur Verarbeitung und Interpretation von in-vivo-MR-Spektren, die in klinischen MR-Spektrometern erzeugt wurden [29, 30]. Neben verschiedenen anderen Algorithmen stellt die Software den oben genannten Algorithmus AMARES zur Verfügung. *MRUI* bietet die Möglichkeit zur manuellen Phasenkorrektur, zum Einstellen der Basislinie und zur Fokussierung auf bestimmte Frequenzbereiche.

Alle erhaltenen Messdaten wurden phasenkorrigiert und auf fünf Metaboliten untersucht. Dabei wurden die in der Literatur genannten, spezifischen Resonanzfrequenzen der Metabolitenkerne in Abhängigkeit von ihrem chemical shift zugrundegelegt: Cholin bei 3,2 ppm, Creatin bei 3,03 ppm, NAA bei 2,0 ppm, Lactat bei 1,32 ppm und Lipide bei 0,8 ppm, 1,2 ppm und 1,5 ppm [10]. Diese Zuordnungen wurden als erwiesen vorausgesetzt. Das Laktatsignal besitzt ausserdem bei der von uns gewählten TE seine typische Konfiguration: ein negativ zur Basislinie gerichtetes Doublet. Dies erleichtert eine Trennung vom Lipidsignal, dessen chemische Verschiebung sich mit der von Laktat überlappt. Bei 135 ms TE ist Laktat jedoch invertiert und Lipide sind ein positiver Peak. Waren diese Peaks vorhanden, dann wurden sie mittels der *MRUI*-Software in einem korrigierten Spektrum ohne Residualrauschen dargestellt und ihre Fläche unter der Kurve (Integral) berechnet. Abbildung 9 zeigt das Ergebnisblatt eines mittels AMARES ausgewerteten Spektrums:

```

date : 8-Oct-1
current directory :
name of signal file :
calculation time : 0 min 5 sec

number of data points in signal : 1024
step size of signal : 1.000
used begin time of signal : -1.086
used zero order phase : 320.826
number of data points in amares fit : 512
number of data points truncated : 0
number of components in amares fit : 4
number of iterations : 20
gaussian fraction in lineshape : 0.000

no.   fre   lnew   amp +- sd   phase
1L   3.220   4.297   7.08  0.41   0.00
2L   3.031   4.425   7.00  0.44   0.00
3L   2.010   4.425  12.09  0.39   0.00
4L   1.405  14.547   8.30  1.06  180.00

estimated ph-zero : 320.826 +/- 6.308
estimated tbegin : -1.086 +/- 0.111

```

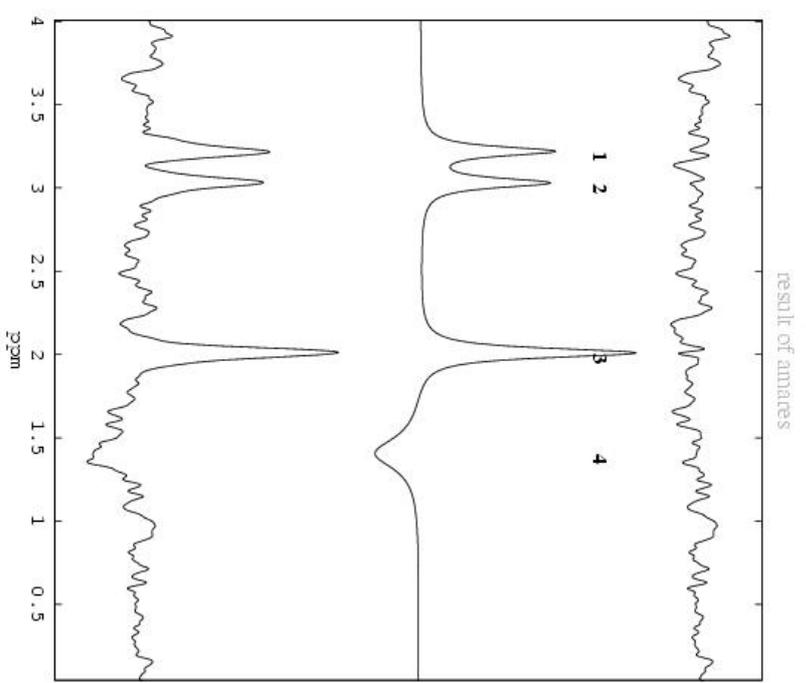


ABBILDUNG 9: ERGEBNISBLATT EINER SPEKTROSKOPISCHEN AUSWERTUNG MIT AMARES

Abgebildet ist das untersuchte Spektrum - mit und ohne - Residualrauschen, mit denen vom Auswerter gewählten Peaks. Links davon sind die gewählten Fitparameter und die Maße der gefitteten Peaks angegeben, darunter die Fläche unter der Peak-Kurve mit der Standardabweichung des Fits.

Diese Integralwerte wurden bei den SV-Spektren direkt weiterverwendet, von den CSI-Spektren wurden alle ausgewählt, die sich mit der Grundfläche der Einzelvoxel deckten. Einige dieser so gewählten Spektren zeichneten sich durch sehr starkes Artefaktrauschen und/oder mangelnde Trennung von Cholinpeak und Creatinpeak aus und mussten entsprechend der Ausschlusskriterien von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. Von den auswertbaren Spektren wurde das Mittel der Integralwerte aus den Metabolitenpeaks berechnet.

Um möglichst viele Unterschiede zu erfassen, wurden folgende Ratios gebildet:

CHO/CRE, CHO/NAA, NAA/CRE, LAC/CRE, LIP/CRE.

und diese bei SVS und CSI auf signifikante Unterschiede verglichen.

Es wurde erfasst wie viele SV-Spektren und wie viele CSI-Volumina Laktat- beziehungsweise Lipidsignale nachweisen.

Statistische Auswertung

Für alle weiteren Berechnungen wurde die in Abbildung 10 dargestellte Untergliederung in Untergruppen zugrunde gelegt.

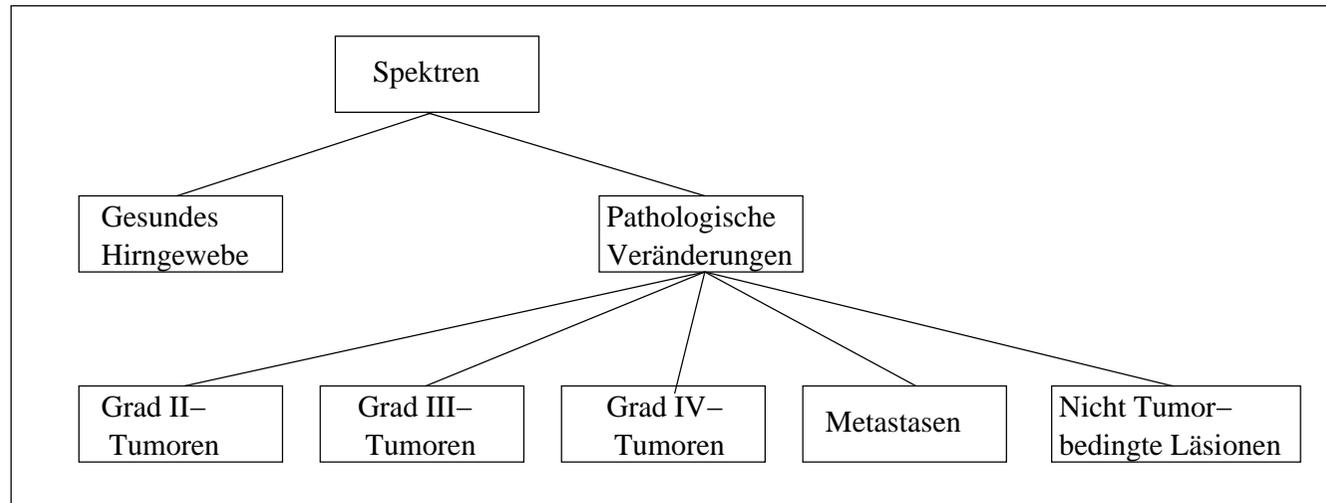


ABBILDUNG 10: UNTERGLIEDERUNG ALLER AUFNAHMEN IN UNTERGRUPPEN.

Für jede Untergruppe wurden deskriptive, statistische Parameter (Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler des Mittelwertes, Konfidenzintervall) bestimmt, um ihre Beschaffenheit, insbesondere ihre Streuung und Homogenität, zu charakterisieren. Es folgt dann zur Anschaulichkeit eine grafische Gegenüberstellung der Gruppen für SVS und MV für jede einzelne Ratio.

Zur Auswahl des geeigneten Testverfahrens für den Vergleich zwischen den Gruppen wurden diese zunächst auf ihre Verteilung untersucht. Da die Daten nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test keine Gauß'schen Verteilungen zeigen, wurden Stichproben ohne bestimmte Verteilungsmerkmale angenommen und im folgenden nichtparametrische Tests verwendet.

Es wurde dann ein Vergleich innerhalb der einzelnen Entitäten zwischen SVS und MV für alle 5 Ratios durchgeführt, um zu sehen, ob die beiden Methoden zu gleichen Ergebnissen kommen. Hierfür wurde der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben angewendet.

Mit einer Kovarianzanalyse wurde getestet, ob die diagnostische Zuordnung der Läsionen mittels Metabolitenratio durch die Methode SVS vs. MV beeinflusst wird.

Anschließend wurden alle Untergruppen innerhalb SVS und MV untereinander für alle 5 Ratios verglichen. Die erhaltenen p-Werte für SVS und MV wurden einzeln miteinander verglichen und als Summe aller p-Werte für eine Ratio gezählt. Diese Summen-p-Werte wurden dann für jede Ratio bei SVS und MV verglichen. Unser Ziel war zu erkennen, mit welcher Methode eine bessere Differenzierung zwischen den einzelnen Gewebsentitäten möglich ist. Für diesen Vergleich wurde der Rangsummentest nach Mann-Whitney für nicht gepaarte Stichproben angewendet.

Alle statistischen Berechnungen wurde mit dem sigmastat-Programmpaket und R environment for statistical computing (Kovarianzanalyse) durchgeführt, es wurde ihnen ein Signifikanzniveau von 0,05 zugrunde gelegt. Das heißt, ein Unterschied wurde als signifikant akzeptiert, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % lag.

Ergebnisse

Zu genauerer Untersuchung und Vergleich der Untergruppen wurden diese mittels beschreibender Parameter genauer charakterisiert. Im Folgenden werden nun die wesentlichen statistischen Parameter in tabellarischer Form gezeigt, insbesondere die Streuung innerhalb einer Untergruppe, die durch die Standardabweichung sowie den Standardfehler und das Konfidenzintervall des Mittelwertes ausgedrückt wird. Gegenübergestellt werden dabei beide Methoden - SVS und MV - für jede Tumorentität. Die im Vergleich jeweils homogenere Untergruppe mit der geringeren Streuung spiegelt sich in niedrigeren Werten der Streuungsparametern wider und erscheint in den Tabellen durch Fettdruck hervorgehoben. Eine Punktscharabbildung der Untergruppen, soll deren Streuung veranschaulichen.

Es wurde mit gepaarten t-Tests überprüft ob die Ergebnisse für die SVS-Messung innerhalb jeder Entität überhaupt mit denen der MV-Messung vergleichbar sind. Die Unterschiede zwischen den Entitäten wurde für jeweils beide Messungen anhand des Signifikanzniveaus angegeben. Signifikante Unterschiede wurden durch Fettdruck hervorgehoben.

Es wurde für jede Ratio eine Kovarianzanalyse durchgeführt, die den Einfluß der spektroskopischen Methode auf den Zusammenhang zwischen Metabolitenratio und Läsionszuordnung testet.

Als Maß der Unterscheidbarkeit wurden die p-Werte des Mann-Whitney-Tests entweder einzeln oder als Summe gewählt.

CHO/CRE

Entität	n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	Konfidenzintervall des Mittelwertes
Gesundes Hirn SVS	49	1,020	0,269	0,039	0,078
Gesundes Hirn MV	49	0,937	0,381	0,055	0,110
Grad 2-Tumoren SVS	16	2,603	2,052	0,548	1,185
Grad 2-Tumoren MV	16	3,184	3,858	0,965	2,056
Grad 3-Tumoren SVS	8	6,078	5,735	2,168	5,304
Grad 3-Tumoren MV	8	3,423	2,031	0,718	1,698
Grad 4-Tumoren SVS	36	3,160	1,159	0,205	0,418
Grad 4-Tumoren MV	36	2,512	1,237	0,226	0,462
Metastasen SVS	6	3,554	2,881	1,289	3,577
Metastasen MV	6	4,290	4,164	1,700	4,370
Nicht-Tumoren SVS	7	1,820	0,649	0,245	0,600
Nicht-Tumoren MV	7	1,904	0,964	0,364	0,891

TABELLE 5: MITTELWERT, STANDARDABWEICHUNG, STANDARDFEHLER UND KONFIDENZINTERVALL FÜR DIE CHO/CRE-RATIO BEI SVS UND MV

In der Gruppe der Grad 3-Tumoren weist die MV-Methode eine geringere Gruppenstreuung auf, in allen übrigen Entitäten sind die Werte der SVS-Methode homogener (Tabelle 5).

Vergleich gepaarter Stichproben innerhalb einer Entität: SVS vs MV

Entität	p-Wert	Signifikanz	n
Gesundes Hirn	0,001	signifikant	49
Grad 2-Tumoren	0,391	nicht signifikant	16
Grad 3-Tumoren	0,112	nicht signifikant	8
Grad 4-Tumoren	0,022	signifikant	36
Metastasen	0,328	nicht signifikant	6
Nicht-Tumoren	0,828	nicht signifikant	7

TABELLE 6: VERGLEICH INNERHALB EINER ENTITÄT ZWISCHEN SVS UND MV FÜR DIE CHO/CRE-RATIO

Signifikante Unterschiede des Paarvergleichs mit SVS und MV liegen für gesundes Hirn

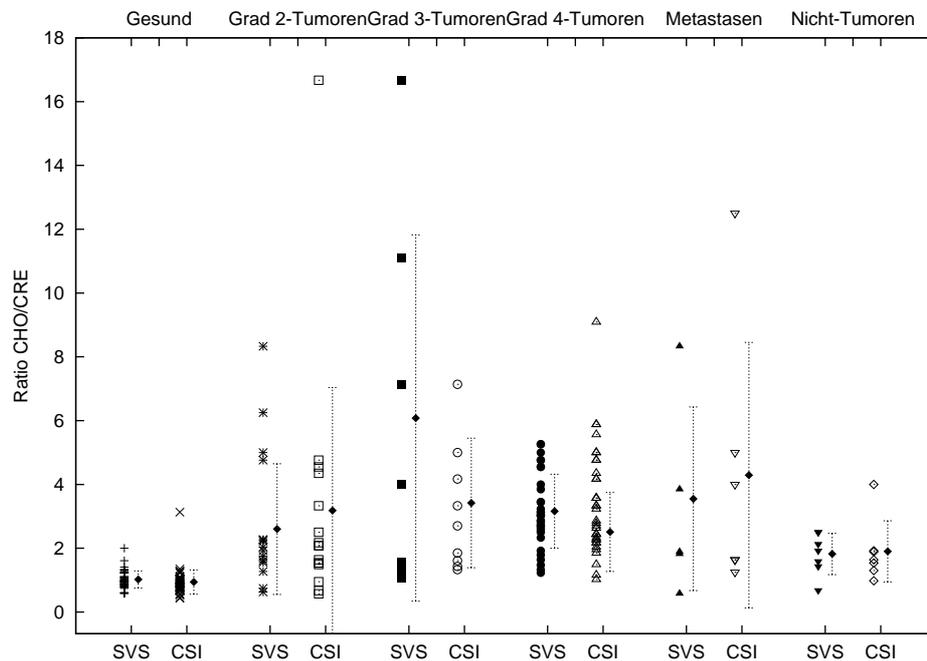


ABBILDUNG 11: PUNKTSCHAREN ALLER AUFNAHMEN VON SVS UND CSI IM VERGLEICH MIT MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG FÜR DIE RATIO CHO/CRE

und die Grad 4-Tumoren vor (Tabelle 6).

Nichtparametrische Kovarianzanalyse

Die Kovarianzanalyse ermittelt für CHO/CRE keine signifikanten Unterschiede oder statistischen Trends.

Vergleich aller Stichproben innerhalb jeder einzelnen Methode - SVS und MV - zur besseren Differenzierung zwischen den Entitäten

Im Vergleich des normalen Hirns mit den pathologischen Geweben anhand der Ratio CHO/CRE sind für beide Methoden signifikante Unterschiede nachweisbar. Im Übrigen unterscheiden sich lediglich mit der SVS-Methode die Grad 2-Tumoren und nichttumörösen Läsionen signifikant von den Grad 4-Tumoren. Die Summen der P-Werte unterscheiden sich für beide Methoden nicht wesentlich. Mit der CHO/CRE-Ratio ist also eine bessere Differenzierung zwischen normalem Hirn und verändertem Gewebe möglich als mit

Verglichene Untergruppen	SVS - p-Werte	MV - p-Werte
Gesund vs Grad 2-Tumoren	0,001	0,001
Gesund vs Grad 3-Tumoren	0,001	0,001
Gesund vs Grad 4-Tumoren	0,001	0,001
Gesund vs Metastasen	0,032	0,001
Gesund vs Nicht-Tumoren	0,001	0,003
Grad 2 vs Grad 3-Tumoren	0,433	0,312
Grad 2 vs Grad 4-Tumoren	0,031	0,881
Grad 2-Tumoren vs Metastasen	0,547	0,484
Grad 2-Tumoren vs Nicht-Tumoren	0,342	0,483
Grad 3 vs Grad 4-Tumoren	0,621	0,117
Grad 3-Tumoren vs Metastasen	0,390	0,614
Grad 3-Tumoren vs Nicht-Tumoren	0,075	0,095
Grad 4-Tumoren vs Metastasen	0,982	0,484
Grad 4-Tumoren vs Nicht-Tumoren	0,006	0,233
Metastasen vs Nicht-Tumoren	0,148	0,167
Summe der p-Werte	3,611	3,877

TABELLE 7: VERGLEICH ZWISCHEN DEN ENTITÄTEN - SVS VS MV FÜR DIE CHO/CRE-RATIO

den anderen Ratios und das mit beiden Methoden annähernd gleich gut (Tabelle 7).

CHO/NAA

Entität	n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	Konfidenzintervall des Mittelwertes
Gesundes Hirn SVS	49	0,666	0,443	0,063	0,127
Gesundes Hirn MV	49	0,592	0,159	0,023	0,046
Grad 2-Tumoren SVS	16	4,018	2,848	0,712	1,517
Grad 2-Tumoren MV	16	4,018	2,848	0,712	1,517
Grad 3-Tumoren SVS	8	4,708	2,578	0,974	2,384
Grad 3-Tumoren MV	8	4,327	3,356	1,187	2,806
Grad 4-Tumoren SVS	36	2,512	1,237	0,226	0,462
Grad 4-Tumoren MV	36	3,752	3,241	0,548	1,113
Metastasen SVS	6	1,300	0,715	0,357	1,138
Metastasen MV	6	2,295	1,753	0,784	2,177
Nicht-Tumoren SVS	7	1,449	0,849	0,321	0,785
Nicht-Tumoren MV	7	2,104	1,223	0,462	1,131

TABELLE 8: MITTELWERT, STANDARDABWEICHUNG, STANDARDFEHLER UND KONFIDENZINTERVALL FÜR DIE CHO/NAA-RATIO BEI SVS UND MV

Im Fall des gesunden Hirns und der nichttumorösen Läsionen weisen die MV-Ergebnisse eine geringere Streuung auf, in allen übrigen Fällen sind die Werte mittels SVS kohärenter. Im Fall der Grad 2-Tumoren liegen identische Werte vor. (Tabelle 8).

Vergleich gepaarter Stichproben innerhalb einer Entität: SVS vs MV

Entität	p-Wert	Signifikanz	n
Gesundes Hirn	0,476	nicht signifikant	49
Grad 2-Tumoren	1,000	nicht signifikant	16
Grad 3-Tumoren	0,949	nicht signifikant	8
Grad 4-Tumoren	0,042	signifikant	36
Metastasen	0,664	nicht signifikant	6
Nicht-Tumoren	0,181	nicht signifikant	7

TABELLE 9: VERGLEICH INNERHALB EINER ENTITÄT ZWISCHEN SVS UND MV FÜR DIE CHO/NAA-RATIO

Signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen mit SVS und MV liegen für die Grad

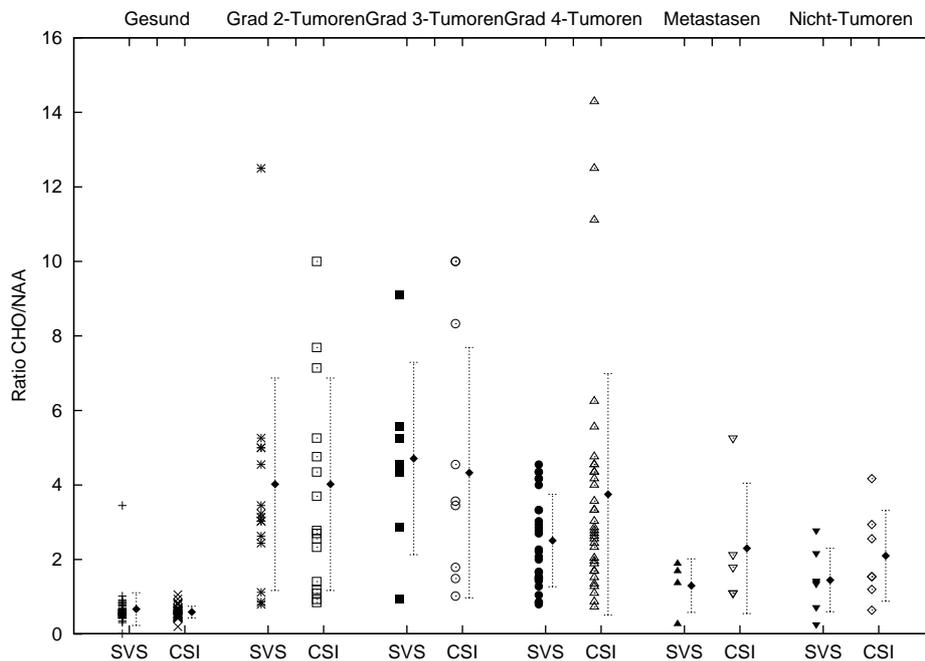


ABBILDUNG 12: PUNKTSCHAREN ALLER AUFNAHMEN VON SVS UND CSI IM VERGLEICH MIT MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG FÜR DIE RATIO CHO/NAA.

4-Tumoren vor (Tabelle 9).

Nichtparametrische Kovarianzanalyse

Die Untersuchung mittels Kovarianzanalyse, ob ein Einfluß der Methodenwahl SVS vs. MV auf den Zusammenhang zwischen der diagnostischen Zuordnung und der Metabolitenratio besteht, zeigt für CHO/NAA einen statistischen Trend ($p=0,09$ bei einem harmonischen Mittel $h=1$): Wie in Abbildung 12 ersichtlich fällt bei SVS die CHO/NAA-Ratio von den Grad 3-Tumoren zu den Grad 4-Tumoren. Zudem gelingt die Diskriminanz zwischen Grad 2-Tumoren und nichttumorösen Läsionen mit SVS besser als mit MV.

Verglichene Untergruppen	SVS - p-Werte	MV - p-Werte
Gesund vs Grad 2-Tumoren	0,001	0,001
Gesund vs Grad 3-Tumoren	0,001	0,001
Gesund vs Grad 4-Tumoren	0,001	0,001
Gesund vs Metastasen	0,126	0,001
Gesund vs Nicht-Tumoren	0,008	0,001
Grad 2 vs Grad 3-Tumoren	0,589	0,815
Grad 2 vs Grad 4-Tumoren	0,137	0,677
Grad 2-Tumoren vs Metastasen	0,079	0,221
Grad 2-Tumoren vs Nicht-Tumoren	0,031	0,105
Grad 3 vs Grad 4-Tumoren	0,002	0,720
Grad 3-Tumoren vs Metastasen	0,032	0,241
Grad 3-Tumoren vs Nicht-Tumoren	0,008	0,122
Grad 4-Tumoren vs Metastasen	0,066	0,205
Grad 4-Tumoren vs Nicht-Tumoren	0,039	0,105
Metastasen vs Nicht-Tumoren	0,775	0,827
Summe der p-Werte	2,489	4,043

TABELLE 10: VERGLEICH ZWISCHEN DEN ENTITÄTEN - SVS VS MV FÜR DIE CHO/NAA-RATIO

Vergleich aller Stichproben innerhalb jeder einzelnen Methode - SVS und MV - zur besseren Differenzierung zwischen den Entitäten

Mit der MV-Methode sind zwischen normalem Hirn und allen pathologischen Geweben signifikante Unterschiede vorhanden, die SVS-Methode ergibt signifikante Unterschiede im Vergleich von normalem Hirn mit fast allen pathologischen Geweben, aber nicht mit den Metastasen. Beim Vergleich aller pathologischen Entitäten untereinander ist mit SVS in 5 Fällen ein signifikanter Unterschied zu ermitteln - im Gegensatz zur MV-Methode. Die Summe der P-Werte ist für die SVS-Messung (2,489) wesentlich kleiner als für die MV-Messung (4,043). Das bedeutet, dass eine genauere Differenzierung der einzelnen Entitäten anhand der CHO/NAA-Ratio mit der SVS-Methode als mit der MV-Methode durchführbar ist (Tabelle 10).

NAA/CRE

Entität	n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	Konfidenzintervall des Mittelwertes
Gesundes Hirn SVS	49	1,670	0,379	0,054	0,109
Gesundes Hirn MV	49	1,618	0,494	0,071	0,144
Grad 2-Tumoren SVS	16	1,059	1,709	0,441	0,947
Grad 2-Tumoren MV	16	1,013	1,364	0,341	0,727
Grad 3-Tumoren SVS	8	1,293	0,963	0,364	0,891
Grad 3-Tumoren MV	8	1,112	0,742	0,262	0,621
Grad 4-Tumoren SVS	36	1,289	0,811	0,143	0,293
Grad 4-Tumoren MV	36	1,186	0,827	0,138	0,280
Metastasen SVS	6	1,504	0,915	0,409	1,136
Metastasen MV	6	1,052	0,623	0,254	0,653
Nicht-Tumoren SVS	7	1,566	0,735	0,278	0,680
Nicht-Tumoren MV	7	1,082	0,520	0,196	0,481

TABELLE 11: MITTELWERT, STANDARDABWEICHUNG, STANDARDFEHLER UND KONFIDENZINTERVALL FÜR DIE NAA/CRE-RATIO BEI SVS UND MV

Im Vergleich der Streuung für die Ratio NAA/CRE weisen die einzelnen Entitäten nur unwesentliche Unterschiede auf (Tabelle 11).

Vergleich gepaarter Stichproben innerhalb einer Entität: SVS vs MV

Entität	p-Wert	Signifikanz	n
Gesundes Hirn	0,406	nicht signifikant	49
Grad 2-Tumoren	0,750	nicht signifikant	16
Grad 3-Tumoren	0,253	nicht signifikant	8
Grad 4-Tumoren	0,765	nicht signifikant	36
Metastasen	0,545	nicht signifikant	6
Nicht-Tumoren	0,034	signifikant	7

TABELLE 12: VERGLEICH INNERHALB EINER ENTITÄT ZWISCHEN SVS UND MV FÜR DIE NAA/CRE-RATIO

Signifikante Unterschiede des Paarvergleichs mit SVS und MV liegen für die nichttumörösen Läsionen vor (Tabelle 12).

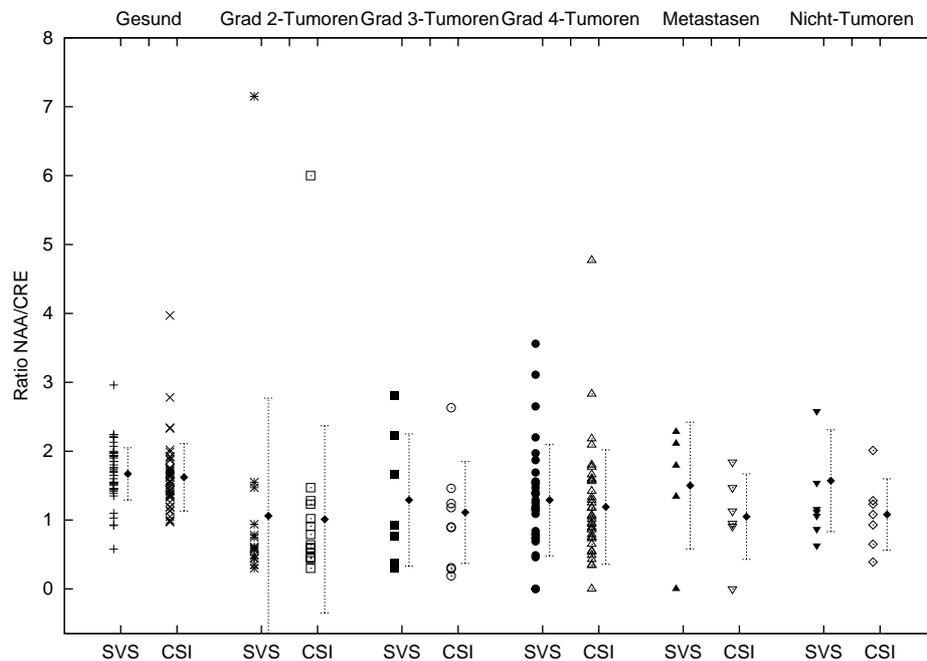


ABBILDUNG 13: PUNKTSCHAREN ALLER AUFNAHMEN VON SVS UND CSI IM VERGLEICH MIT MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG FÜR DIE RATIO NAA/CRE.

Nichtparametrische Kovarianzanalyse

Die Kovarianzanalyse ermittelt für NAA/CRE keine signifikanten Unterschiede oder statistischen Trends.

Vergleich aller Stichproben innerhalb jeder einzelnen Methode - SVS und MV - zur besseren Differenzierung zwischen den Entitäten

Der Vergleich zwischen normalem Hirn und verändertem Gewebe anhand der NAA/CRE-Ratio zeigt mit der MV-Methode signifikante Unterschiede in allen Fällen, die SVS-Methode unterscheidet lediglich von Grad 2-Tumoren und Grad 4-Tumoren signifikant. Im Übrigen sind mittels SVS Grad 2-Tumoren von Grad 4-Tumoren und nichttumorösen Veränderungen signifikant zu unterscheiden. MV unterscheidet nur zwischen Grad 2- und Grad 4-Tumoren signifikant. Die Differenzierung zwischen normalem und verändertem Hirn anhand der NAA/CRE-Ratio ist demnach mit der MV-Methode genauer möglich als

Verglichene Untergruppen	SVS - p-Werte	MV - p-Werte
Gesund vs Grad 2-Tumoren	0,001	0,001
Gesund vs Grad 3-Tumoren	0,234	0,010
Gesund vs Grad 4-Tumoren	0,001	0,001
Gesund vs Metastasen	0,929	0,025
Gesund vs Nicht-Tumoren	0,554	0,010
Grad 2 vs Grad 3-Tumoren	0,324	0,284
Grad 2 vs Grad 4-Tumoren	0,006	0,019
Grad 2-Tumoren vs Metastasen	0,138	0,173
Grad 2-Tumoren vs Nicht-Tumoren	0,005	0,133
Grad 3 vs Grad 4-Tumoren	0,992	0,891
Grad 3-Tumoren vs Metastasen	0,710	0,875
Grad 3-Tumoren vs Nicht-Tumoren	0,562	0,930
Grad 4-Tumoren vs Metastasen	0,591	0,706
Grad 4-Tumoren vs Nicht-Tumoren	0,750	0,412
Metastasen vs Nicht-Tumoren	0,899	0,925
Summe der p-Werte	6,696	5,395

TABELLE 13: VERGLEICH ZWISCHEN DEN ENTITÄTEN - SVS VS MV FÜR DIE NAA/CRE-RATIO

mit der SVS-Methode (Tabelle 13).

LAC/CRE

Entität	n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	Konfidenzintervall des Mittelwertes
Gesundes Hirn SVS	49	0,120	0,267	0,038	0,076
Gesundes Hirn MV	49	0,033	0,220	0,031	0,063
Grad 2-Tumoren SVS	16	0,746	0,832	0,215	0,461
Grad 2-Tumoren MV	16	0,219	0,345	0,086	0,184
Grad 3-Tumoren SVS	8	1,163	1,477	0,558	1,366
Grad 3-Tumoren MV	8	0,822	0,822	0,312	0,737
Grad 4-Tumoren SVS	36	0,589	1,143	0,202	0,412
Grad 4-Tumoren MV	36	0,817	1,639	0,273	0,555
Metastasen SVS	6	0,649	1,040	0,465	1,291
Metastasen MV	6	0,868	1,391	0,568	1,460
Nicht-Tumoren SVS	7	0,089	0,236	0,089	0,218
Nicht-Tumoren MV	7	0,320	0,725	0,274	0,670

TABELLE 14: MITTELWERT, STANDARDABWEICHUNG, STANDARDFEHLER UND KONFIDENZINTERVALL FÜR DIE LAC/CRE-RATIO BEI SVS UND MV

Im Vergleich der Streuungsparameter weisen in allen Gruppen die Ergebnisse der MV-Messungen eine grössere Kohärenz auf, allerdings mit sehr geringem Unterschied (Tabelle 14).

Vergleich gepaarter Stichproben innerhalb einer Entität: SVS vs MV

Entität	p-Wert	Signifikanz	n
Gesundes Hirn	0,054	nicht signifikant	49
Grad 2-Tumoren	0,110	nicht signifikant	16
Grad 3-Tumoren	0,371	nicht signifikant	8
Grad 4-Tumoren	0,332	nicht signifikant	36
Metastasen	1,000	nicht signifikant	6
Nicht-Tumoren	0,250	nicht signifikant	7

TABELLE 15: VERGLEICH INNERHALB EINER ENTITÄT ZWISCHEN SVS UND MV FÜR DIE LAC/CRE-RATIO

Es liegen keine signifikanten Unterschiede des Paarvergleichs mit SVS und MV vor (Ta-

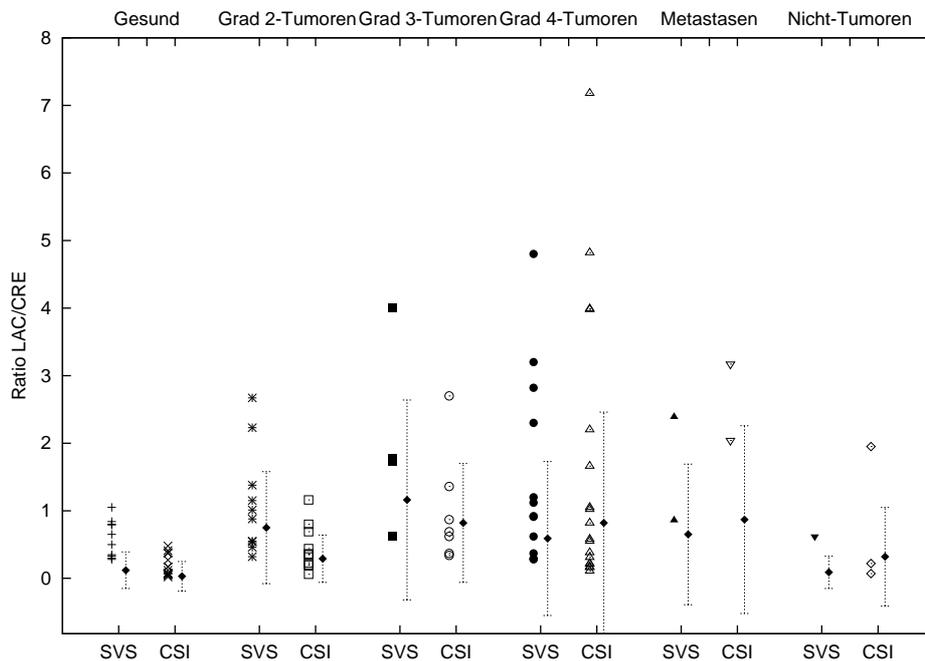


ABBILDUNG 14: PUNKTSCHAREN ALLER AUFNAHMEN VON SVS UND CSI IM VERGLEICH MIT MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG FÜR DIE RATIO LAC/CRE.

belle 15).

Nichtparametrische Kovarianzanalyse

Die Kovarianzanalyse ermittelt für LAC/CRE keine signifikanten Unterschiede oder statistischen Trends.

Vergleich aller Stichproben innerhalb jeder einzelnen Methode - SVS und MV - zur besseren Differenzierung zwischen den Entitäten

Anhand der LAC/CRE-Ratio sind mit MV signifikante Unterschiede zwischen normalem Hirn und den hirneigenen Tumoren aller Grade sowie zwischen Grad 2- und Grad 3-Tumoren vorhanden, mit SVS unterscheiden sich lediglich normales Hirn und Grad 2-Tumoren. In der Summe sind die P-Werte beider Methoden annähernd gleich, es ist also kein Vorteil für eine Methode ersichtlich (Tabelle 16).

Verglichene Untergruppen	SVS - p-Werte	MV - p-Werte
Gesund vs Grad 2-Tumoren	0,003	0,001
Gesund vs Grad 3-Tumoren	0,054	0,001
Gesund vs Grad 4-Tumoren	0,116	0,001
Gesund vs Metastasen	0,330	0,226
Gesund vs Nicht-Tumoren	0,803	0,100
Grad 2 vs Grad 3-Tumoren	0,646	0,044
Grad 2 vs Grad 4-Tumoren	0,167	0,866
Grad 2-Tumoren vs Metastasen	0,631	0,127
Grad 2-Tumoren vs Nicht-Tumoren	0,056	0,403
Grad 3 vs Grad 4-Tumoren	0,296	0,206
Grad 3-Tumoren vs Metastasen	0,521	941
Grad 3-Tumoren vs Nicht-Tumoren	0,082	0,152
Grad 4-Tumoren vs Metastasen	0,911	0,760
Grad 4-Tumoren vs Nicht-Tumoren	0,312	0,542
Metastasen vs Nicht-Tumoren	0,432	0,945
Summe der p-Werte	5,360	5,315

TABELLE 16: VERGLEICH ZWISCHEN DEN ENTITÄTEN - SVS vs MV FÜR DIE LAC/CRE-RATIO

LIP/CRE

Entität	n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	Konfidenzintervall des Mittelwertes
Gesundes Hirn SVS	49	0,032	0,169	0,024	0,049
Gesundes Hirn MV	49	0,033	0,220	0,031	0,063
Grad 2-Tumoren SVS	16	3,738	13,430	3,465	7,432
Grad 2-Tumoren MV	16	9,448	28,523	7,131	15,199
Grad 3-Tumoren SVS	8	0,000	0,000	0,000	0,000
Grad 3-Tumoren MV	8	0,205	0,310	0,110	0,259
Grad 4-Tumoren SVS	36	5,458	10,190	1,801	3,674
Grad 4-Tumoren MV	36	6,414	8,712	1,452	2,948
Metastasen SVS	6	9,728	6,757	3,022	8,390
Metastasen MV	6	53,462	116,234	47,452	121,980
Nicht-Tumoren SVS	7	5,530	6,823	2,579	6,310
Nicht-Tumoren MV	7	3,243	3,995	1,510	3,694

TABELLE 17: MITTELWERT, STANDARDABWEICHUNG, STANDARDFEHLER UND KONFIDENZINTERVALL FÜR DIE LIP/CRE-RATIO BEI SVS UND MV

Im gesunden Hirn und den Metastasen weisen die Ergebnisse der SVS-Methode eine größere Kohärenz auf, im Falle der Grad 2- und Grad 4-Tumoren die Messungen der MV-Methode. Die Untersuchung der nichttumorösen Läsionen ergibt keinen nennenswerten Unterschied und die Grad 3-Tumoren entfallen, da mit den SVS-Spektren im Gegensatz zu den MV-Spektren überhaupt keine Lipide detektiert werden (Tabelle 17).

Vergleich gepaarter Stichproben innerhalb einer Entität: SVS vs MV

Entität	p-Wert	Signifikanz	n
Gesundes Hirn	1,000	nicht signifikant	49
Grad 2-Tumoren	0,690	nicht signifikant	16
Grad 3-Tumoren	0,100	nicht signifikant	8
Grad 4-Tumoren	0,820	nicht signifikant	36
Metastasen	0,030	signifikant	6
Nicht-Tumoren	0,230	nicht signifikant	7

TABELLE 18: VERGLEICH INNERHALB EINER ENTITÄT ZWISCHEN SVS UND MV FÜR DIE LIP/CRE-RATIO

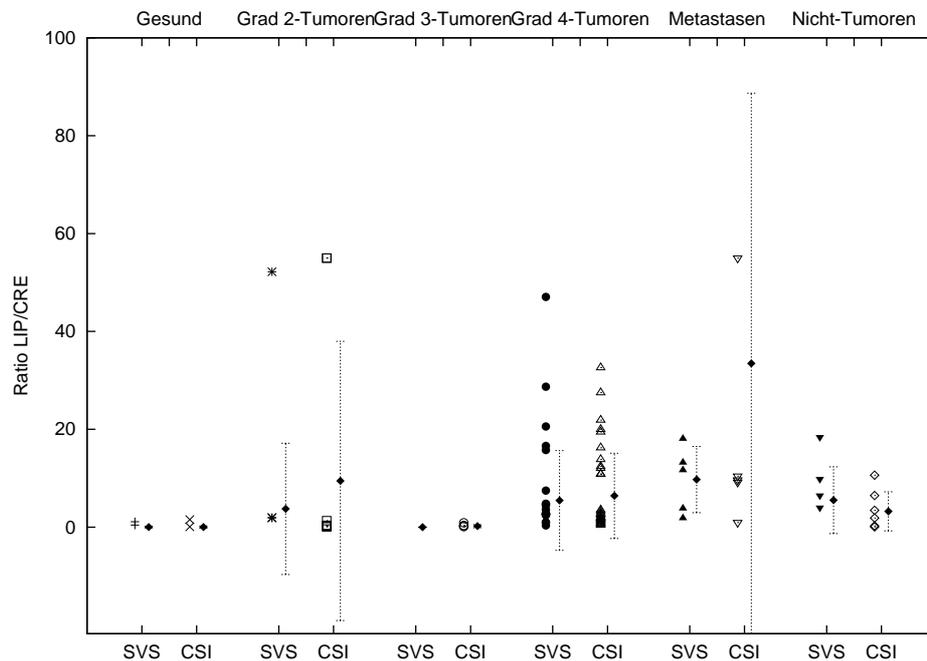


ABBILDUNG 15: PUNKTSCHAREN ALLER AUFNAHMEN VON SVS UND CSI IM VERGLEICH MIT MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG FÜR DIE RATIO LIP/CRE.

Signifikante Unterschiede des Paarvergleichs mit SVS und MV liegen für die Gruppe der Metastasen vor (Tabelle 18).

Nichtparametrische Kovarianzanalyse

Die Kovarianzanalyse ermittelt für LIP/CRE keine signifikanten Unterschiede oder statistischen Trends.

Vergleich aller Stichproben innerhalb jeder einzelnen Methode - SVS und MV - zur besseren Differenzierung zwischen den Entitäten

Mit der MV-Methode weist die LIP/CRE-Ratio zwischen normalem Gehirn und verändertem Gewebe in allen Fällen signifikante Unterschiede auf. Die SVS-Methode unterscheidet im Vergleich des normalen Hirns nur mit Grad 4-Tumoren, Metastasen und nicht-tumorösen Veränderungen signifikant. In der Summe sind die P-Werte mit MV etwas niedriger als mit SVS. Das bedeutet, anhand der LIP/CRE-Ratio ist die Differenzierung

Verglichene Untergruppen	SVS - p-Werte	MV - p-Werte
Gesund vs Grad 2-Tumoren	0,331	0,005
Gesund vs Grad 3-Tumoren	0,871	0,039
Gesund vs Grad 4-Tumoren	0,001	0,001
Gesund vs Metastasen	0,001	0,001
Gesund vs Nicht-Tumoren	0,018	0,001
Grad 2 vs Grad 3-Tumoren	0,475	0,736
Grad 2 vs Grad 4-Tumoren	0,016	0,004
Grad 2-Tumoren vs Metastasen	0,008	0,050
Grad 2-Tumoren vs Nicht-Tumoren	0,136	0,150
Grad 3 vs Grad 4-Tumoren	0,011	0,002
Grad 3-Tumoren vs Metastasen	0,003	0,020
Grad 3-Tumoren vs Nicht-Tumoren	0,073	0,094
Grad 4-Tumoren vs Metastasen	0,072	0,553
Grad 4-Tumoren vs Nicht-Tumoren	0,701	0,500
Metastasen vs Nicht-Tumoren	0,316	0,295
Summe der p-Werte	3,033	2,439

TABELLE 19: VERGLEICH ZWISCHEN DEN ENTITÄTEN - SVS VS MV FÜR DIE LIP/CRE-RATIO

zwischen normalem und verändertem Hirn mit MV tendenziell genauer als mit SVS (Tabelle 19).

Diskussion

Spektroskopische Diagnostik

Die Spektroskopie zeichnet sich durch einige Eigenschaften aus, die sie für die neuroradiologische Diagnostik sehr attraktiv machen. Man besitzt mit ihr ein nicht invasives Verfahren, von dem nach mehr als 30-jähriger Anwendung mit Magnetstärken von 2 Tesla am Menschen noch immer keine Nebenwirkungen bekannt sind [31]. Anders als bei der Untersuchung von Organen des Rumpfes, wie Herz und Leber, befindet sich bei der Spektroskopie des Gehirns die Impuls- und Empfangsspule nahe am untersuchten Gewebe. Dieses ist zudem keiner rhythmischen Bewegung unterworfen, so dass keine Triggerung der Messungen in Abhängigkeit von Herzschlag und Atmung notwendig ist. Es resultieren also für die Spektroskopie des Hirns eine geringere Anzahl von Mittelungen, bessere Signalqualitäten und kürzere Messzeiten. Ein herkömmlicher 1,5-Tesla-MR-Tomograph, wie er im klinischen Alltag eingesetzt wird, erfüllt alle technischen Anforderungen zur Aufnahme eines Protonenspektrums. So hat die Spektroskopie in der Neuroradiologie einen wesentlichen, klinischen Stellenwert erlangt und wird inzwischen im Rahmen eines zerebralen Routine-MRTs ergänzend durchgeführt. Wie es von Castillo et al. anschaulich beschrieben wurde, ist mit der SVS- 1H -Spektroskopie eine Unterscheidung zwischen gesundem und geschädigtem Hirngewebe möglich [10]. Preul et al. untersuchte 1995 die Klassifizierungsmöglichkeit von Astrozytomen mit der MV- 1H -Spektroskopie. Es gelang ihm eine korrekte Zuordnung in 104 von 105 Fällen, damit war die Klassifizierung korrekter als mit der herkömmlichen CT- und MR-Diagnostik [32]. Allerdings fehlen bisher Normbereiche für absolute Metabolitenwerte und die eindeutige Zuordnung von zerebralen Läsionen allein aufgrund ihrer Spektren ist im klinischen Alltag wegen den uneinheitlichen Forschungsergebnisse bisher nicht möglich. Angewendet werden zwei Standardmethoden, die Einzelvoxel-Spektroskopie (SVS) und das Chemical-Shift-Imaging (MV). Auf ihre technischen Grundlagen wurden zu Beginn eingegangen. Die klinisch eingesetzten MR-Tomographen verfügen im allgemeinen über die Software zur Durchführung dieser beiden Methoden. Da die Durchführung beider Methoden einen erheblichen zusätzlichen Zeitaufwand bedeutet, stellt sich die Frage, ob die mit beiden Methoden gewonnenen Ergebnisse vergleichbar und austauschbar sind und somit die Anwendung jeweils nur einer Methode nicht genügen könnte. Daher soll nun die Frage diskutiert werden, ob beide Methoden zu annähernd gleichen Ergebnissen führen. Bewahrheitet sich diese Annahme

nicht, so steht zur Diskussion, welche Vorteile beide Methoden besitzen und ob einer der Vorzug zu geben ist.

Diskussion der eigenen Ergebnisse

Im Vergleich der Wertepaare, die mit beiden Methoden für dieselbe Entität gewonnen wurden, ergeben sich signifikante Unterschiede für

- Grad 4-Tumoren (CHO/CRE, CHO/NAA)
- gesundes Hirn (CHO/CRE)
- Metastasen (LIP/CRE)
- nichttumoröse Veränderungen (NAA/CRE).

Das heißt für diese Gruppen, insbesondere die Grad 4-Tumoren, ist ein Vergleich von MV- und SVS-Messungen nicht möglich. Es können nur Werte, die mittels einer Methode gewonnen wurden, miteinander verglichen werden. Für die übrigen Gruppen ist ein scheinbar nicht signifikanter Unterschied durch kleine Fallzahlen und deshalb eine geringe statistische Power des angewendeten Tests erklärt.

Mit der CHO/CRE-Ratio ist eine genauere Differenzierung zwischen normalem und pathologisch verändertem Hirn möglich als mit den übrigen untersuchten Ratios und das mit beiden Methoden gleich gut. Es empfiehlt sich also zur Aufdeckung von Gewebspathologien die Ermittlung der CHO/CRE-Ratio, unabhängig von der Methode. Entscheidet man sich trotzdem für eine der übrigen Ratios, dann liefert die MV-Methode die bessere Unterscheidung zwischen gesundem und verändertem Hirn. In diesem Fall liefert die NAA/CRE-Ratio von den verbleibenden 4 Ratios die beste Unterscheidung.

Zur Unterscheidung zwischen den einzelnen Pathologien, also den Tumorgraden, Metastasen und nichttumorösen Läsionen eignet sich die CHO/NAA-Ratio am besten. Hier werden mittels der SVS-Methode die Unterschiede besser aufgedeckt als mit der MV-Methode.

Dieses Ergebnis spiegelt die spektralen Veränderungen innerhalb der pathologischen Gewebe mit Proliferationssteigerung und Neuronenverlust wider. Diese Veränderungen korrelieren natürlich zum Grad der Entdifferenzierung und damit zum Grad der Malignität.

Vergleich mit Ergebnissen aus Arbeiten, die sich mit der Problematik SVS vs MV beschäftigen

Beim Studium der Literatur finden sich im wesentlichen 4 Arbeiten, die den Vergleich beider Methoden behandeln. Sauter et al. untersucht beide Methoden an normalem Hirn bezüglich Lokalisation, Sensitivität und spektraler Auflösung unter Veränderung der Echozeiten. Diese Arbeit betrachtet MV als geeignet zur Verlaufsbeurteilung cerebraler Ischämien und zur Therapiekontrolle. SVS wird im Einklang mit unseren Ergebnissen als besser geeignet zur Differenzierung fokaler Läsionen gewertet [33].

Ebenso sieht die Arbeit von Naruse et al. die SVS-Methode als geeigneter zur Feinanalyse eines Spektrums mit auffälligen Bereichen. Diese Arbeit beruht auf Vergleichen zwischen MV und SVS an 32 cerebralen Läsionen (Tumoren, degenerative Erkrankungen, Enzephalitiden) und normalem Hirn von 25 gesunden Probanden. Als Vorteil der MV-Methode wird hier die gleichzeitige Untersuchung von normalem und verändertem Hirn in der Routine gesehen [34].

Yvan-Yu et al. verglich MV und SVS am Hippocampus von erwachsenen Epileptikern und Gesunden [35]. Relativiert wurden die absoluten Metabolitenkonzentrationen durch Bildung der Ratio NAA/CHO + CRE. Er sagt, dass bei gleichen Messparametern beide Methoden vergleichbare Werte für normales Hirn liefern. Bezüglich der Untersuchungen der insgesamt 8 kranken Patienten hält er keine Aussagen für möglich. Eine Erklärung für die Diskrepanz seiner Aussage zu unseren Ergebnissen könnte die geringe Fallzahl von nur 12 gesunden Probanden sein. Auch bei unseren Stichproben sind diejenigen mit geringer Fallzahl nicht sicher unterschiedlich.

In einer Arbeit von Träber et al. wurden Messungen mit MV und SVS an Hirntumoren nach Operation und Radiatio durchgeführt, dabei wurde nach der besseren Differenzierung zwischen Nekrose und Tumorrezidiv gefragt. Eine fokale Cholinakkumulation wurde als Rezidivhinweis gewertet. Im Fazit betrachten die Autoren SVS und MV als zwei sich ergänzende Methoden - deren Durchführung parallel erfolgen sollte [20].

In den nun genannten Veröffentlichungen wurden die Daten jeweils mit einer der spektroskopischen Methoden gewonnen und deren Aussagekraft untersucht. Erwähnenswert ist an dieser Stelle zunächst die Arbeit von Meyerand et al., in der Astrozytome in 3 verschiedene Malignitätsgrade unterteilt werden und im Ergebnis eine eindeutige Unterteilung und Zuordnung anhand von spektroskopischen Metaboliten, insbesondere Lactat

erreicht wird [36]. Die Metabolite werden dabei ins Verhältnis zum nicht unterdrückten Wassersignal gesetzt, die Messungen wurden mit SV-Spektroskopie durchgeführt. Dies entspricht nicht den Ergebnissen unserer Studie, bei der die LAC/CRE-Ratio sowohl mit SVS wie mit MV keine signifikante Unterscheidung der verschiedengradigen Tumoren erlaubt. Eine Erklärung könnte sein, daß Meyerand et al. lange Echozeiten (270 ms) anwendet, bei denen Laktat als positives Integral abgebildet wird. So ist die Unterscheidung zwischen Laktat- und Lipidpeaks ohne Verkürzung der Echozeiten nicht möglich. Es könnte ein versehentliches Werten von Lipiden als Laktat das Ergebnis verfälschen. Lipide werden als Resultat von Nekrosen bei höhergradigen Tumoren und Metastasen zunehmend nachweisbar.

Demyelinisierende Läsionen und astrozytäre Tumoren verschiedener Malignitätsgrade werden auch von De Stefano et al. mittels MV-Spektroskopie verglichen [37]. Es werden die gleichen Metaboliten wie in unserer Studie ausgewertet und dann ins Verhältnis zu Creatin des gesunden Gewebes gesetzt. Im Ergebnisse ist zwischen grossen, isolierten, akut demyelinisierenden Läsionen und hochgradigen Astrozytomen mit großer Sicherheit zu unterscheiden, im Einzelfall könnte dann auf eine Biopsie verzichtet werden. Diese Unterscheidung ist nach unseren Ergebnissen mit SVS noch besser zu treffen.

Ebenfalls durch spektroskopische Bildgebung ermittelte Yevgeniy et al. kürzlich einen neuen Zusammenhang: die Überlebenszeit von Patienten mit supratentorialen Gliomen lässt sich mit der CHO/CRE-Ratio signifikant vorhersagen. Es besteht eine enge Korrelation zwischen den gemessenen Metaboliten-Ratios und den herkömmlichen Prediktoren, wie klinischer Erscheinung, Patientenalter und histopathologischem Befund [38].

Probleme bei der Auswertung der eigenen Ergebnisse

Erschwert wird die Bewertung der Ergebnisse durch die Streuung der gewonnenen Werte, die besonders bei MV deutlich wird. Mögliche Ursachen sind unter anderem die Bewegung des Patienten oder ein unzureichend unterdrücktes Wassersignal. Die Multivoxelmessung hat ein geringeres Signal/Rausch-Verhältnis, da weniger Mittelungen pro Voxel möglich sind als bei Singlevoxielmessungen. Die Gruppe der nichttumorösen Pathologien besteht aus einem uneinheitlichen Patientengut, inbegriffen sind degenerative, entzündliche und verschiedene andere Veränderungen. Das vermindert die Gruppenkohärenz und erschwert so die Untersuchung. Ein weiteres Problem stellt die Ratiobildung aus zwei

Stoffkonzentrationen dar. Bei gleichzeitiger Veränderung dieser Stoffe liegt möglicherweise ein unverändertes Verhältniss vor. Es ist also immer sensitiver mehrere Ratios zu bilden und diese parallel auszuwerten. In einigen Entitätengruppen liegen sehr niedrige Fallzahlen vor: Grad 2-Tumoren ($n = 16$), Grad 3-Tumoren ($n = 8$), Metastasen ($n = 6$), nichttumoröse Läsionen ($n = 7$). Bezüglich dieser Gruppen ist die statistische Power der durchgeführten Tests niedrig und deshalb sind die Ergebnisse nur mit starker Zurückhaltung zu werten.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend ist die wichtige Unterscheidung zwischen normalem und nicht normalem Hirngewebe mit Singlevoxel-Spektroskopie oder spektroskopischer Bildgebung am besten anhand der Ratio CHO/CRE möglich. Zur Einschätzung von Malignitätsgraden und der Differentialdiagnose fokaler Läsionen (hirneigene vs hirn fremde Tumoren vs entzündliche und degenerative Veränderungen) ist die Methode der Singlevoxel-Spektroskopie und hier unter den Metaboliten die CHO/NAA-Ratio zu bevorzugen. Singlevoxel- und Multivoxel-Spektroskopie liefern unterschiedliche Ergebnisse und sind also keine austauschbaren Methoden, die direkt miteinander verglichen werden könnten. Jede Methode hat spezifische Vor- und Nachteile und diese müssen im Einzelfall gegeneinander abgewogen werden. Idealerweise ist die beste Charakterisierung von zerebralen Läsionen nur mit gleichzeitiger Anwendung beider Verfahren möglich.

Glossar

Anregungspuls

Der Anregungspuls ist ein 90° -Spannungsimpuls der von einer Hochfrequenzspule erzeugt wird und die Nettomagnetisierung M in die xy -Ebene kippt. Neben dem kontinuierlich einstrahlenden Hochfrequenzpuls, der eine einfach exponentiell abfallende Funktion in der Zeitdomäne erzeugt, besteht die Möglichkeit einen Impuls, der aus einem ganzen Frequenzspektrum besteht, einwirken zu lassen. Ein solcher Anregungsimpuls wird in einem hochauflösenden Kernresonanzspektrometer typischerweise erzeugt und dauert circa

10^{-5} s. Angewendet wird dieser Impuls aus verschiedenen Frequenzen deshalb, weil verschiedene Protonen einer Messprobe gleichzeitig angeregt werden, auch wenn sie magnetisch nicht äquivalent sind. Das resultierende FID ist nun keine einfache Exponentialfunktion mehr, sondern eine Überlagerung vieler frequenzmodulierter Exponentialfunktionen.

Echozeit (TE, time to echo)

Die Zeit zwischen der Anregung des Kerns durch den Hochfrequenzpulsgeber und dem Empfang eines Signals, dem Spin-Echo, ist die Echozeit TE üblicherweise in Millisekunden angegeben (siehe Abbildung 16).

Repetitionszeit (TR, time to repetition)

Die Zeit zwischen der Auslösung zweier Hochfrequenzpulse bezeichnet man als Repetitionszeit und gibt sie ebenfalls in Millisekunden an (siehe Abbildung 16).

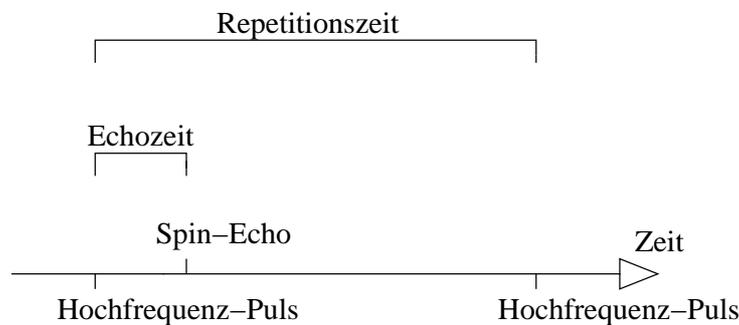


ABBILDUNG 16: ECHOZEIT UND REPETITIONSZEIT

Elementarladung

Jedes Elektron besitzt die Elementarladung $e = 1,602 \times 10^{-19} C$. Die Elementarladung ist somit die kleinst mögliche Ladung, die ein Teilchen besitzen kann. Die Ladung eines Protons entspricht der eines Elektrons jedoch mit entgegengesetztem Vorzeichen. Somit

summieren sich die Einzelladungen eines Elektrons und eines Protons zu Null und die Gesamtladung eines Kerns ist immer ein ganzzahliges Vielfaches der Elementarladung.

Filter

Das Rauschsignal, das in einem empfangenen NMR-Signal vorliegt, kann durch das Überlagern von Filterfunktionen, die der erwarteten Modellfunktion des Signals entsprechen, isoliert und verringert werden. Das Rauschsignal entsteht u.a. aufgrund von B_0 -Inhomogenitäten und Störströmen in Sende- oder Empfangsspule.

Fit

Als Fit bezeichnet man die Analyse eines Spektrums in der Zeit- oder Frequenzdomäne, bei der alle Peaks, die nicht als Rauschsignal gewertet werden, ohne Rauschen auf einer Grundlinie dargestellt werden und deren Maße meist mit Hilfe eines Computers berechnet werden.

Fourier-Transformation

Die Fourier-Transformation wandelt versetzt Informationen von der Zeitdomäne in die Frequenzdomäne, indem Frequenzen, die als Summe sinusförmiger Schwingungen dargestellt sind, in Teilsysteme aufgegliedert und integriert werden. Dieses Prinzip ist in vielen Bereichen der Physik und Technik unabdingbar, so auch bei der Untersuchung von sinusoidal schwingenden Spannungen, wie dem NMR-Signal. Bei Signalempfang stellt es eine Funktion der Zeit dar. In einem Spektrum der Zeitfunktion ist zwar der zeitliche Verlauf der Ausgangsspannung exakt zu sehen, eine Analyse und Darstellung ist im Frequenzbereich aber besser möglich. Denn das Spektrum der Frequenzfunktion liefert eine Aussage über die einzelnen, in einem Signal enthaltenen, spektralen Komponenten, die vom menschlichen Gehirn besser verstanden werden können.

Kernmagnetom

Jedes Proton mit einem Kernspin besitzt ein gyromagnetisches Moment. Dieses ist im wesentlichen durch das Verhältnis von Elementarladung und Protonenmasse gegeben. Es wird als Kernmagneton bezeichnet und beträgt $\mu_N = 5 \times 10^{-27} J/T$. Die Einheit J/T sagt aus, daß ein Proton in einem Feld von 1 Tesla eben die magnetische Energie $5 \times 10^{-27} J$ besitzt.

Lorentzfunktion

Die Resonanzabsorption eines einfachen Resonanzsignals im idealen homogenen Magnetfeld wird graphisch im Frequenzraum durch eine Lorentzfunktion beschrieben (Siehe auch Abbildung 7). Das Korrelat im Zeitraum ist eine einfache, exponentiell abfallende Funktion, die die gleiche Information beinhaltet. Da im reellen Experiment immer Restinhomogenitäten des Magnetfeldes und Wechselwirkungen der Probe vorliegen, resultieren an Lorentzlinien angenäherte Kurven. In manchen Auswertungen lässt sich die inhomogenere Kurve des Absorptionssignals als Gauß-Funktion beschreiben.

Präzedieren

Dieser Begriff beschreibt die Kreisbewegung der Achse eines rotierenden Kreisel auf der Mantelfläche eines Kegels (Abbildung 17).

Protonenmasse

Die Masse eines Protons ist $m_p = 1,6725 \times 10^{-17} kg$ und somit geringfügig niedriger als die eines Neutrons $m_n = 1,6725 \times 10^{-17} kg$. Die Protonenmasse ist mehr als 1000 mal größer als die eines Elektrons.

Shimming

Um die Homogenität des B_0 -Feldes zu optimieren, gleicht man die Störströme durch den menschlichen Körper aus, indem einzelne Shimspulen mit individuellen Stromstärken am Körper verteilt werden.

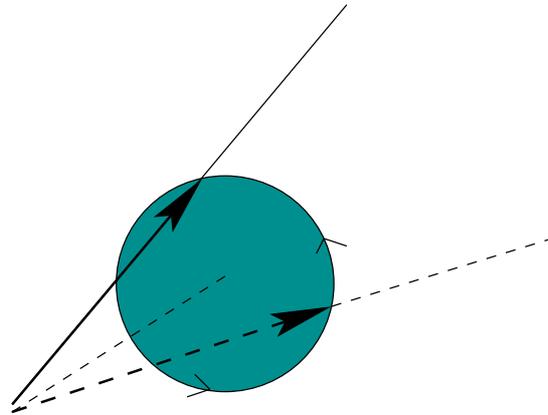


ABBILDUNG 17: PRÄZEDIEREN EINES VEKTORS

Literatur

- [1] PURCELL EM, Resonance absorption by nuclear magnetic moments in solids, *Physiol Rev* 1946; 69: S37-38
- [2] BLOCH R, Nuclear induction, *Physiol Rev* 1946; 69: S129
- [3] PROTOR WG, The dependence of nuclear magnetic resonance frequency upon chemical shift, *Physiol Rev* 1950; 70: S717
- [4] LAUTERBUR PC, Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance, *Nature* 1973; 242: S190-191
- [5] LUYTEN PR, Solvent suppressed spatially resolved spectroscopy: an approach to high resolution NMR on a whole body MR system, *J Magn Reson* 1986; 67: S148-155
- [6] SCHNEIDER J, Quantitative ^1H -NMR-Spektroskopie am isolierten Rattenherzen, Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades, Würzburg 2000; S16
- [7] GADIAN DG, *NMR and its application to living systems*, Oxford Science Press 1995, 2. Auflage
- [8] BALL WS jr., *Pediatric Neuroradiology*, Lippincott-Raven 1997, Philadelphia, Pennsylvania

- [9] ATLAS SW, Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine, 2.Ausgabe, Lippincott-Raven 1996, Philadelphia, Pennsylvania
- [10] CASTILLO M, Clinical Applications of Proton MR Spetroscopy, AM J Neuroradiol 1996 Jan; 17: S1-15
- [11] GADIAN DG, Phosphorus Nuclear Magnetic Resonance Studies in Nomoxic and Ischemic Tissue, Proc Natl Acad Sci USA 1976; 73: S4446-4448
- [12] POHMANN R, Methoden der orts aufgelösten NMR-Spektroskopie, Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades, Würzburg 1999
- [13] ORDIDGE RJ, Volume selection for in-vivo biological spectroscopy, NMR Biomed 1985: S387-397
- [14] MOONEN CTW, Comparison of single shot localization methods (STEAM and PRESS) for in vivo proton NMR spectroscopy, NMR Biomed 1989; 2: S201(abstract)
- [15] FRAHM J, Localized proton spectroscopy using stimulated echos, Magn Reson 1987; 72: S502(abstract)
- [16] ORDIDGE RJ, Image selected in vivo spectroscopy (ISIS), a new technique for spatially selective NMR spectroscopy, J Magn Reson Imaging 1986; 66: S283(abstract)
- [17] FULHAM MJ, Mapping of Brain Tumor Metabolites with Proton MR spectroscopic Imaging: Clinical Relevance, Radiology 1992; 185: S675-686
- [18] HANSON LG, Optimal Voxel Size for Measuring Global Gray and White Matter Proton Metabolite Concentrations using Chemical Shift Imaging, Magn Reson Med 2000; 44: S10-18
- [19] XIAODONG Z, Amultiscale Approach for Analyzing In Vivo Spectroscopic Imaging Data, Magn Reson Med 2000; 43: S331-334
- [20] TRÄBER F, 1H -MR-Spektroskopie von Hirntumoren im Verlauf der Strahlentherapie: Anwendung von schneller spektroskopischer Bildgebung und Einzelvolumen-MRS in der Rezidivdiagnostik, Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren 2002; 174: S33-42

- [21] BROOKS WM, Reproducibility of 1H -MRS In Vivo, Magn Reson Med 1999; 41: S193-197
- [22] MICHAELIS T, Absolute Concentrations of Metabolites in the Adult Human Brain in Vivo: Quantification of Localized Proton MR Spectra, Radiology 1993; 187: S219-227
- [23] FELBER SR, 1H - Magnetresonanzspektroskopie bei intrakraniellen Tumoren und zerebralen Ischämien, Radiologe 1993 Aug; 33: S626-632
- [24] KUGEL H, Human Brain Tumors: Spectral Patterns Detected with Localized H-1 MR-Spektroskopie, Radiology 1992; 183: S701-709
- [25] KLEIHUES P, WHO Classification, Pathology & Genetics of Tumors of the Nervous System, IARC International Agency for Research on Cancer, Press Lyon, 2000: S9-148
- [26] POECK K, Neurologie. Springer-Verlag Berlin, 1998. ISBN: 3-540-63028-7
- [27] MOONEN CTW, Proton spectroscopic Imaging of human brain, J Magn Reson 1992; 98: S556-575
- [28] VANHAMME L ET AL., Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior-knowledge. Journal of Magnetic Resonance 1997; 129: S35-43
- [29] VAN DEN BOOGART A, MRUI MANUAL V. 96.3, A user's guide to the Magnetic Resonance User Interface Software Package. Delft Technical University Press, Delft. ISBN: 90-9010509-3
- [30] VAN DEN BOOGART A ET AL., MRUI: A graphical user interface for accurate routine MRS data analysis, Proceedings of the ESMRMB 13th Annual Meeting, Prague 1996; S318
- [31] HAUSSER KH, NMR für Mediziner und Biologen, Springer-Verlag 1989, Berlin, ISBN 3540502815
- [32] PREUL MC, Accurate, noninvasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy, Nature Medicine; Volume 2; Number 3; 03/1996: S323-325

- [33] SAUTER R, Localized 1H -MRS of the human brain: singlevoxel versus csi technique, J Magn Reson Imaging 1991; 1: S241
- [34] NARUSE S, Comparison of Single- and Multivoxel 1H -MR Spectroscopy in Clinical Applications to Brain Diseases, J Magn Reson Imaging 1991; 1: S242
- [35] YVAN-YU H, Proton MR Spectroscopy in Patients with Complex Partial Seizures: Single Voxel Spectroscopy versus Chemical Shift Imaging, Am J Neuroradiol 1999 Apr; 20(4): S643-S651
- [36] MEYERAND ME, Classification of Biopsy-Confirmed Brain Tumor Using Single-Voxel MR Spectroscopy, Am J Neuroradiol 1999; 20: S117-123
- [37] DE STEFANO N, In Vivo Differentiation of Astrocytic Brain Tumors and Isolated Demyelinating Lesions of the Type Seen in Multiple Sclerosis Using 1H Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging, Ann Neurol 1998; 44: S273-278
- [38] YEVGENIY EK, Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Can Predict Length of Survival in Patients with Supratentorial Gliomas, Neurosurgery 2003; 53: S565-576

Lebenslauf

25.06.1976 geboren in Fürth

Schulbildung

1982-1986 Besuch der Friedrich-Ebert-Grundschule in Fürth

1986-1995 Besuch des Heinrich-Schliemann-Gymnasiums in Fürth

30.06.1995 Abitur

01.09.1995-31.08.1996 Freiwilliges Soziales Jahr beim Internationalen Bund (6 Monate Kinderkrippe in Metz/Frankreich, 6 Monate im Altenheim Stift Roncalli in Erlangen)

Hochschulbildung

02.10.1996-30.09.1998 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock

04.09.1998 Physikum

01.10.1998-30.09.2002 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilian-Universität Würzburg

31.08.1999 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der JMU Würzburg

06.09.2001 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der JMU Würzburg

15.10.2001-23.10.2002 Praktisches Jahr an der JMU Würzburg

- 1.Tertial: Chirurgie, Inselspital Bern, Schweiz
- 2.Tertial: Pädiatrie, Hospital Regional de Temuco, Chile
- 3.Tertial: Innere Medizin, Hôpital Achet 1, Nizza, Frankreich und Universitätsklinikum Würzburg

22.10.2002 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der JMU Würzburg

01.01.2003-30.06.2004 ÄiP an der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des
Zentralklinikum Augsburg

seit 01.07.2004 Assistenzärztin an der Abteilung für Innere Medizin am Kreiskranken-
haus Wasserburg und Teilnahme am Notarztdienst

Hiermit erkläre ich, daß diese Angaben der Wahrheit entsprechen.

Rosenheim, den 13.2.2005

Susanne Morche
Müller-Gutenbrunn-Str. 5
83071 Stephanskirchen