

Differenzierung von ZNS-Läsionen der Enzephalomyelitis disseminata mittels suszeptibilitätsgewichteter Magnetresonanzbildgebung (SWI)

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: René Böttcher

geboren am 10.02.1963 in Leipzig

angefertigt an: der Universität Leipzig in der Abteilung Neuroradiologie
des Universitätsklinikums Leipzig
sowie in der Radiologischen Gemeinschaftspraxis am
Diakonissenkrankenhaus Leipzig

Betreuer: Herr Univ.-Prof. Dr. med. K.–T. Hoffmann
Herr PD Dr. med. J.– P. Schneider

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 18.04.2017

Meinen Kindern

Bibliographische Beschreibung:

René Böttcher

Differenzierung von ZNS-Läsionen bei der Enzephalomyelitis disseminata mittels suszeptibilitätsgewichteter Magnetresonanzbildgebung (SWI)

Universität Leipzig, Dissertation

105 Seiten, 155 Literaturangaben, 33 Abbildungen, 23 Tabellen

Referat:

Die Magnetresonanztomographie stellt für die Detektion von zerebralen und spinalen Läsionen bei der Multiplen Sklerose die sensitivste bildgebende Methode dar und ist ein Instrument, die räumliche und zeitliche Dissemination der Erkrankung abbilden zu können. Die Spezifität des Verfahrens ist aber gering und die Applikation von MR-Kontrastmittel bei der Diagnostik zwingend notwendig.

Bei der suszeptibilitätsgewichteten Magnetresonanzbildgebung (SWI) handelt sich um ein MR-Verfahren, das Schwankungen der magnetischen Suszeptibilität in der Gradientenechosequenz nutzt, um einen Bildkontrast zu erzeugen. Dadurch ist es möglich, hochaufgelöst und sensitiv Magnetfeldinhomogenitäten zu detektieren.

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden im Zeitraum von 2010 bis 2013 MRT-Untersuchungen unter Einschluss der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung in einem Kollektiv von 41 Patienten (33 weiblich, 8 männlich; Durchschnittsalter 40 Jahre) mit gesicherter Multipler Sklerose und einem Vergleichskollektiv von 43 Patienten (28 weiblich, 15 männlich; Durchschnittsalter 45 Jahre), bei denen weder bildgebend noch klinisch Hinweise auf eine Multiple Sklerose vorlagen, durchgeführt. Die Untersuchung wurde mit einem 1,5-Tesla-Magnetresonanztomographen realisiert. Das besondere wissenschaftliche Interesse galt dabei der „normal erscheinenden weißen Substanz“ (NAWM) und den zerebralen Läsionen. In der FLAIR-Sequenz wurden die MS-Läsionen und ROIs detektiert und markiert. Anschließend erfolgte die Übertragung in gleicher Schichthöhe auf die SWI-, T1w- und ADC-Sequenz. Zur Differenzierung von akuten und chronischen Läsionen

erfolgte im Untersuchungsablauf die intravenöse Gabe von Gadolinium-DTPA-Kontrastmittel.

Schon längere Zeit werden im wissenschaftlichen Diskurs krankheitsspezifische Veränderungen in der NAWM vor Auftreten der MS-Läsionen vermutet. Die Sensitivität der FLAIR-Sequenz ist aber scheinbar unzureichend. Mit der SWI-Bildgebung konnten statistisch signifikante SI-Unterschiede zwischen Referenz- und MS-Gruppe in der NAWM herausgearbeitet werden. Nach Kontrastmittelgabe wurden dabei keine Veränderungen der Signalintensität der NAWM in den beiden Gruppen festgestellt, was gegen die Hypothese einer primären Schrankenstörung in der Pathogenese der Erkrankung spricht.

Insgesamt wurden 669 Läsionen identifiziert. Es folgte eine Differenzierung in 11 KM-aufnehmende (ACM-) Läsionen, 546 nicht KM-aufnehmende (NACM-) Läsionen und 112 „black holes“ (BLH). Eine gezielte Auswertung der Phasen- und Magnitudenbilder wurde nicht durchgeführt. Besonders in den KM-anreichernden Läsionen (ACM) sind bereits vor der KM-Gabe statistisch erhöhte Signalintensitäten in der SWI-Sequenz nachweisbar. Dies könnte theoretisch für den Nachweis akuter Läsionen, ohne dass eine KM-Gabe notwendig ist, genutzt werden. Doch ist die Anzahl dieser Läsionen in der Untersuchung zu gering, um verlässliche Aussagen diesbezüglich machen zu können. Dafür sind weitere Studien notwendig.

Zusammenfassend betrachtet handelt es sich bei der SWI um ein hoch sensitives bildgebendes Verfahren, welches eine ausgezeichnete Differenzierung von ZNS-Läsionen ermöglicht und Veränderungen der NAWM bei der Enzephalomyelitis disseminata nachweisen kann. Es stellt somit eine sinnvolle Ergänzung zur konventionellen MS-Diagnostik dar und ist ein innovatives bildgebendes In-vivo-Verfahren zur weiteren Erforschung der Multiplen Sklerose.

Inhaltsverzeichnis		Seite
A	Abkürzungsverzeichnis	III
B	Tabellenverzeichnis	VI
C	Abbildungsverzeichnis	VIII
1.	Einleitung	1
1.1	Das Krankheitsbild „Enzephalomyelitis disseminata“	1
1.1.1	Definition und Epidemiologie	1
1.1.2	Klinik und Verlaufsformen	2
1.1.3	Ätiologie	4
1.1.4	Pathophysiologische Konzepte	4
2.	Diagnostik	11
2.1	Allgemeines	11
2.2	Bildgebende Diagnostik: MRT	12
2.2.1	Das Standard-Untersuchungsprotokoll	12
2.2.2	Ergänzende Methoden der MRT-Bildgebung	16
2.2.3	SWI als weitere neue Methode in der MRT	19
3.	Fragestellungen	26
4.	Material und Methoden	27
4.1	Patienten	27
4.2	Das MRT-Protokoll	29
4.3	Die Bildauswertung	30
4.4	Die Bildanalysen	30

4.4.1	Das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis	30
4.4.2	Das Liquorsignal	31
4.4.3	Die „normal erscheinende weiße Substanz“ (NAWM)	32
4.4.4	Die Läsionsanalysen	32
4.5	Die Datenverarbeitung und Auswertung	34
5.	Ergebnisse	35
5.1.	Statistik / Qualitätsanalyse	36
5.1.1	Das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis	35
5.1.2	Das Liquor-Signal	36
5.1.3	Messungen in der „NAWM“	37
5.1.4	Analyse der Läsionen	44
6.	Diskussion	55
6.1	Das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis	55
6.2	Der Liquor als Referenzmedium	56
6.3	Die „normal erscheinende weiße Substanz“ (NAWM)	56
6.4	Die MS-assoziierten Läsionen	60
7.	Zusammenfassung	69
8.	Literaturverzeichnis	72
	Anhang	88

A Abkürzungsverzeichnis

ACM	accumulation of contrast medium - Läsionen mit Kontrastmittelaufnahme (in T2 hyperintens, in T1 nativ hypointens, Gadolinium-aufnehmend)
ADC	apparent diffusion coefficient (scheinbarer Diffusionskoeffizient)
b-Wert	Stärke der Diffusionswichtung
BOLD	blood oxygenation level dependent (blutoxygenierungsabhängig)
BLH	black holes (Läsionen mit Defektbildung, T2 hyperintens, T1 hypointens, Liquor isointens, keine Gadolinium-Aufnahme)
cMRT	craniales MRT
CAA	cerebrale Amyloidangiopathien
CCSVI	chronic cerebrospinal venous insufficiency (chronische zerebrospinale venöse Insuffizienz)
CIS	clinically isolated syndrome (klinisch isoliertes Syndrom)
CIRSE	Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe
CT	Computertomographie
CP-MS	chronisch progrediente Multiple Sklerose
CVS	central venous sign (zentrales Venenzeichen)
χ m (Chi)	magnetische Suszeptibilität
DAWM	diffusely abnormal white matter (bildabnormale weiße Substanz)
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine (Digitale Bildverarbeitung und -kommunikation in der Medizin)
DIS	dissemination in space (räumliche Läsionenverteilung)
DIT	dissemination in time (zeitliche Läsionenverteilung)
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
DTI	diffusion tensor imaging (Diffusionstensor-Bildgebung)
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
DWI	diffusion weighted imaging (diffusionsgewichtete Bildgebung)
EDSS	Expanded Disability Status Scale (Kurtzke-Skala)
FA	fraktionale Anisotropie

Abkürzungsverzeichnis

FLAIR	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequence
fMRI	functional magnetic resonance imaging (funktionelles MRT)
Gd	Gadolinium
KI 95%	Konfidenzintervall zum Niveau 95%
KM	Kontrastmittel
miP	Minimalwertprojektion
min IP	minimum intensity projections (Mindestintensitäts-Projektion)
MR	Magnetic Resonance (Magnetresonanz)
MRA	MR-Angiographie
MRI	Magnetic Resonance Imaging (syn. für MRT)
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie (syn. für MRI)
MRV	MR-Venographie
MS	Multiple Sklerose
MSFI	Multiple Sclerosis International Federation
MT	magnetization transfer (Magnetisierungstransfer)
MTC	magnetization transfer contrast (Magnetisierungstransfer-Kontrast)
MTI	magnetization transfer imaging (Magnetisierungstransfer-Bildgebung)
MTR	magnetization transfer ratio (Magnetisierungstransfer-Verhältnis)
MTRM	magnetization transfer ratio maps (MTR-Kartierung)
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NAA	N-Acetyl-Aspartat
NACM	no accumulation of contrast medium - Läsionen ohne Kontrastmittelaufnahme (in T2 hyperintens, in T1 nativ isointens, keine Gadolinium-Aufnahme)
NAGM	normal appearing grey matter (bildnormale graue Substanz)
NAWM	normal appearing white matter (bildnormale weiße Substanz)
p	Wahrscheinlichkeit
PP-MS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PWI	perfusion weighted imaging (perfusionsgewichtete Bildgebung)
PWM	periplaque white matter (Plaques-umgebende weiße Substanz)
r	Korrelationskoeffizient

Abkürzungsverzeichnis

R ²	Bestimmtheitsmaß
RR-MS	relapsing remitting MS (schubförmig remittierende Multiple Sklerose)
ROI	Region of Interest (Bereich von Interesse)
RIS	radiologically isolated syndrome (radiologisch isoliertes Syndrom)
sMRT	spinale MRT
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SI	Signalintensität
SI noise	Hintergrundrauschen
SI _m tissue	Mittelwert der Signalintensität im gemessenen Hirngewebe
SNR	Signal to Noise Ratio (Signal-zu-Rauschen-Verhältnis)
SP-MS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SWI	susceptibility weighted imaging (Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung)
T1	longitudinale Relaxationszeit
T1w	T1-Wichtung
T2	transversale Relaxationszeit
T2w	T2-Wichtung
TBI	traumatic brain injury (traumatische Hirnschädigung)
TE	time to echo (Echozeit)
TI	time of inversion (Inversionszeit)
TR	time to repetition (Repetitionszeit)
WMLs	white matter lesions (Marklagerläsionen)
ZNS	Zentralnervensystem

B Tabellenverzeichnis

- Tab. 2.1: Räumliche und zeitliche Läsionenverteilung
(McDonald-MRT-Kriterien)
- Tab. 2.2: Typische Echozeiten in der MRT-Untersuchung
- Tab. 4.1: Die Stichprobenbeschreibung
- Tab. 5.1: SNR im Gruppenvergleich
- Tab. 5.2: Gruppenvergleich der Signalintensität im Liquor in der FLAIR-
Sequenz
- Tab. 5.3: Gruppenvergleich der Signalintensität der NAWM in der FLAIR-
Sequenz
- Tab. 5.4: Gruppenvergleich der Signalintensität der NAWM in der SWI-Sequenz
vor und nach KM-Gabe
- Tab. 5.5: Signalintensität der NAWM der Referenz-Gruppe in Korrelation
der Nativaufnahme FLAIR-Sequenz mit der SWI-Sequenz
- Tab. 5.6: Signalintensität der NAWM der MS-Gruppe in Korrelation
der Nativaufnahme FLAIR-Sequenz mit der SWI-Sequenz
- Tab. 5.7: Signalintensität der NAWM in der SWI-Sequenz der MS-Gruppe
vor und nach KM-Gabe
- Tab. 5.8: Signalintensität der NAWM in der SWI-Sequenz der Referenz-Gruppe
vor und nach KM-Gabe
- Tab. 5.9: Gruppenvergleich der ADC-Werte in der NAWM
- Tab. 5.10: Anzahl der Läsionen in Abhängigkeit vom Alter
- Tab. 5.11: Anzahl der spezifizierten Läsionen

- Tab. 5.12: Signalintensität aller Läsionen in der SWI-Sequenz
vor und nach KM-Gabe
- Tab. 5.13: Anzahl der spezifizierten Läsionen in der SWI-Sequenz
vor und nach KM-Gabe
- Tab. 5.14: SWI-Signalintensität in den spezifizierten Läsionen
vor und nach KM-Gabe
- Tab. 5.15: Signalintensität aller Läsionen in der T1-Sequenz
vor und nach KM-Gabe
- Tab. 5.16: T1w-Signalintensität der spezifizierten Läsionen
vor und nach KM-Gabe
- Tab. 5.17: Gruppenvergleich der spezifizierten ROIs und ihrer T1w-Werte
vor KM-Gabe
- Tab. 5.18: Gruppenvergleich der spezifizierten ROIs und ihrer T1w-Werte
nach KM-Gabe
- Tab. 5.19: ADC-Werte in den Läsionen im Vergleich zur NAWM
- Tab. 5.20: Gruppenvergleich der Läsionen in der ADC-Map

C Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1.1: MS-Symptome
- Abb. 1.2: Eisenablagerungen bei MS-Läsionen in der SWI-Sequenz
- Abb. 2.1: Generierung der SWI-Sequenz
- Abb. 4.1: Alters- und Geschlechtsverteilung
- Abb. 4.2: a) ROIs zur Bestimmung der SI Luft
- Abb. 4.2: b) ROIs zur Bestimmung der SI NAWM
- Abb. 4.3: a) Messung des Liquorsignals
- Abb. 4.3: b) Markierung der NAWM in der FLAIR-Aufnahme
- Abb. 4.3: c) Markierung der NAWM in der SWI-Aufnahme
- Abb. 4.4: a) Markierung der Läsionen in der FLAIR-Aufnahme
- Abb. 4.4: b) Markierung der Läsionen in der SWI-Aufnahme
- Abb. 4.5: Beispiel für „black holes“ (BLH)
- Abb. 4.6: Beispiel für kontrastmittelaufnehmende Läsionen (ACM)
- Abb. 4.7: Beispiel für Läsionen ohne KM-Aufnahme (NACM)
- Abb. 5.1: Signal-zu-Rauschen-Verhältnis im Gruppenvergleich
- Abb. 5.2: Gruppenvergleich der Signalintensität im Liquor
in der FLAIR-Sequenz
- Abb. 5.3: Gruppenvergleich der Signalintensität der NAWM
in der FLAIR-Sequenz
- Abb. 5.4: Gruppen- und Altersvergleich der Signalintensität der NAWM
in der FLAIR-Sequenz
- Abb. 5.5: Gruppenvergleich der Signalintensität der NAWM
in der SWI-Sequenz vor KM-Gabe

- Abb. 5.6: Gruppenvergleich der Signalintensität der NAWM
in der SWI-Sequenz nach KM Gabe
- Abb. 5.7: Synopsis der SI NAWM in Korrelation von FLAIR- mit
SWI-Sequenz im Vergleich MS- versus Referenzgruppe
- Abb. 5.8: Synopsis der SI NAWM in der SWI-Sequenz
vor und nach KM-Gabe
- Abb. 5.9: Anzahl der Läsionen in Abhängigkeit vom Alter
- Abb. 5.10: SWI-Signalintensität aller Läsionen vor und nach KM-Gabe
- Abb. 5.11: Synopsis der SWI-Signalintensität in den spezifizierten Läsionen
vor und nach KM-Gabe
- Abb. 5.12: T1-Werte aller Läsionen vor und nach KM-Gabe
- Abb. 5.13: Synopsis der T1-Werte der spezifizierten Läsionen
vor und nach KM-Gabe
- Abb. 5.14: Korrelation T1w / SWI in den Läsionen
a) T1 nativ / T1 post KM, b) SWI nativ / SWI post KM
- Abb. 5.15: Korrelation T1w / SWI in den Läsionen
a) T1 nativ / SWI nativ, b) T1 post KM / SWI post KM
- Abb. 6.1: Beispiel für den Durchscheineffekt „T2-shine-through“
- Abb. 6.2: SWI-Signalintensität in den NACM-Läsionen
vor und nach KM Gabe
- Abb. 6.3: SWI-Signalintensität in den ACM-Läsionen
vor und nach KM Gabe
- Abb. 6.4: Vergleich FLAIR-Sequenz mit dem Magnituden- und Phasenbild

Einleitung

"Ich wusste, ich konnte nur noch 500 Meter weit gehen, doch das reichte mir, um die Welt zu sehen. Die Krankheit ist stark und beeinflusst unser Leben in jeder Minute, bei jedem Schritt. Aber sie ist nicht stark genug, uns dazu zu zwingen, unsere Ziele aufzugeben." (Knud Kohr; 2010)

1.1 Das Krankheitsbild „Enzephalomyelitis disseminata“

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die Enzephalomyelitis disseminata (Multiple Sklerose) ist eine chronisch-entzündlich demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems. Sie tritt mit einer Prävalenz zwischen 1 und 350 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner auf, wobei es erhebliche regionale Unterschiede gibt. Die Angaben zur Anzahl der Erkrankungen weltweit schwanken zwischen 1 und 2,5 Millionen (Kantarci und Wingerchuk; 2006). Die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) geht von etwa 130.000 Erkrankten in Deutschland aus, jährlich werden ca. 2500 MS-Fälle neu diagnostiziert (Flachenecker et al.; 2008). Die Erkrankung manifestiert sich im frühen Erwachsenenalter, in der Regel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Compston und Coles; 2002, Sospedra und Martin; 2005). Eine Erstmanifestation jenseits des 60. Lebensjahres ist selten. In etwa 7 % der Fälle beginnt die Erkrankung vor dem 20. Lebensjahr, dabei selten im Kleinkindalter (Boiko et al.; 2002). In Deutschland wird die Ersterkrankung mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 31,4 Jahren angegeben (MSIF; 2013). Dabei sind Frauen etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (Steinmann und Zamvil; 2003), das Verhältnis Mann / Frau liegt bei 1: 2,33. Die mittlere Überlebensrate beträgt etwa 30 Jahre nach Erstmanifestation. Die Multiple Sklerose zählt zu den häufigsten Gründen chronisch-neurologischer Behinderungen im jungen bis mittleren Erwachsenenalter (Hauser und Oksenberg; 2006). Neben sporadisch auftretenden

MS-Erkrankungen gibt es auch eine familiäre Disposition (Compston und Coles; 2008). So findet sich bei eineiigen Zwillingen ein um 25 %, bei Geschwistern ein um 2-3 % erhöhtes Risiko, ebenfalls an der MS zu erkranken (Sadovnick; 2009). Es werden geschlechtsspezifisch hormonelle, geographische, sozioökonomische und hygienische Faktoren für die Pathogenese der Erkrankung diskutiert. Außerdem stellen eine Reihe viraler und bakterieller Infektionen einen Trigger für die MS dar (Ascherio und Munger; 2007a).

Zusammenfassend wird angenommen, dass es sich bei der MS um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, bei der eine genetisch bedingte Prädisposition und Einflüsse bisher unbekannter Umweltfaktoren (Rosati; 2001) zu einem Autoimmunprozess im ZNS führen.

1.1.2 Klinik und Verlaufsformen

Klinisch können Paresen, Sensibilitätsstörungen, Visusstörungen, kognitive Einschränkungen, psychiatrische Auffälligkeiten, Fatigue, Schmerzen sowie Blasen-,

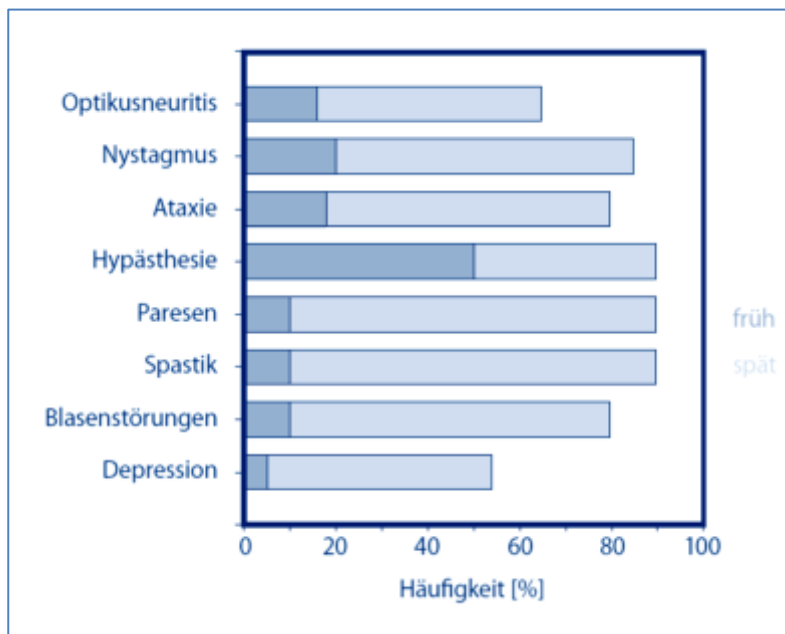


Abbildung 1.1: MS-Symptome (Quelle: Wiendl et al.; 2010)

Mastdarm- und Sexualstörungen (Abb. 1.1) auftreten (Wiendl et al.; 2010). Die Symptomatik ist sehr breit gefächert. Dies resultiert aus dem Verteilungsmuster der

Läsionen. Schübe und Progression sind die zwei grundsätzlichen klinischen Phänomene (Frohman et al.; 2005).

Es werden folgende Verlaufsformen der Multiplen Sklerose unterschieden:

- das klinisch isolierte Syndrom (CIS),
- die schubförmig remittierende (RR-)MS,
- die primär progrediente (PP-)MS,
- die sekundär progrediente (SP-)MS bzw.
- die chronisch progrediente (CP-)MS.

Die erste klinische Episode einer Erkrankung mit Merkmalen einer MS bezeichnet man als „klinisch isoliertes Syndrom“ (CIS) (Platten et al.; 2013). Definitionsgemäß handelt es sich um eine zeitlich isolierte Episode neurologischer Auffälligkeiten, die subakut beginnt und mindestens 24 Stunden anhält. Die maximale Ausprägung ist häufig nach einem Zeitraum von zwei bis drei Wochen erreicht. Bei der Mehrzahl der MS-Patienten beginnt die Erkrankung mit einem Schub. Es werden fünf Untergruppen des klinisch isolierten Syndroms unterschieden (Miller et al.; 2008). Beim Erstauftreten der klinischen Symptomatik fehlt beim CIS die zeitliche Dissemination. Diagnostisch wird das „radiologically isolated syndrome“ (RIS) abgegrenzt (Granberg et al.; 2013). Für das Vorhandensein eines RIS sind folgende Kriterien definiert (Okuda et al.; 2009): Es handelt sich um T2-Läsionen im MRT, die mindestens drei von vier der Barkhof-Kriterien (mindestens eine Gadolinium-aufnehmende Läsion oder mindestens 9 Läsionen in T2-gewichteten Bildern, mindestens drei periventrikuläre Läsionen, mindestens eine juxtakortikale Läsion, mindestens eine infratentoriale Läsion) erfüllen. Eine klinische Symptomatik der Multiplen Sklerose ist zu diesem Zeitpunkt nicht nachweisbar (Gabelic et al.; 2014). Zu Beginn der Erkrankung weisen die meisten Patienten (68-85 Prozent) einen schubförmig- remittierenden (RR-- MS-) Verlauf auf. Dieser vollzieht sich in variablen Abständen, wobei es zwischenzeitlich zum Abklingen bzw. zur Rückbildung der klinischen Symptome kommt. Die Schubrate pro Patient wird mit 0,14 bis 1,4 pro Jahr angegeben. Im Durchschnitt ist von einer Schubrate von 0,5 pro Patient und Jahr auszugehen (Schmidt und Hoffmann; 2012). Das heißt, ein MS-Patient erlebt im Durchschnitt alle 2 Jahre eine schubartige Verschlechterung

der klinischen Situation. Diese Rate verändert sich mit dem Krankheitsverlauf. Bei einem primär schubförmigen Verlauf entwickelt sich nach 11-15-jähriger Krankheitsdauer zu 58 % und nach einer mehr als 25-jährigen Krankheitsdauer zu 89 % eine sekundär progrediente Verlaufsform (SP-MS) der Erkrankung (Tremlett et al.; 2009). Die meisten Patienten weisen im Verlauf eine SP-MS auf. Hinsichtlich des klinischen Verlaufs ist die primär progrediente MS (PP-MS) mit sich stetig verschlechternder neurologischer Symptomatik abzugrenzen. Hier ist keine schubförmige Entwicklung nachweisbar. Patienten mit dieser stetigen Progression der neurologischen Symptome haben die schlechteste Prognose. (Tremlett und Devonshire; 2006). Typisch für einen chronisch progredienten Verlauf (CP-MS) sind eine kontinuierliche Zunahme der Symptome und Ausfallserscheinungen, also der klinischen Behinderung, über mindestens 6 Monate hinweg.

1.1.3. Ätiologie

Die MS wird als der Prototyp der immunvermittelten demyelinisierenden Erkrankungen des humanen zentralen Nervensystems betrachtet (Greenstein; 2007), letztlich sind die ätiopathogenetischen Abläufe aber keineswegs vollständig aufgeklärt und verstanden. Es handelt sich um eine komplexe immunvermittelte Inflammation, die schrittweise über eine Störung der Blut-Hirn-Schranke zu einer fokalen und diffusen Demyelinisierung der weißen und grauen Substanz führt (Frohman et al.; 2006, Noseworthy et al.; 2000, Lassmann; 2008), wobei eine wesentliche Rolle bei der Demyelinisierung einer aktiven Immunkomponente zugeschrieben wird (Tajouri et al.; 2007). Sospedra und Martin (2005) weisen aber darauf hin, dass es sich bei der MS nicht nur um eine Autoimmunkrankheit handelt. Vielmehr sind ein komplexer genetischer Hintergrund sowie eine Vielzahl nicht-genetischer Faktoren wie Lebensbedingungen und Umwelteinflüsse für die Pathogenese der Erkrankung mitverantwortlich.

1.1.4. Pathophysiologische Konzepte

Die Multiple Sklerose ist eine neurologische Erkrankung des zentralen Nervensystems, welche charakterisiert ist durch den immunvermittelten Myelin-

verlust mit einem unterschiedlichen axonalen Verletzungsmuster. Die MS-Läsionen, sog. Plaques, sind typischerweise multifokal im ZNS verteilt, dabei überwiegend in der weißen Substanz - unterschiedlich in Umfang und Dichte und in verschiedenen Stadien der Demyelinisation. Hauptsächlich finden sich die MS-Plaques periventrikulär in der weißen Substanz, insbesondere an den Rändern der Seitenventrikel und auf dem Boden des vierten Ventrikels, aber auch in der tiefen weißen Substanz. Neben den fokalen Veränderungen tritt global eine Veränderung der weißen Substanz auf. Das pathologische Substrat der bleibenden neurologischen Behinderung ist die entzündliche Axonenschädigung (Hohlfeld und Toyka; 2011). Prädilektionsstellen sind die Sehnerven, der Hirnstamm, das Rückenmark, das Kleinhirn und die periventrikuläre weiße Substanz. Es finden sich vermehrt Hinweise, dass Läsionen auch im kortikalen und juxtakortikalen Bereich sowie in der tief gelegenen grauen Substanz auftreten können (Peterson et al.; 2001, Kutzelnigg et al.; 2005). Die funktionelle Reservekapazität des Gehirns ist relativ groß, so dass permanente klinische Defizite bei Schädigungen, wie etwa die der Pyramidenbahn, erst bei einer axonalen Schädigung von 60 % in dem Traktsystem gesehen werden (Lassmann; 2003).

Mikroskopisch ist die MS-Plaque charakterisiert durch eine perivaskuläre Entzündung, welche assoziiert ist mit einer Demyelinisation, axonaler Verletzung und Vernarbung (Morales et al.; 2006). Histopathologisch sind ein variables Entzündungsinfiltrat mit Makrophagen bzw. Mikroglia und CD4-T-Helfer-Zellen sowie CD8-zytotoxische T-Zellen typisch für die Erkrankung (Waschbisch et al.; 2014). Das primäre Ziel der destruierenden Prozesse ist die Myelinscheide. Autoimmunzellen zerstören vor allen Dingen die Oligodendrozyten, welche essentiell für die Regeneration der Myelinscheide der Axone sind. In der akuten Phase handelt es sich dabei um eine Demyelinisierung, die zum Verlust von Axonen führt; im Verlauf imponieren axonale Degenerationen (Lassmann; 2003). Die demyelinisierten Plaques scheinen ebenfalls ein pathologisches Kennzeichen der Erkrankung zu sein. Dabei handelt es sich um Bereiche, welche durch eine entzündungsbedingte Zerstörung der Markscheiden und anschließende Vernarbung durch eingewanderte nicht-neuronale Zellen, wie dem Knochenmark entstammende Mikroglia, gekennzeichnet sind. Diese sind jedoch in einem weitaus geringeren Ausmaß als die myelinisierten Markscheiden von den Veränderungen betroffen

(Steinmann und Zamvil; 2003). Innerhalb der aktiven Plaques lassen sich auch Demyelinisation und axonale Schädigung sowie reaktive Astrozyten und Ansammlungen von Immunglobulinen ausmachen. Weiterhin weisen diese Läsionen außer entmarkten Axonen auch eine fibröse Astrozytose sowie einen Mangel an Oligodendroglia auf (Frohman; 2006). Neben der primären Entmarkung scheinen auch eine diffuse Schädigung der bildmorphologisch normal erscheinenden weißen und grauen Substanz vorhanden sowie die entzündlichen Prozesse von einer Störung der Blut-Hirn-Schranke begleitet zu sein (Hochmeister et al.; 2006). In den MS-Läsionen findet sich ein heterogenes Muster der Demyelinisierung. Das variable Bild von Verlust und Erhalt der Oligodendrozyten in der akuten MS-Läsion ist ein starkes Indiz für die Hypothese, dass eine heterogene Pathologie der Demyelinisation und Oligodendrozytendestruktion innerhalb der Läsionen vorliegt (Lucchinetti et al.; 2000). Dies hat grundlegende Bedeutung für die Diagnose, aber auch für die Therapie. Ist die Schwelle der Kompensation einmal überschritten, führen axonale Zerstörung und neuronaler Abbau zu einer irreversiblen Schädigung (Lassmann; 2004). Es finden sich aber auch Zonen der Remyelinisierung. Das Ausmaß derselben variiert mit dem Krankheitsverlauf. In der frühen Phase der Multiplen Sklerose ist dies ein häufiges Ereignis in den Läsionen, im Verlauf nehmen diese Reparationsvorgänge ab. Es scheint auch einen anatomischen Bezug zu unterschiedlichem Remyelinisierungspotential zu geben (Goldschmidt et al.; 2009). Die sich remyelinisierenden Läsionen sind durch eine geringe oder fehlende Entzündung gekennzeichnet. Hier finden sich eine Gliose und ein axonaler Verlust, bzw. letztendlich eine Wallersche Degenerationszone. Das Ausmaß der axonalen Schädigung variiert zwischen den einzelnen MS-Verlaufsformen und den unterschiedlichen Läsionsstadien. Es treten auch axonale Schädigungsmuster inaktiver, nicht demyelinisierter Läsionen (Bitsch et al.; 2000) auf. Remyelinisierungsprozesse können die Leitungseigenschaften der Axone wiederherstellen und sind in vielen MS-Läsionen nachweisbar. Im Verlauf der Erkrankung scheitern die Regenerationsprozesse aber bzw. sind unzureichend (Chari; 2007). Die Ursachen der axonalen Schädigung sind letztendlich nicht geklärt. Bereits zu Beginn der Erkrankung kommt es zu axonalen Veränderungen, bezeichnet als „focal axonal degeneration“ (FAD), beginnend mit einer axonalen Schwellung und übergehend in eine Fragmentierung der Axone. Dieser

entzündliche Axonschaden ist teilweise spontan reversibel und bedeutet somit nicht zwangsläufig das Fortschreiten der Krankheit (Nikic et al.; 2011). Zusammenfassend betrachtet ist die Pathologie der Erkrankung gekennzeichnet durch einen Prozess der Entzündung, des Zelluntergangs und der Regeneration.

Das Konzept der chronischen zerebrospinalen venösen Insuffizienz (CCSVI)

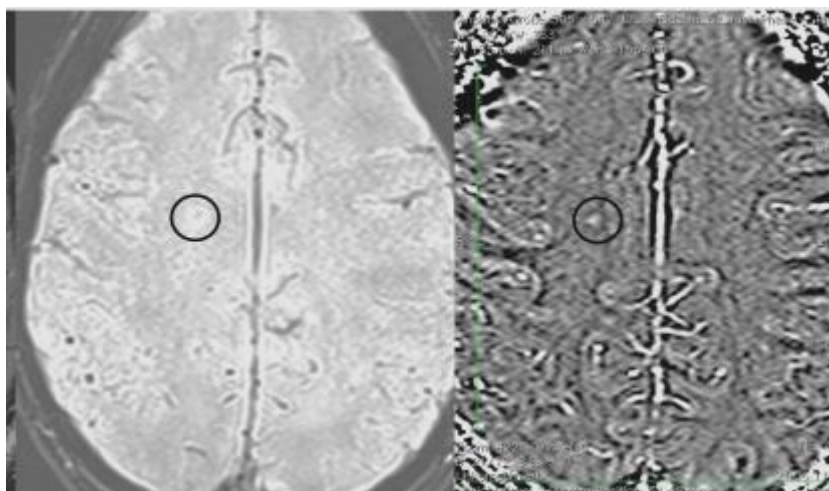
Schon längere Zeit wird eine vaskuläre Komponente in der Pathogenese der Multiplen Sklerose diskutiert (Putnam; 1933). Die Diskussion wurde erneut durch Zamboni und Mitarbeiter mit der Theorie angefacht, dass periventrikuläre Eisenablagerungen im Gehirn, ähnlich denen, die in der Umgebung von Venen bei einer chronisch tiefen Venenthrombose im Bein gefunden werden, zu oxidativen Schäden und Rekrutierung von weißen Blutzellen führen (Singh und Zamboni; 2009) und somit die Matrix im Gehirn verändern. Störungen der venösen Mikrozirkulation wurden als eine Ursache für das pathophysiologische Geschehen der MS gesehen (Zamboni et al.; 2007). Die Ablagerungen sollen für die venösen Obstruktionen verantwortlich und damit ursächlich für eine zerebrospinale Abflussbehinderung aus dem Gehirn sein. (Zamboni et al.; 2008). Diese Hypothese bezeichnet das Vorliegen einer „chronischen zerebrospinalen venösen Insuffizienz“ (CCSVI). Als Behandlungskonzept wird vorgeschlagen, durch eine Ballon-Dilatation oder stentgestützte Angioplastie die zerebrale venöse Drainage zu verbessern. Besonders diese therapeutische Vorgehensweise ist stark umstritten. Die Europäische Gesellschaft für kardiovaskuläre und Interventionsradiologie (CIRSE) empfiehlt diese genannte Behandlungsoption wegen einer fehlenden Evidenz nicht (Reekers et al.; 2011). Bereits 2006 wurde von Zamboni eine pathophysiologisch eisenabhängige Entzündungskette bei MS-Patienten ähnlich wie bei Patienten mit Venenerkrankungen postuliert. Mittels intra- und extrakranieller Farbdoppleruntersuchungen und selektiver Katheter-Venographien wurden durch die Arbeitsgruppe signifikante hämodynamische Veränderungen in den Venen, welche anatomisch in Beziehung zu den Plaques bei MS-Patienten stehen, gefunden. Für diese Untersuchungen wurden ein Protokoll und eine Klassifikation der Abflussstörungen erarbeitet. Mehrere Kontrolluntersuchungen (Doepp et al.; 2010, Wattjes et al.; 2011a, 2011b, Khan und Tselis; 2011, Mayer et al.; 2011,

Garaci et al.; 2012, Reekers; 2012, McAuliffe und Kermode; 2013) konnten keine gehäufte Rate von venösen Abflussstörungen bei MS-Patienten bestätigen. Andere Autoren sehen eine erhöhte Prävalenz von CCSVI bei MS-Erkrankten (Singh und Zamboni; 2009, Zamboni et al.; 2009, Zamboni und Galeotti; 2010, Zivadinov et al.; 2011a, b, c, d, Radak et al.; 2011, Zivadinov et al.; 2012, Radak et al.; 2012). Neben einer Reihe methodischer Kritikpunkte gibt es keine gesicherten Hinweise dafür, dass extrakranielle venöse Stenosen ursächlich für die genetischen, epidemiologischen und pathophysiologischen Aspekte der MS sind. In einer Metaanalyse von 19 Studien aus den Jahren 2005 bis 2013 von Zwischenberger et al. (2013) konnte eine Korrelation zwischen MS und CCSVI gefunden werden, jedoch gab es keine Hinweise für eine ursächliche Rolle der CCSVI bei der MS.

In diesem Zusammenhang ist die Theorie einer CCSVI-vermittelten Eisen-induzierten Inflammation und Neurodegeneration interessant. (Wattjes et al.; 2011a, b). Das zentrale Nervensystem ist besonders anfällig für oxydativen Stress. Der Zusammenhang mit neuronalem Zelltod ist sehr komplex. Es kommt zu einer Kumulation von Eisen im Gehirn. Ob aber Eisenüberschüsse eine Ursache von oxidativem Stress und Neurodegeneration oder ein Nebenprodukt des neuronalen Zellverlustes sind, ist nicht bekannt. Der Verlust der Homöostase von Eisen und Kupfer im Gehirn führt zu schweren neurologischen Defekten (Sayre et al.; 2005). In den Läsionen der MS sind histopathologisch und histochemisch vermehrt Eisenablagerungen nachweisbar. Eisen spielt eine wichtige Rolle bei der Integrität der Oligodendrozyten bzw. des Myelins, da es Bestandteil von Regenerationsprozessen ist (Stephenson et al.; 2014). Mittels MRT- Phasenbildern konnten Mehta et al. (2013) im Autopsiegewebe von Patienten mit Multipler Sklerose Eisenablagerungen in den Läsionen der weißen Substanz nachweisen. Innerhalb chronisch-demyelinisierender Läsionen war Eisen typischerweise an den Läsionsrändern, besonders in der Mikroglia und in den Makrophagen, zu finden. In aktiv demyelinisierenden Läsionen war kein Eisen nachweisbar. Es ist stichhaltig belegt, dass Eisen durch Makrophagen während der Entzündung gebunden wird, was dazu dient, die extrazelluläre Verfügbarkeit zu reduzieren um damit das Wachstum des Pathogens zu begrenzen. Die Verteilung der eisenbeladenen Makrophagen in den MS-Läsionen lässt sich mit der Phasenbildgebung darstellen und imponiert in Form von Phasenringen innerhalb der Läsionen. Es finden sich

aber auch Eisenablagerungen in den Oligodendrozyten der myelinisierten weißen Substanz sowie eisenhaltige perivaskuläre Hämosiderin-Ablagerungen innerhalb und außerhalb von Läsionen. Die Autoren sehen allerdings einen Widerspruch zwischen dem frühen Auftreten von Eisendispositionen in den basalen Ganglien und der niedrigen Prävalenz von nachgewiesenen venösen Stenosen der jungen Patientenpopulation.

Die Sensitivität der Bildgebung von Eisenablagerungen mittels SWI bei MS-Patienten wurde auch von Haacke et al. (2009b) untersucht. Gegenüber der konventionellen MR-Technik wurden deutlich mehr Läsionen identifiziert. Außerdem erfolgte eine Quantifizierung des Eisengehaltes mittels Phasenbildgebung. Es wurde eine moderate lineare Korrelation zwischen der Signalintensität und dem Eisengehalt im Phasenbild gefunden. Eisen ist eine stark paramagnetische (ferromagnetische) Substanz, die die T₂-Relaxationszeit reduziert. Die Autoren postulieren, dass die Menge der Eisenablagerungen im Gehirn als Ersatzbiomarker für das Ausmaß der Gewebsschädigung in den verschiedenen MS-Läsionen genutzt werden kann und dass die SWI besonders für die Erkennung von Eisen, in Form von Desoxyhämoglobin, Ferritin oder Hämosiderin, in den MS-Läsionen und in den Basalganglien geeignet ist (Abb. 1.2). Mehrere mögliche Ursachen, zum Beispiel die Störung der Blut-Hirn-Schranke, die axonale Schädigung oder die Fehlregulation des Eisentransportes bei der Entzündung werden diskutiert.



(a) SWI-Bild

(b) Phasenbild

Abbildung 1.2: Eisenablagerungen bei MS-Läsionen in der susceptibilitätsgewichteten Bildgebung

Die Hypothese, dass aus den Phasenbildern der SWI aufgrund der unterschiedlichen Morphologie der Läsionen Rückschlüsse auf deren Alter gezogen werden können (Hammond et al.; 2008, Rauscher et al.; 2005), wird in einer Arbeit von Bian et al. (2013) durch die Beobachtung, dass ringförmige Phasenläsionen in einer follow-up-Studie sich über 2,5 Jahre unverändert zeigen, in Frage gestellt. Das Vorhandensein von aktivierten eisenhaltigen Makrophagen ist nach dieser Zeit nicht mehr zu erwarten. Es ist gegenwärtig nicht abschließend geklärt, ob Eisenablagerungen bei der Multiplen Sklerose ein Epiphänomen oder ein ursächlich pathophysiologisches Merkmal der Erkrankung sind (Stankiewicz et al.; 2007, Stankiewicz et al.; 2014). Dies hätte klinische Relevanz und könnte Änderungen beim Monitoring der Erkrankung zur Folge haben. In jedem Fall ist die Bedeutung der SWI-Technik für die wissenschaftliche Erforschung der Multiplen Sklerose unstrittig und das Potential des Verfahrens bei weitem noch nicht ausgeschöpft.

Diagnostik

2.1 Allgemeines

Für die Diagnosestellung muss mindestens ein Schubereignis durch klinische, neurologische, elektrophysiologische Auffälligkeiten oder durch MRT-Lokalisation (Tab. 2.1) eines entzündlichen Herdes korrelierend mit der klinischen Manifestation verifiziert werden.

McDonald MRT- Kriterien

Räumliche Läsionenverteilung <i>Dissemination in space - DIS</i>	Zeitliche Läsionenverteilung <i>Dissemination in time - DIT</i>
mindestens eine T2-Läsion in mindestens 2 der 4 Regionen	eine neue T2- und/oder Gadolinium-aufnehmende Läsion im Verlaufs-MRT unabhängig vom Zeitintervall zwischen den Untersuchungen <i>oder</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Periventrikulär • Juxtakortikal • Infratentoriell • Spinal (ohne symptomatische Hirnstamm-/spinale Läsionen)	gleichzeitiges Auftreten von asymptomatischen Gadolinium-aufnehmenden und nicht-aufnehmenden Läsionen in einer Untersuchung

Tabelle 2.1: Räumliche und zeitliche Läsionenverteilung (modifiziert nach Klotz et al.; 2011, Polman et al.; 2011)

Bei fehlendem Nachweis einer asymptomatischen Gadolinium-anreichernden Läsion, einer erneuten klinischen Manifestation oder dem Nachweis einer neuen T2-Läsion bzw. einer neuen Gadolinium-anreichernden Läsion ist eine zweite Bildgebung indiziert. Sowohl die Liquor- als auch die elektrophysiologische Diagnostik haben nur noch einen supportiven Charakter, sind aber fester Bestandteil zur Klärung der möglichen Differentialdiagnosen. Diese Konstellation unterstreicht die Bedeutung der bildgebenden Befundung (craniales MRT, spinales MRT) im Rahmen der MS-Diagnostik. Der Algorithmus der Diagnosesicherung unterscheidet zwischen der primär chronisch progredienten (PP-MS) und der rezidivierend remittierenden (RR-MS) Multiplen Sklerose sowie den klinisch isolierten Syndromen (CIS). Studien haben gezeigt, dass das Läsionsvolumen im MRT bei Patienten mit isolierten Syndromen und frühen Multiplen Sklerosen (die ersten fünf Jahre der Krankheit) von prognostischer Bedeutung bei der Beurteilung der zu erwartenden Behinderung sind (Brex et al.; 2002).

2.2 Bildgebende Diagnostik: MRT

2.2.1 Das Standard-Untersuchungsprotokoll

Die Magnetresonanztomographie ist „Goldstandard“ zur Identifizierung und Charakterisierung zerebraler und spinaler MS-Läsionen, zur Diagnosesicherung, zum Management und dem Monitoring der Erkrankung (Pretorius und Quaghebeur; 2003). Sie ist ein Werkzeug zur Darstellung der zeitlichen und räumlichen Dissemination der Erkrankung (MacKenzie et al.; 2014) und die sensitivste Methode für die Detektion der Läsionen (Traboulee und Li; 2006). Die standardisierte MR-Untersuchung hat somit einen hohen Stellenwert bei der Diagnosefindung. Sie zeigt im ersten Jahr nach der Einzelattacke eine Sensitivität von 94 % sowie eine Spezifität von 83 %. Dennoch bleibt der Anteil der MS-Patienten, die anhand dieser MRT-Kriterien eine falsche Diagnose erhalten, mit bis zu 20 % relativ hoch (Holtmannspötter; 2005). Bei der Klärung der Differenzialdiagnosen spielt die MRT-Untersuchung ebenfalls eine wichtige Rolle.

Der Untersuchungsablauf (modifiziert nach Sailer et al.; 2008):

1. orientierend axial PD / T2, dann FLAIR
2. optional sagittal FLAIR
3. T1w axial nativ
4. T1w axial (10 Minuten) nach KM-Gabe

Zerebrale MRT	T1 SE nativ	FLAIR	PD / T2 (T)SE
TR (ms)	400-650	800-12000	2800-4500
TE (ms)	<25	80-120	12-30 / 90-120

Tabelle 2.2: Typische Aufnahmeparameter bei der MRT-Untersuchung

Zusammenfassend lassen sich mit den Standardsequenzen PD, T2-(T)SE, FLAIR und T1 SE alle Läsionen detektieren und bewerten (Tab. 2.2). Zu den MS-typischen Veränderungen der MRT gehören multiple, hyperintense, vorwiegend periventrikulär gelegene, umschriebene Läsionen in den T2-gewichteten Sequenzen (Harting et al.; 2003). Die Plaques sind am Erkrankungsbeginn häufig rund oder ovoid ausgebildet und variieren in ihrer Größe zwischen wenigen Millimetern bis zu etwas mehr als 1cm. Mit Fortschreiten des Krankheitsbildes konfluieren die Läsionen, es bilden sich unregelmäßig begrenzte Plaques aus, die weite Teile des Marklagers betreffen können (Fazekas et al.; 1999). Charakteristisch für die Multiple Sklerose werden die Läsionen im Bereich des Balkens als „Dawson Fingers“ beschrieben. Es kommen T2- und T1-gewichtete Mess-Sequenzen, transversal und sagittal mit ausreichender Ortsauflösung, zur Detektion der entzündlichen und demyelinisierten Läsionen zur Anwendung. Die beste Darstellung der Plaques gelingt mit FLAIR- und T2w-Spinechosequenzen. In der hinteren Schädelgrube sind T2w-Bilder überlegen, während die FLAIR-Sequenz in der supratentoriellen Region bessere Ergebnisse liefert. Gerade periventrikulär in der Nähe des im T2-Kontrast mit hohem Signal erscheinenden Liquors bieten sich FLAIR-Sequenzen an. (Grunwald et al.; 2008) Das Signalverhalten der Läsionen ist in der Regel homogen. In der Akutphase stellen sich auch ringförmige Läsionen als

Ausdruck der akuten Entzündung dar. Birnbaum (2006) weist darauf hin, dass die MRT-Untersuchung in hohem Maße mit der Histopathologie der Erkrankung korreliert. Als Prädilektionsort der Läsionen wird der periventrikuläre subkortikale Bereich gesehen. Außerdem finden sich im Corpus callosum, in der Corona radiata sowie in der posterioren Fossa und im Rückenmark als auch in der kortikalen grauen Substanz und an der Mark-Rinden-Grenze entsprechende Läsionsmuster. Kortikale Läsionen lassen sich mit dem Standard-Untersuchungsprotokoll nicht ausreichend detektieren, da die MRT hier nur eine geringe Sensitivität aufweist. Dies gilt nicht für die weiße Substanz (Bö et al.; 2007). Die Sensitivität der MRT bei der Detektion einer bekannten MS wird mit 76 % (Jackson et al.; 1985) bis 85 % (Sheldon et al.; 1985) angegeben. Die Magnetresonanztomographie ist die sensitivste Untersuchungsmethode in der MS-Diagnostik. So sind in ca. 95 % der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits mehr als drei Läsionen nachweisbar. Bei sehr hoher Sensitivität ist die Spezifität der Untersuchung jedoch gering (Mittal et al.; 2009). Läsionen, die in der T1-Bildgebung als deutlich hypointens imponieren, werden als „black holes“ („Schwarze Löcher“) bezeichnet. Es werden zwei Arten unterschieden: Zum einen die vorübergehenden black holes, in der Region der akuten Entzündung, meist hervorgerufen durch das fokale Ödem, zum anderen die permanenten black holes, welche den fokalen axonalen Verlust repräsentieren (Bagnato et al.; 2003). Neu gebildete Läsionen zeigen in den T1-gewichteten Aufnahmen mit Kontrastmittelgabe verschiedene Signalmuster. Der überwiegende Teil (80 %) erscheint im Vergleich zur normal erscheinenden weißen Substanz (NAWM) hypointens (black holes) und 20 % erscheinen als isointens. Im Verlauf der Erkrankung werden 40 % dieser Läsionen isointens, was als ein fortschreitender Remyelinisierungsprozess oder als eine Abnahme des perifokalen Ödems interpretiert wird. Nach einem Zeitraum von 6 Monaten imponieren 40 % der Läsionen als permanente black holes, dies wird als ein anhaltender Axonenverlust interpretiert (Sahrajan et al.; 2010). Die akute Entzündungsläsion bei der MS ist mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke assoziiert. Obligat ist die Untersuchung nach der Injektion eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels zur Detektion von Läsionen mit gestörter Blut-Hirn-Schranke, als Zeichen einer Entzündungsaktivität. Routinemäßig wird eine Standarddosis des Gadolinium-Chelates von 0,1 mmol/kg appliziert. Dabei ist ein Zeitfenster zwischen Injektion und Bildgebung zu beachten.

Die sogenannte Spätuntersuchung erfolgt in einem MS-Protokoll mindestens 5, besser aber ca. 10 Minuten nach KM-Gabe. Das gadoliniumhaltige KM wird intravenös verabreicht und kann normalerweise die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Wenn es aber infolge der Erkrankung des Parenchyms zur Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke kommt, findet sich im MRT eine Signalanhebung als Korrelat der Ausbreitung dieser Substanz extravasal - extrazellulär im Hirnparenchym. Die Gadolinium-Anreicherung variiert in Größe und Form in den Läsionen und ist in der Regel einige Tage bis Wochen, mit einer durchschnittlichen Dauer von drei Wochen (97 % der Läsionen weniger als zwei Monate) nachweisbar (Cotton et al.; 2003). Mit der Steigerung der Gadolinium-Dosis sind mehr Läsionen in besserer Qualität darstellbar. Dies birgt aber ein organotoxisches Risiko, insbesondere in Bezug auf Nierenschädigungen, und wird deshalb nicht empfohlen (Bongartz et al.; 2008, Thomsen et al.; 2013). Die Läsionen lokalisieren sich bevorzugt entlang der subependymalen Venen, welche perpendicular an den Rändern der Ventrikel zu finden sind. In 30 % der MR-Untersuchung sind Gadolinium-aufnehmende Läsionen nachweisbar (Traboulee und Li; 2006), was charakteristisch für eine aktive MS-Läsion ist. Die Anzahl der KM-aufnehmenden Läsionen korreliert mit den klinischen Schüben (Smith et al.; 1993). Die Sensitivität der Detektion von Läsionen kann mit höheren Feldstärken gesteigert werden. Bereits bei der jetzt klinisch vielfach verwendeten Feldstärke von 3 Tesla sind mehr Läsionen detektierbar und die örtliche Dissemination kann früher festgestellt werden als bei bislang üblichen Feldstärken von 1,5 Tesla (Hohlfeld und Toyka; 2011). Mit einem 7-Tesla-MRT konnten, in einer Arbeit von Sinnecker et al. (2012), im Vergleich zum 1,5-Tesla-MRT nahezu doppelt so viele Läsionen (728 versus 399 Läsionen) bei Patienten mit einer schubförmigen MS gefunden werden. Diese Hochfeld-Geräte finden gegenwärtig nur in der Forschung ihre Anwendung. Die standardmäßige multiplanare Rekonstruktion der 3D-T1- und 3D-FLAIR-Bilder kann zur optimierten Visualisierung von pathologischen Prozessen genutzt werden (Barkhof et al.; 2011). Bei der Detektion von Läsionen mit einem 3-Tesla-Gerät wurden in der üblichen 2D-FLAIR-Sequenz 41 % weniger Läsionen (424 versus 709) als in der 3D-FLAIR-Sequenz nachgewiesen. Besonders infratentoriell sind die Grenzen des 2D-Verfahrens sichtbar (Bink et al.; 2006). Auch findet sich nur eine geringe Korrelation zwischen der Zahl bzw. dem Volumen der in T2-Wichtung

dargestellten kernspintomographischen Veränderungen mit der Behinderung des Patienten - ein Phänomen, das „klinisch-radiologisches Paradoxon“ genannt wird (Kalkers et al.; 2001a, b). Obwohl die Korrelationen der MRT-Befunde mit den Schüben und der Progression der Erkrankung nicht immer gegeben sind, hat sich die MRT-Untersuchung als der führende Surrogatmarker für die Wirksamkeitsbeurteilung von Therapien in Studien etabliert und gewinnt zunehmend an Bedeutung für die Prognoseeinschätzung (Wiendl und Kieseier; 2010).

2.2.2 Moderne ergänzende Methoden der MRT-Bildgebung

Außerhalb der klinischen Routine werden die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS), die Magnetisierungstransfer-Bildgebung (MTI), die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) und das funktionelle MRT (fMRI) bei der Diagnostik der Multiplen Sklerose eingesetzt.

MR-Spektroskopie

Die MRS erfasst in vivo ZNS-Metaboliten, die bei der MS charakteristische Veränderungen aufweisen. Im Single-Voxel-Spektrum der normalen weißen Gehirnsubstanz finden sich die Hauptmetaboliten myo-Inositol, Cholin-Verbindungen, Creatin und N-Acetylaspartat (NAA). In Messungen aus pathologischem Gewebe können zusätzliche Metaboliten wie u. a. Laktat- oder Lipid-Formationen gefunden werden. Die Herkunft und Funktionen der einzelnen Metaboliten sind nur teilweise bekannt. Dies limitiert die Methode in ihrem klinischen Nutzen (Khalil und Kapeller; 2012). N-Acetyl-Aspartat (NAA) ist ein Marker für neuronale Funktion und Integrität, der in und um MS-Läsionen herum erniedrigt ist. Eine Herabsetzung von NAA ist kein spezifischer Marker für die MS, kann aber im Verlauf als Parameter für eine Krankheitsprogression verwendet werden. Bei akuten entzündlichen Plaques kann es zu einer Erhöhung von Cholin als Ausdruck eines zellreichen Infiltrats sowie zu Lipidsignalen infolge einer Gewebenekrose kommen. Diese Metabolitenveränderungen sind aber ebenso nicht spezifisch und sind z. B. auch bei Hirntumoren wie Gliomen zu beobachten (Hohlfeld und Toyka; 2011). Während die Befunde in akuten Plaques wissenschaftlich gut erklärbar sind, sind jene in der normal erscheinenden weißen Substanz (NAWM) überraschend. Hier finden sich erstaunlicherweise ähnliche

Ergebnisse. Als Hauptbefunde zeigen beide Gewebe ein erniedrigtes NAA und ein erhöhtes myo-Inositol. Dies ist vor allem in Hinblick auf die NAWM interessant, da makroskopisch im konventionellen MRT hier keine Auffälligkeiten sichtbar werden (Khalil und Kapeller; 2012).

Der Magnetisierungstransfer

Als Magnetisierungstransfer wird ein Phänomen bezeichnet, bei dem es zum Austausch der Magnetisierung zwischen den an Makromoleküle gebundenen und den frei beweglichen Wassermolekülen (freien Protonen) kommt. Dieser Transfer ist abhängig von der Menge der intakten Moleküle. In den Zellmembranen des Hirngewebes ist in Abhängigkeit vom Myelinisierungs- und Demyelinisierungsgrad eine Veränderung des Transfers nachweisbar. Das MTR ist in remyelinisierten und demyelinisierten Läsionen bei der Multiplen Sklerose erhöht. (Sailer; 2006). Die Integrität der markhaltigen weißen Substanz kann mit diesem Verfahren sichtbar gemacht werden (Fillipi und Agosta; 2007) und ist somit für die Beurteilung von Pathologien bei der MS geeignet. Unter den nicht-konventionellen MRT-Techniken, welche in der Lage sind, MS-Läsionen in ihrer Größenveränderung zu beurteilen, wird die MT-Technik als die wahrscheinlich praktikabelste diskutiert (Rovira et al.; 2013). Bereits zu Beginn der Erkrankung sind auch in der NAWM diffuse MT-Anomalien nachweisbar. In einer Arbeit von Laule et al. (2003) wurde die Dynamik der MT-Veränderungen in der NAWM bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose bis zum Nachweis der neuen Läsion im MRT untersucht. Dabei fiel auf, dass es in einem Zeitraum von zwölf Monaten zu einem stetigen Abfall der NAWM-MTR kam. In einer Untersuchung von Iannucci et al. (2000) über den prognostischen Wert von konventionellen MR- und MT-Bildbefunden bei 24 Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom zeigte sich, dass bei diesen Patienten niedrigere MTR-Werte in der NAWM als in der Vergleichsgruppe nachweisbar waren und dass diese Anomalien in der NAWM ein Prädiktor für die Krankheitsentwicklung darstellen. Ein niedriger MTR-Wert spiegelt eine reduzierte Kapazität der Makromoleküle im ZNS wider und reflektiert die Myelin- oder die axonale Membranschädigung (Fillipi; 2002).

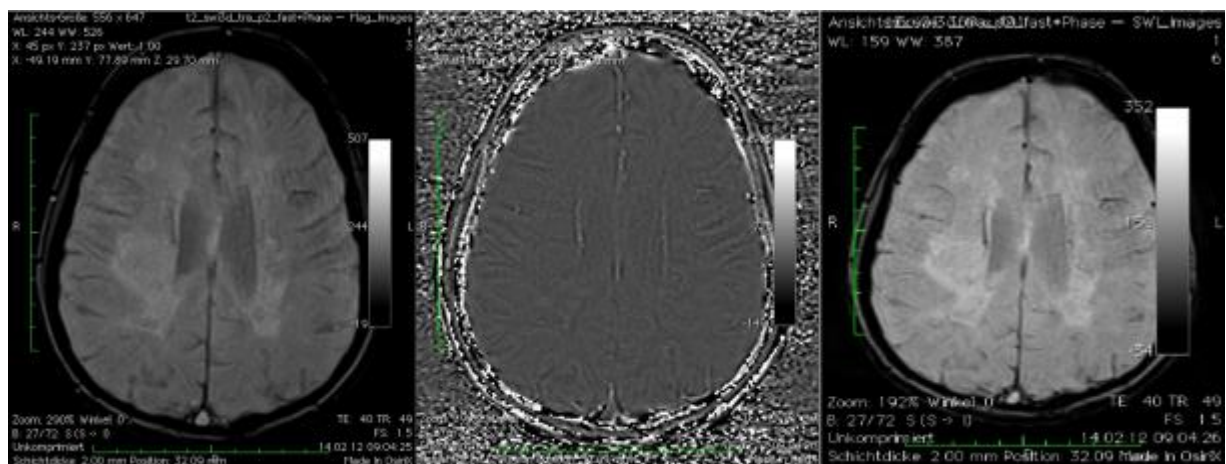
Die diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung

Das Prinzip der DWI beruht auf dem Grundsatz, dass in einem homogenen Medium die Diffusionsrichtungen von Wassermolekülen richtungsunabhängig (isotrop) sind. Die Struktur des menschlichen Gehirns ist jedoch inhomogen. Durch Zellmembranen und eine spezifische neuroaxonale Architektur ergeben sich Barrieren und dadurch gewebspezifische bevorzugte Diffusionsrichtungen (Anisotropie). Der Diffusionskoeffizient beschreibt die durchschnittliche Diffusivität in jedem Bildpunkt. Durch die Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke in der akuten Läsion erhöht sich dort primär die Diffusionsfähigkeit bzw. Isotropie; in den chronischen Läsionen kommt es zu einer Demyelinisierung und damit zur Abnahme diffusionseinschränkender Strukturen. Der Diffusionskoeffizient von Wasser im Gewebe wird als „scheinbarer Diffusionskoeffizient“ bzw. „apparent diffusion coefficient“ (ADC) bezeichnet. Bei der Zunahme der freien Diffusion (z. B. bei Hirnatrophie) erhöht sich der ADC-Wert und somit die Signalintensität im ADC-Bild. Bei der Abnahme (z.B. bei einem Hirninfarkt) ist dieselbe vermindert. Der ADC-Wert ist umso kleiner, je mehr diffusionseinschränkende Strukturen vorhanden sind (Schmidt und Hoffmann; 2012). Dieses Verfahren bietet Informationen über die Größe, Form, Integrität und Orientierung der Gehirnstrukturen und wird auch zur Quantifizierung von MS-bedingten Schäden genutzt (Filippi und Inglesse; 2001).

Mit der Diffusions-Tensor-Bildgebung wird die gerichtete Diffusion (Anisotropie) entlang von Nervenfasern als funktioneller Parameter für die Nervenfaserintegrität erfasst. Als Maß hierfür wird die fraktionale Anisotropie (FA) verwendet. Eine Erhöhung der FA ist zwar nicht spezifisch für MS, wird jedoch typisch in frühen Krankheitsstadien bei Patienten mit schubförmiger MS gefunden (Hohlfeld und Toyka; 2011). MS-Patienten zeigen im Vergleich zur normalen weißen Substanz der Kontrollgruppe (Patienten ohne MS) einen Unterschied in den FA-Werten in den Plaques, in der Peri-Plaque-Region und in der NAWM. Als Ergebnis einer Studie von Andrade et al. (2007) wurde die DTI gegenüber herkömmlicher MR-Bildgebung für die Untersuchung von Patienten mit MS als effizienter betrachtet. Bei diesen Patienten imponieren eine erhöhte Diffusivität sowie eine verringerte Anisotropie in der NAWM, was auf eine diffuse Verletzung hinweist und somit eine veränderte Mobilität der Wassermoleküle und infolgedessen die gestörte Gewebearchitektur bei der MS darstellt (Rovira und Leon; 2008).

2.2.3 Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung als weitere neue Methode in der MRT

Die SWI verbindet die Magnituden- und Phaseninformationen (Abb. 2.1) einer flusskompensierten, räumlich hochaufgelösten 3D-T₂^{*}-gewichteten Gradientenecho-Sequenz miteinander (Rauscher et al.; 2006). Dabei handelt sich um ein MR-Bildgebungsverfahren, das Schwankungen in der magnetischen Suszeptibilität in der Gradientenechosequenz nutzt, um einen Bildkontrast zu erzeugen (Haacke und Reichenbach; 2011). Das Verfahren wurde erstmalig 1997 durch Reichenbach et al. beschrieben. Es bietet somit die Möglichkeit, hochaufgelöst und sensitiv Magnetfeldinhomogenitäten nachzuweisen (Peters; 2014). Dabei werden relativ lange Echozeiten mit einer hohen räumlichen Auflösung kombiniert. Je länger die Echozeit TE gewählt wird, desto sensitiver sind die Suszeptibilitätsunterschiede verifizierbar (Reichenbach und Haacke; 2001). Aufgrund der langen Echozeiten ist das Messsignal stark T₂^{*}-gewichtet. Die magnetische Suszeptibilität χ beschreibt die Eigenschaft von Substanzen, innerhalb eines externen magnetischen Feldes in einen magnetisierten Zustand überzugehen. Sie ist eine dimensionslose Materialkonstante und stellt ein Maß für die Größe der Änderung des magnetischen Feldes innerhalb der Materie dar. In den Phasenbildern sind lokale Magnetfeldänderungen beispielsweise durch Eisen oder Sauerstoff gut abbildbar (Haacke et al.; 2009a).



(a) Magnitudenbild

(b) Phasenbild

(c) SWI-Bild

Abbildung 2.1: Generierung der SWI-Sequenz

Das suszeptibilitätsgewichtete Bild wird durch die wiederholte Multiplikation der Phasenmaske auf das primäre Magnitudenbild generiert (Haacke et al.; 2004, Rauscher et al.; 2006). Durch diese Kombination der Magnituden- und Phasenbilder wird ein Mischkontrast erzeugt (Haacke et al.; 2009a). Je nach ihrem Verhalten im Magnetbild wird zwischen diamagnetischen, paramagnetischen und ferromagnetischen Materialien unterschieden. Die Suszeptibilität ist bei Materialien mit paramagnetischen Eigenschaften positiv, bei Materialien mit diamagnetischen Eigenschaften negativ und im Vakuum gleich null (Neelavalli und Cheng; 2011). Biologische Gewebe mit einem hohen Wassergehalt sind von diamagnetischer Natur ($\chi < 0$), Knochen haben ebenfalls diamagnetische Eigenschaften. Zu den paramagnetischen Substanzen ($\chi > 0$) gehören die Elektrolyte sowie Kupfer, Magnesium, Kobalt, Chrom und Eisen. Gadolinium besitzt ebenfalls paramagnetische Eigenschaften. Ferromagnetische Partikel sind im humanen Gewebe selten. Die SWI wurde ursprünglich genutzt, um hochauflösende Venogramme zu erzeugen. Das Verfahren findet aber wegen seiner Empfindlichkeit gegenüber physiologisch relevanten Substanzen, wie z. B. Blutbestandteilen, weitere Anwendungsgebiete in der klinischen Forschung (Sehgal et al.; 2006). Die Bildgebung des Gehirns mittels SWI- Technik ist innerhalb von 5-7 Minuten realisierbar und kann als Routineverfahren genutzt werden.

Klinische Anwendungen der SWI

Allgemein (Haacke 2006)

- Gefäßerkkrankungen: Kavernome, Angiome, Teleangiektasien, Thrombosen
- Tumorerkrankungen
- Traumata im Erwachsenen- und Kindesalter
- Schlaganfall und Hämorrhagien
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen: Demenz, Zerebrale Amyloid-Angiopathie
- Gefäßmalformationen (Sturge-Weber-Erkrankung)
- Multiple Sklerose

Speziell

➤ *Gefäßerkkrankungen* (BOLD-Venographie Reichenbach und Haacke; 2001)

Die Bildgebung intrakranieller venöser Gefäße hat eine große Bedeutung bei der Diagnose und Behandlung verschiedener neurovaskulärer Läsionen und Erkrankungen. Die Magnetresonanz-Venographie auf Basis der suszeptibilitäts-gewichteten Bildgebung nutzt desoxygeniertes Hämoglobin in den Venen als ein intrinsisches Kontrastmedium. Die magnetischen Suszeptibilitätsunterschiede zwischen desoxygeniertem (paramagnetischem) und oxygeniertem (diamagnetischem) Hämoglobin und dem Parenchym haben einen ausgezeichneten venösen Kontrast in der SWI zur Folge (Barnes und Haacke; 2009). Arterielle Gefäße, welche oxygeniertes Blut transportieren, können nicht mit SWI-Aufnahmen dargestellt werden. Das paramagnetische Desoxyhämoglobin-Molekül im venösen Blut führt zu einer erhöhten lokalen Magnetfeldinhomogenität gegenüber dem äußeren Magnetfeld, was eine Dephasierung und einen Signalverlust in der SWI zur Folge hat (Ge et al.; 2011). Bei der SWI-basierten MRV werden zur Visualisierung der Venographiedaten Mindestintensitäts-Projektionen (min IP) verwendet. Die SWI-Venographie unterscheidet sich von der kontrastmittelgestützten MR-Venographie dadurch, dass sie auf dem Blutfluss im venösen System basiert. Dieser ist mittelbar mit dem metabolischen Aktivitätszustand des Gehirns assoziiert, womit die SWI-Venographie auch indirekt die metabolische zerebrale Aktivität visualisiert. (Kido et al.; 2011).

➤ *Tumorerkrankungen*

Der Nachweis von Kalzium in Verkalkungen (Wu et al.; 2009) gestaltet sich mittels SWI-Summbild schwierig, da im Gradientenechobild eine Unterscheidung von ebenfalls hypointens auftretenden Blutungen nicht möglich ist. Vorteilhaft erscheint aber, dass sich in der Phasenbildgebung diamagnetische Kalzifikationen und paramagnetische Hämorrhagien unterschiedlich darstellen und somit eine Differenzierung möglich ist. Die genaue Identifikation intratumoraler Kalziumablagerungen kann hilfreich bei der Differenzialdiagnose und dem Grading

von Hirntumoren sein. Besonders bei der Darstellung der venösen Vaskularisierung und der hämorrhagischen Produkte in Tumoren ist die SWI konventionellen bildgebenden MRT-Methoden überlegen. Hier imponieren Venen dunkel und Kalziumablagerungen im Vergleich zum Hirngewebe im Phasenbild hell. Damit ist eine Differenzierung möglich. Zusammenfassend ist mittels der SWI eine bessere Darstellung der Tumormatrix möglich (Mittal et al.; 2011).

➤ *Traumatische Hirnschädigungen, Schädel-Hirn-Traumata, Subarachnoidalblutungen, Angiopathien*

Die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung besitzt ein hohes Potenzial bei der Beurteilung des Ausmaßes und der regionalen Verteilung von Verletzungen nach traumatischen Hirnschädigungen. Somit stellt diese Methode ein gutes Verfahren zur Diagnose diffuser axonaler Schäden dar, welche letztendlich ausschlaggebend für das Ausmaß motorischer und kognitiver Beeinträchtigungen sind (Tong et al.; 2011). Die SWI kann hämorrhagische Kontusionen darstellen, welche nicht im CT oder im konventionellen MRT sichtbar sind (Ayaz et al.; 2011). Kleine Kontusionen und subarachnoidale Blutungen sind in der SWI besser sichtbar als im CT oder im konventionellen MRT. Somit stellt das Verfahren einen wichtigen Bestandteil zur Evaluation traumatischer Hirnschädigungen dar, insbesondere bei der Identifikation suspekter diffuser axonaler Schäden. Die SWI ist sensitiv gegenüber Hämosiderin, einem Nebenprodukt von Blutungen, und kann somit für die Detektierung zerebraler Mikroblutungen ab einer Größe von $0,5 \text{ mm}^3$ (1 Voxel) genutzt werden. Die SWI identifiziert weit mehr Mikrohämmorrhagien als die konventionelle T2*-gewichtete MRT Technik. Ayaz et al. (2011) weisen darauf hin, dass dieses Verfahren nicht nur geeignet ist, zerebrale Mikroblutungen zu visualisieren, sondern außerdem imstande ist, die verschiedenen Blutungsarten zu differenzieren.

➤ *Schlaganfälle, Angiopathien*

Der Verlust an Hirnfunktionen kann sich sehr schnell durch eine Ischämie oder eine Hämorrhagie entwickeln. Sowohl die CT-Aufnahme als auch das konventionelle MRT, welche die T2-gewichtete Bildgebung und die FLAIR-Aufnahme beinhalten,

aber auch die Magnetresonanz-Angiographie, die diffusionsgewichtete Bildgebung sowie die perfusionsgewichtete Bildgebung haben eine Bedeutung bei der Gewinnung anatomischer und funktioneller Informationen zur Diagnosefindung und Behandlung von Schlaganfällen. Die SWI ist für die Detektion von Hämorrhagien infolge eines akuten Infarkts sensitiver als die CT-Untersuchung oder das konventionelle MRT. Das Verfahren kann ergänzende Informationen zu den etablierten bildgebenden Verfahren bei der Schlaganfalldiagnostik liefern. Die SWI ist hilfreich bei der Differenzierung von ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen, kann prinzipiell hypoperfundierte Areale und akute Thromboembolien detektieren und identifiziert Blutungen in der Region der Infarzierung (Wycliffe et al.; 2011), was bei einem akuten Infarkt eine Kontraindikation zu einer thrombolytischen Therapie darstellen würde. Die Autoren weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass in ihren Untersuchungen die SWI eine höhere Sensitivität zur Darstellung von Hämorrhagien in einem akuten Ischämieinfarktareal hat. Bei der Darstellung von hypoperfundiertem Gewebe kommt es zu einer Zunahme von Desoxyhämoglobin und einer Abnahme von Oxyhämoglobin in den Gewebekapillaren und dem drainierenden Venensystem. Bei Verschlüssen von großen Arterien kommt es in der SWI-Aufnahme infolge der gestörten Perfusion zu einem vermehrt hypointensen Signal im venösen System. Dies ist vor allen Dingen in den superfizialen kortikalen Venen und den tiefen medullären Venen erkennbar. Frische Verschlüsse von akuten Thromboembolien führen zu einer hohen Konzentration von Desoxyhämoglobin und damit zu einer fokalen Hypointensität in der SWI-Aufnahme direkt am Ort des Thrombus. Die SWI ist eine sehr sensitive Methode zur Detektion von Mikroblutungen und zur Identifikation von Desoxyhämoglobin. Somit kann eine hämorrhagische Komplikation bzw. Blutextravasation innerhalb von Minuten nach einer Lysetherapie, also deutlich früher als mit Hilfe des konventionellen CT, sichtbar gemacht werden. Das Verfahren ist auch zur Darstellung von zerebralen Amyloidangiopathien geeignet. Aus diesem Grund spielt die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung auch eine Rolle bei der Diagnose und dem Monitoring bzw. der Behandlung von Patienten mit CAA. Zusammenfassend wird von den Autoren festgestellt, dass die SWI die verschiedenen Arten der intrazerebralen

hämorrhagischen Läsionen gut differenzieren kann. Außerdem ist sie unterstützend bei der Darstellung einer fehlenden Perfusion im akuten ischämischen Infarkt.

➤ Multiple Sklerose

In der Pathogenese der MS wird eine sich wieder rückbildende oder chronische angiozentrische Entzündung diskutiert, welche in einem Myelinverlust, kombiniert mit einer Degeneration des zentralen Axons, mündet. Die dünnen und linearen periventrikulären Läsionen (sogenannte „Dawson Fingers“) in der Initialphase der MS sind häufig an eine zentrale Vene angelagert (Ge et al.; 2006). In der klassischen MR-Venographie konnten Tan et al. (2000) in vivo nachweisen, dass bei der MS die Verteilung der Läsionen mit der venösen Gefäßarchitektur korreliert und die Läsionen sich entlang der Venen in ihrer Struktur orientieren, was zu einem typischen Verteilungsmuster führt. Diese peripher venularen Veränderungen weisen darauf hin, dass Gefäßveränderungen eine wichtige Rolle bei der Entstehung neuer Läsionen bzw. bei der Demyelinisation spielen (Ge et al.; 2006). In 7-Tesla-Hochfeld-MR-Untersuchungen von Grabner et al. (2011) konnte bestätigt werden, dass eine Reihe von demyelinisierenden Läsionen mit zentral liegenden Venen kombiniert sind. Die Anzahl der Venen in den periventrikulären Regionen korrelierte negativ mit der Gesamt-MS-Läsionslast. Im Vergleich von MS-Patienten mit gesunden Kontrollpersonen konnten die Autoren eine deutliche Reduktion der Darstellbarkeit kleiner Venen in der tiefen weißen Substanz nachgewiesen. Diese Verbindungen zwischen MS-Läsionen und Venen lassen eine immunvermittelte Vaskulitis als Ursache für die Pathogenese vermuten. In den kleinen Venen bei MS-Patienten ist der Anteil des oxygenierten Blutes höher als in der Vergleichsgruppe. Dies ist die Folge der gestörten Sauerstoffutilisation in der chronischen Erkrankungsphase der MS (Ge et al.; 2009).

Die Hypothese, dass Eisenablagerungen in den Basalganglien und im Thalamus mittels SWI bei MS-Patienten identifiziert werden können und somit Hinweis für eine venöse Gefäßschädigung sind, wurde in einer Untersuchung von Haacke et al. (2010) bestätigt. Eisen ist unverzichtbar für einen normalen zellulären Metabolismus (Kell; 2009). Unkonjugiertes Ferroeisen ist toxisch für die Zellen, was aus der

Produktion von Hydroxidradikalen (durch Fenton-Reaktion und andere Mechanismen) resultiert. Diese Radikale reagieren mit Lipidmembranen sowie der DNA und führen zum zellulären Tod. Die oxidative Schädigung durch Eisen spielt bei der Verletzung der Oligodendrozyten und des Myelins bei der MS eine Rolle (LeVine und Chakrabarty; 2004). In MS-Läsionen wurden Eisenablagerungen in Form von Hämosiderin gefunden. Abnormale Eisenablagerungen wurden in der Mikroglia, in den Makrophagen und auch in der grauen Substanz der Gehirne von MS-Patienten gefunden. Sie spiegeln das Ausmaß der entzündungsbedingten Gewebsschädigung im Sinne eines Biomarkers wider und werden als Prädiktor für den klinischen Verlauf diskutiert (Habib et al.; 2012). Die Frage, ob diese mittels SWI besser identifiziert werden können als in herkömmlichen MR- Techniken (Gradientenecho- Sequenzen mit T2*-Wichtung), wurde von Haacke et al. (2009a) untersucht und eine Überlegenheit der Phasenbildgebung gesehen. Die meisten MRT-Studien rekonstruieren nur das Magnitudenbild, die Phasensequenzen werden in der Regel verworfen. Jedoch enthalten Phasendaten potentiell wichtige Informationen zu Einschlüssen im Abbildungsvolumen, welche das lokale magnetische Feld ändern. Die konventionelle T2-gewichtete MRT-Aufnahme hat eine geringere Sensitivität und Spezifität für die Darstellung von Eisen. In einer Studie von Walsh et al. (2013) wurde das MRT-Verfahren mit postmortalen histologischen Befunden bei MS-Patienten hinsichtlich des quantitativen Nachweises von Eisen untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass Hypointensitäten in der T2-Bildgebung, eine gesteigerte Relaxationszeit und eine verstärkte negative Phase bei diesen Patienten auf Eisenablagerungen zurückzuführen sind.

Fragestellungen

Es wurden anhand des Vergleiches zwischen einem Kollektiv von Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und einem Kollektiv altersäquivalenter Patienten, bei denen weder bildgebend noch klinisch Hinweise auf eine Multiple Sklerose vorlagen, folgende Fragen untersucht:

- Finden sich in der SWI-Sequenz der NAWM Signalintensitätsunterschiede zwischen den Kollektiven?
- Verändert sich die Signalintensität der SWI der NAWM nach Kontrastmittelgabe und sind Unterschiede zwischen den Kollektiven verifizierbar?
- Bestehen gruppenspezifische Unterschiede in der Signalintensität der NAWM zwischen der SWI- und der FLAIR- Sequenz?
- Ändern sich die SWI-Werte in den Läsionen nach der Kontrastmittelgabe und gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den Läsionenarten?
- Wie hoch ist die Läsionslast im MS-Kollektiv und welche Häufigkeiten der drei definierten Läsionenarten BLH (black holes), ACM (accumulation of contrast medium), NACM (no accumulation of contrast medium) sind nachweisbar?
- Gibt es eine Altersabhängigkeit bezüglich der Läsionslast?
- Sind in der FLAIR-Aufnahme Unterschiede in der Signalintensität der NAWM zwischen den beiden genannten Kollektiven verifizierbar?
- Ist in der MRT zwischen und in den Kollektiven eine Signalintensitätsänderung in der NAWM in Abhängigkeit vom Alter der Patienten nachweisbar?
- Gibt es in der Diffusionswichtung (ADC-Map) nachweisbare Veränderungen in der NAWM der MS-Gruppe?

Material und Methoden

4.1 Patienten

Das im Rahmen der Arbeit von 2010 bis 2013 gesammelte Datenmaterial von insgesamt 84 Patienten entstammt Untersuchungen der Gemeinschaftspraxis für Radiologie am Diakonissenkrankenhaus Leipzig. In einer prospektiven Studie wurden im Zeitraum von 2010 bis 2013 MRT-Untersuchungen unter Einschluss einer suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung bei einem Kollektiv von Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose durchgeführt. Gegenübergestellt wurde ein Vergleichskollektiv altersäquivalenter Patienten, bei denen weder bildgebend noch im Verlauf klinische Hinweise auf eine Multiple Sklerose vorlagen. Die Zuweisung zur Untersuchung erfolgte aufgrund unspezifischer Symptome wie Kopfschmerz und Tinnitus.

Ab dem Jahre 2010 wurden Patienten, welche zum Ausschluss oder im Rahmen der Therapie einer bekannten Encephalomyelitis disseminata eine MRT-Untersuchung des Schädels erhielten, in die Studie eingeschlossen. Die Aufnahmen erfolgten nach einem festgelegten Protokoll und wurden von einem Facharzt für Radiologie mit Schwerpunkt Neuroradiologie beurteilt. Die Zuordnung erfolgte, nach radiologischem und klinischem Befund (inkl. Anamnese und Verlauf), in eine Gruppe mit MS (im Folgenden MS-Gruppe genannt) und in eine Referenzgruppe (Patienten ohne Nachweis von Läsionen und mit fehlender Klinik einer MS im weiteren Verlauf). Bis zum Abschluss der Datenerfassung im Jahre 2013 konnten 41 Patienten mit Multipler Sklerose und 43 Referenzpatienten eingeschlossen werden (Tab. 4.1).

Es wurden insgesamt 84 Patienten mit einem Datensatz von 64.260 Bildern ausgewertet.

Alter		N (%)	MW	SD	Min	Max	95 %-KI
MS-Patienten	Frauen	33 (80.5)	38.73	10.97	24	69	34.84 - 42.62
	Männer	8 (19.5)	43.63	16.6	24	72	29.74 - 57.51
	Gesamt	41	39.68	12.18	24	72	35.84 - 43.53
Referenz-Patienten	Frauen	28 (65.1)	42.82	15.36	22	80	36.87 - 48.78
	Männer	15 (34.9)	47.73	16.38	24	77	38.66 - 56.81
	Gesamt	43	44.53	15.71	22	80	39.70 - 49.37

Tabelle 4.1: Die Stichprobenbeschreibung

Das Durchschnittsalter in der MS-Gruppe liegt bei 40 und in der Referenzgruppe bei 45 Jahren. Der Frauenanteil in der MS-Gruppe beträgt 80 % und 65 % in der Referenzgruppe. Das Patientengut wurde nach Altersgruppen (20-- 30 Jahre; 31-- 41 Jahre, 42-- 52 Jahre, > 53 Jahre) eingeteilt. Die Männer sind in beiden Gruppen im Durchschnitt älter als die Frauen (Abb. 4.1). Der jüngste Patient ist 22 Jahre, der älteste 80 Jahre alt.

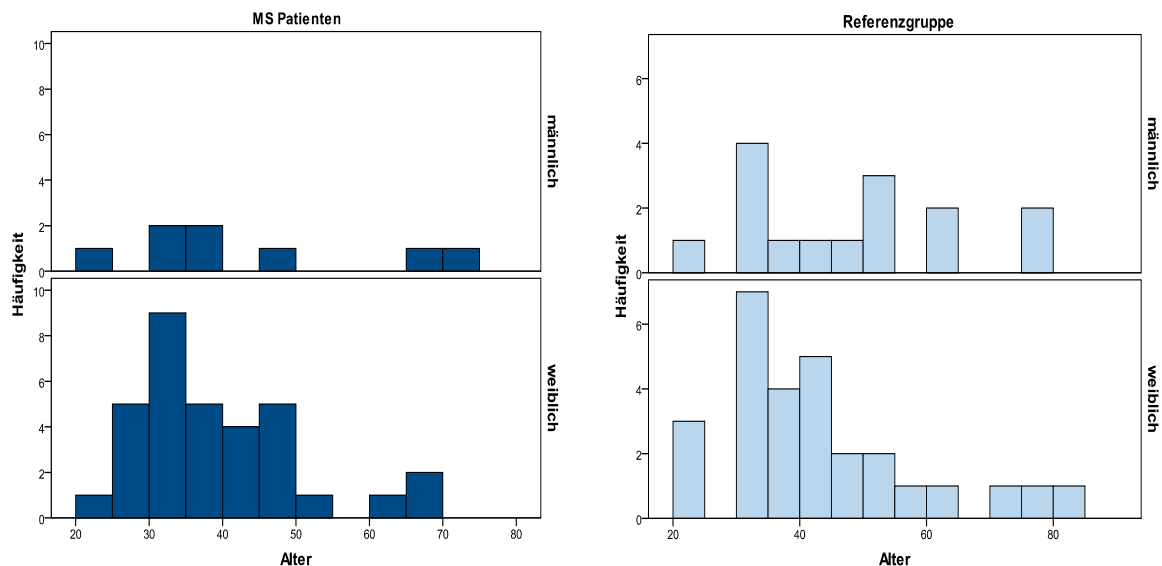


Abbildung 4.1: Alters- und Geschlechtsverteilung

4.2 Das MRT-Protokoll

Zur Anwendung kam das Gerät „Avanto“ der Firma Siemens mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla unter Nutzung einer Kopf-Empfangsspule.

Die Sequenzen aus dem verwendeten Standard Untersuchungsprotokoll waren:

- T1 Spinecho transversal nativ (TR 656 ms, TE 13 ms)
- T2 TIRM dark fluid FLAIR transversal (TR 9000 ms, TE 138 ms, TI 2500 ms)
- Diffusionswichtung transversal inkl. ADC (TR 4300 ms, TE 102 ms, b = 0; 500; 1000)
- T1 Spinecho transversal spät nach KM (mind. 15 min post inj.), Kontrastmittelinjektion von Gadolinium-DTPA (Gadovist, Bayer AG, 0,1 ml / kg KG) angefertigt.

Mit jeder Sequenz wurden 26 Schichten in der Transversalebene vom Vertex bis zum Foramen magnum erstellt. Die Schnittführung erfolgte parallel zur unteren Balkenbegrenzung mit einer Schichtdicke von 5 mm, bei einer Schichtlücke von 0,5 mm.

Zusätzlich wurde eine suszeptibilitätsgewichtete Sequenz verwendet mit einer Schichtdicke von 2 mm, Schichtlücke 0, TR 49 ms, TE 40 ms, FOV 230 mm, Flipwinkel 15°, Matrix 152 x 256, 72 Schichten und Erzeugung von min IP (minimal-Intensitätsprojektionen) aus den suszeptibilitätsgewichteten Bildern.

In der MS-Gruppe wurden bei 12 von 41 Patienten und in der Referenzgruppe bei 11 von 43 Patienten keine SWI-Aufnahmen ohne Kontrastmittel generiert. In der Referenzgruppe wurde bei einem Patienten eine SWI-Aufnahme ohne KM, aber keine SWI-Aufnahme mit KM erstellt. Erst nach ca. einem Viertel der akquirierten Patienten wurde die SWI-Sequenz standardisiert sowohl vor als auch nach KM-Gabe durchgeführt. Somit konnten 29 MS-Patienten und 32 Referenz-Patienten mit SWI vor und nach KM-Gabe in die statistische Auswertung eingeschlossen werden. Eine Analyse der Phasen- und Magnitudenbilder erfolgte nicht.

4.3 Die Bildauswertung

OsiriX ist ein 3D-Viewer und Editor für Bilder aus dem Medizinbereich; er dient laut Hersteller der Bildbearbeitung von Kernspin-, Computer- und Positronen-Emissions Tomografen sowie von Laserrastermikroskopen, unterstützt den DICOM-Standard sowie unter anderem die Formate TIFF, JPEG, PDF, AVI und MPEG, er exportiert in TIFF-, JPEG-, Quicktime-, RAW-, DICOM- und PACS-Dateien. Betrieben wird er unter dem Betriebssystem Mac OS X. Zur Anwendung kam die Standardversion OsiriX v.3.8.1; 32 bit. Für die Bilddokumentation wurden JPEG-Dateien genutzt.

4.4 Die Bildanalysen

4.4.1 Das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis

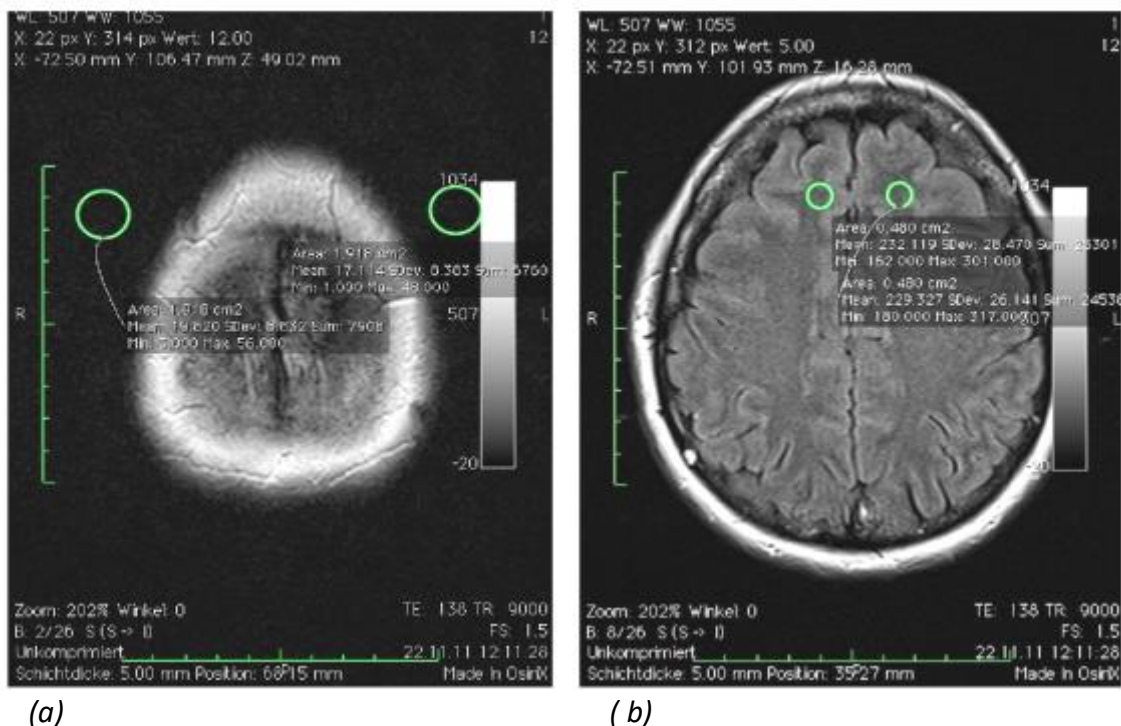


Abbildung 4.2: (a) ROIs zur Bestimmung der SI Luft (Mittelwert aus SI Luft rechts und links des Schädels)

(b) ROIs zur Bestimmung der SI NAWM (Mittelwert aus SI NAWM im rechten und linken frontalen Marklager)

Zur Bestimmung des Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses (SNR) wurde in der FLAIR-Aufnahme ein etwa 2 cm² großes Areal (region of interest – ROI) außerhalb des Schädels in Höhe der rechten und linken Schläfenregion markiert (Abb. 4.2.a) und der Mittelwert der Signalintensität dokumentiert.

In der gleichen Sequenz im Frontalhirnbereich wurden eine ROI im Parenchym der rechten und linken Hemisphäre in der Größe von 0,4 bis 0,8 cm² markiert und die Mittelwerte dokumentiert (Abb. 4.2.b). Das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis definiert sich aus dem Quotienten des Signals in der NAWM und dem Signal „Luft“ in der FLAIR-Sequenz (SNR = SI NAWM / SI Luft).

4.4.2 Das Liquorsignal

Zur Bestimmung des Liquorsignales wurde in der FLAIR-Sequenz eine etwa 0,04 cm² große ROI in den Liquorräumen des rechten und linken Seitenventrikels in den Vorderhörnern, an Orten ohne Liquorfluss-Artefakte (Abb. 4.3.a), markiert. Die Signalintensität wurde erfasst, dokumentiert und der Mittelwert errechnet.



(a)

(b)

(c)

Abbildung 4.3 (a) Messung des Liquorsignals, (b) Markierung der NAWM in der FLAIR-Aufnahme und (c) in der SWI-Aufnahme

4.4.3 Die Signalintensität der „normal erscheinenden weißen Substanz“-NAWM

In der NAWM wurde paraventrikulär rechts und links eine ROI in der Größe von 1,5 cm² in der FLAIR-Aufnahme (Abb. 4.3.b) markiert. Die markierten ROIs aus der FLAIR-Aufnahme wurden nun in die SWI-Aufnahme (Abb. 4.3.c) in die gleiche Schichtebene übertragen und das Signal in der NAWM gemessen. Dies erfolgte in beiden Gruppen (MS-Patienten und Referenz-Gruppe) zur Quantifizierung von Veränderungen in der normal erscheinenden weißen Substanz.

4.4.4 Die Läsionsanalysen

Die Läsionen wurden mit ROIs in der FLAIR-Aufnahme manuell markiert, nummeriert und die gemessenen Signalintensitäten dokumentiert (Abb. 4.4.a).

Danach erfolgte die Übertragung der markierten Läsionen auf die einzelnen betrachteten Sequenzen (T1, SWI, DWI, ADC; vor/nach KM-Gabe) in der jeweils gleichen Schicht (Abb. 4.4.b).

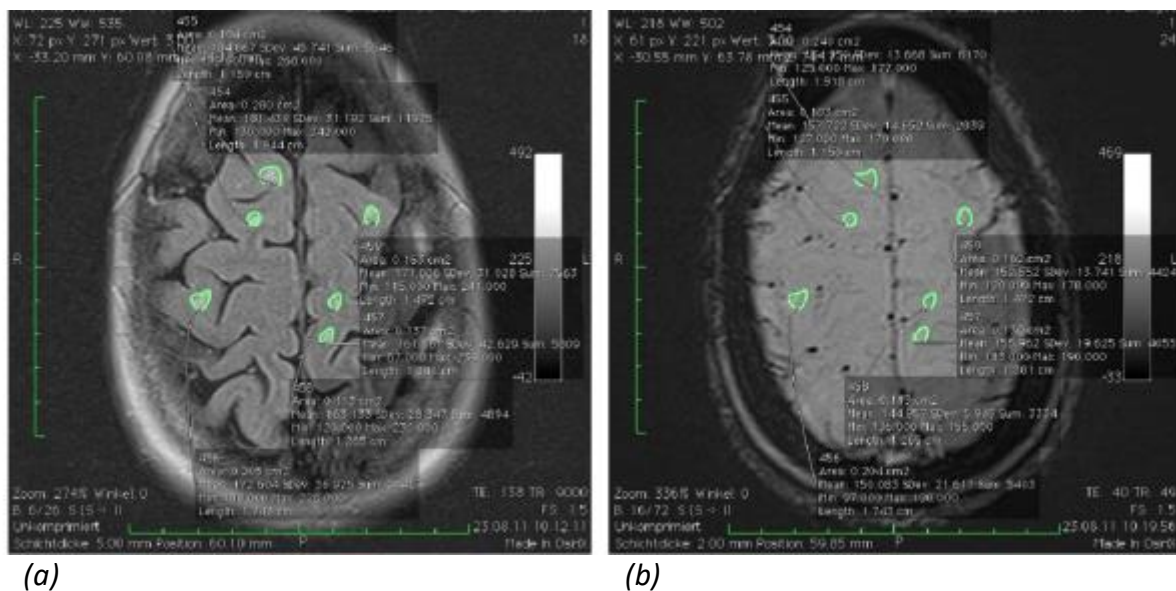
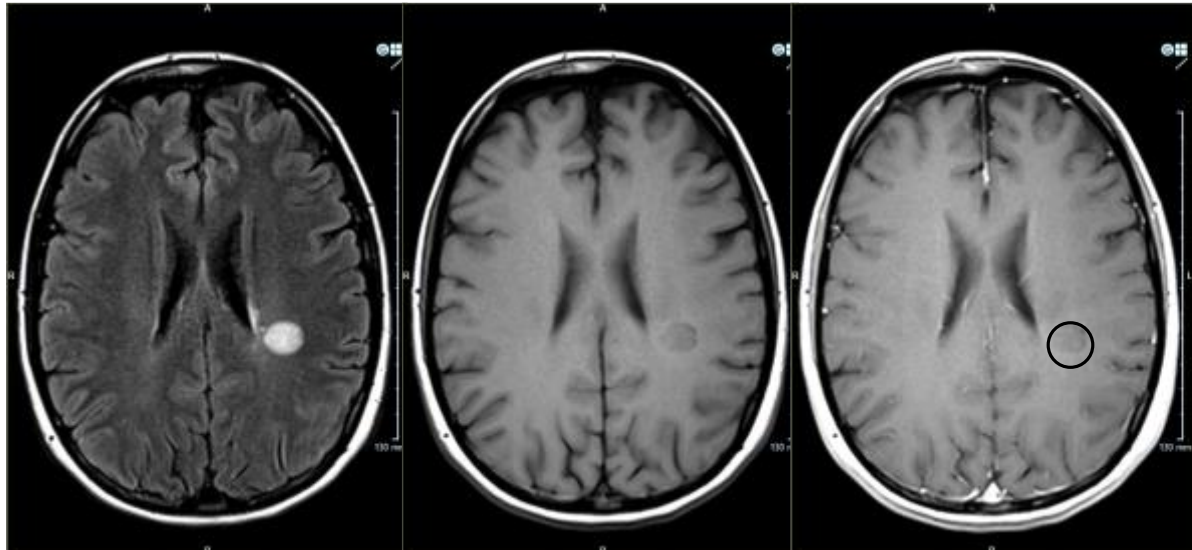


Abbildung 4.4: Markierung der Läsionen (a) in der FLAIR-Aufnahme und (b) in der SWI-Aufnahme

Danach wurden die Läsionen differenziert in:

BLH: black holes (Abb. 4.5)

(in T2 hyperintens, in T1 hypointens, Liquor isointens, keine Gadolinium-Aufnahme)



(a) FLAIR

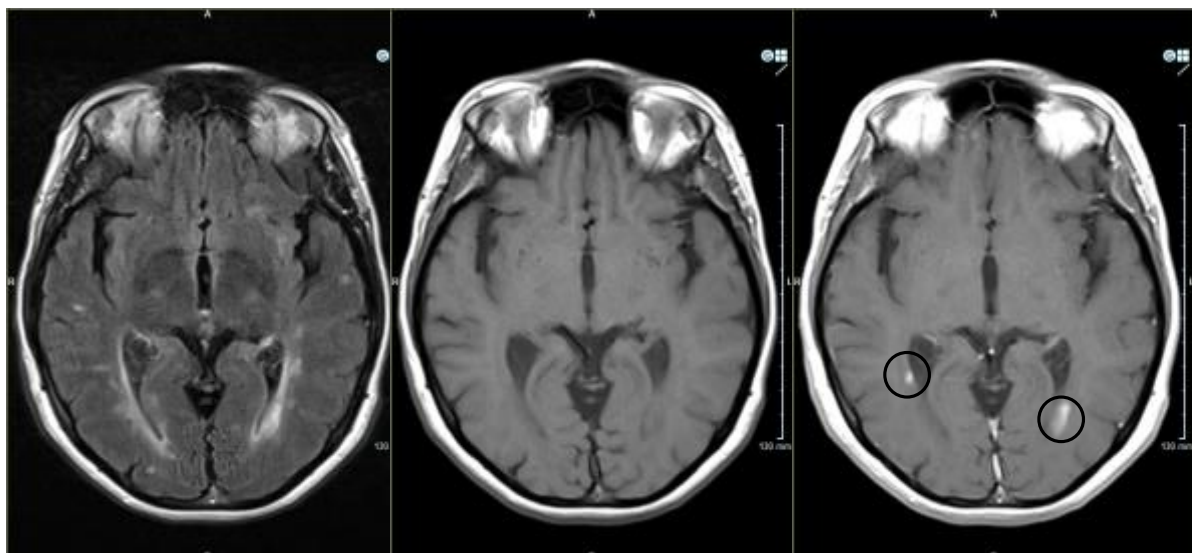
(b) T1 nativ

(c) T1 nach KM

Abbildung 4.5: Beispiel für „black holes“ (BLH)

ACM: accumulation of contrast medium (Schrankenstörung) (Abb. 4.6)

(in T2 hyperintens, in T1 nativ iso-/hypointens, Gadolinium-aufnehmend)



(a) FLAIR

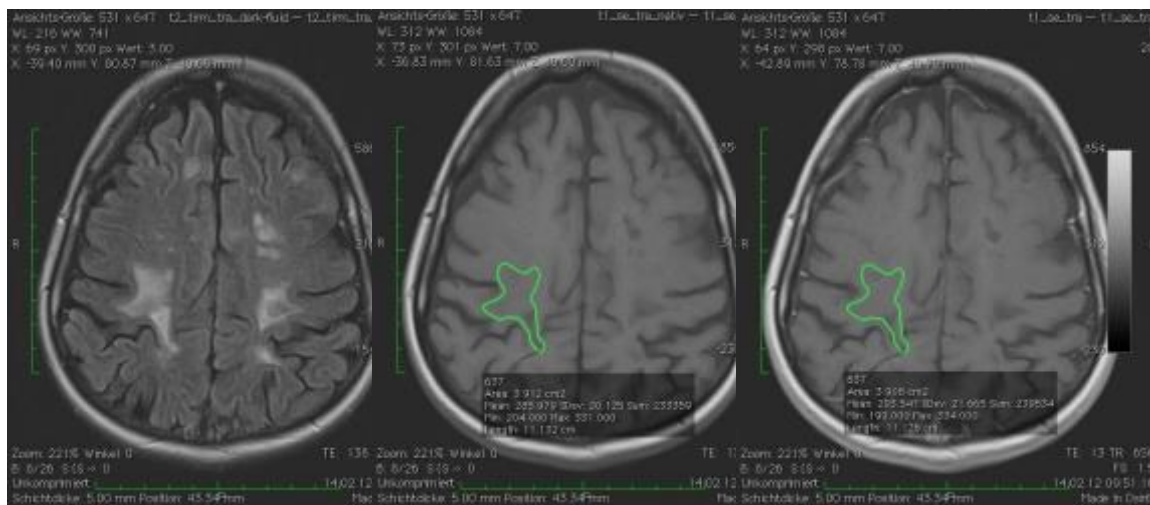
(b) T1 nativ

(c) T1 nach KM

Abbildung 4.6: Beispiel für kontrastmittelaufnehmende Läsion (ACM)

NACM: no accumulation of contrast medium (Abb. 4.7)

(in T2 hyperintens, in T1 nativ isointens, keine Gadolinium-Aufnahme)



(a) FLAIR

(b) T1 nativ

(c) T1 nach KM

Abbildung 4.7: Beispiel für Läsion ohne KM-Aufnahme (NACM)

Die Analysen der ROIs wurden unabhängig voneinander durch zwei Untersuchende durchgeführt, wobei ein Facharzt für Radiologie und Neuroradiologie die Gegenkontrolle übernahm. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung.

4.5 Die Datenverarbeitung und Auswertung

Die statistische Analyse der Daten in dieser Untersuchung wurde mit dem Software-Programm IBM SPSS Statistics, Version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Alle Aussagen basieren auf der Berechnung von Mittelwerten bzw. Mittelwertvergleichen der gemessenen Signalintensitäten mit den entsprechenden Konfidenzintervallen. In den Graphen wurde der Zusammenhang zwischen den Variablen abgebildet und in Regressionsgeraden verdeutlicht. Auf Regressionsanalysen wurde verzichtet. Bei der Durchführung von standardisierten Signifikanztests über den Korrelationskoeffizienten kam der Korrelationstest nach Pearson bei Normalverteilung der Variablen zur Anwendung.

Ergebnisse

5.1. Statistik / Qualitätsanalyse

5.1.1 Signal-zu-Rauschen Verhältnis

Es fanden sich keine Unterschiede des SNR im Gruppenvergleich (Abb. 5.1).

SNR	N	MW	SD	Min	Max	95 %-KI
MS-Patienten	41	0.074	0.011	0.04	0.10	0.070 - 0.077
Referenzgruppe	43	0.071	0.011	0.05	0.10	0.068 - 0.074
Gruppenvergleich		0.003				-0.002 - 0.008

Tabelle 5.1: SNR im Gruppenvergleich

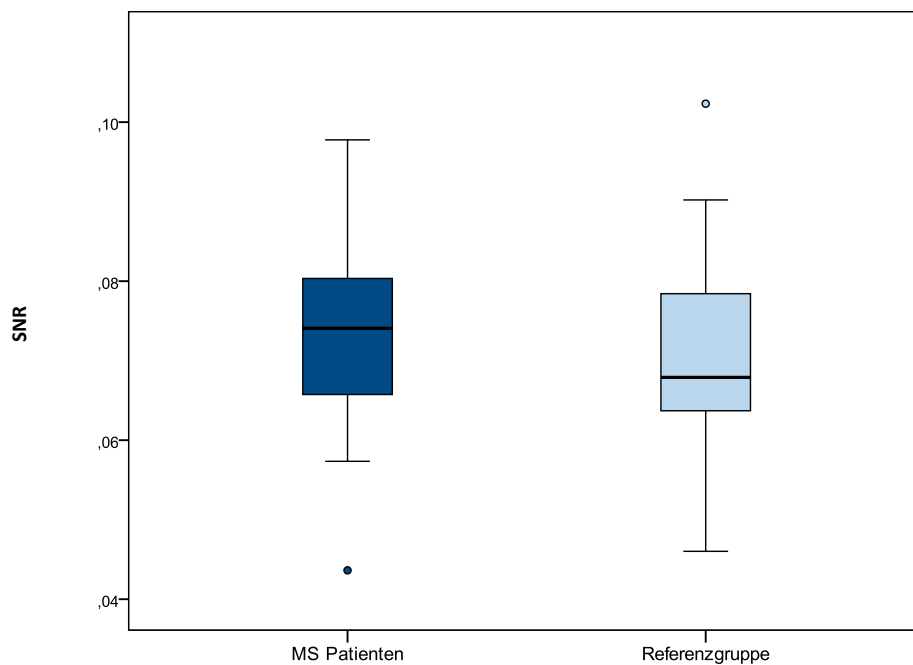


Abbildung 5.1: Signal-zu-Rauschen-Verhältnis im Gruppenvergleich

5.1.2 Das Liquor-Signal

Es wurden keine statistisch relevanten Unterschiede im Liquorsignal zwischen den Gruppen ermittelt (Abb. 5.2).

SI Liquor	N	MW	SD	Min	Max	95 %-KI
MS-Patienten	41	15712.27	2504.71	10589.00	22866.50	14921.68 - 16502.85
Referenzgruppe	43	15320.20	2276.46	11178.00	21277.50	14619.61 - 16020.79
Vergleich		392.07				-645.96 - 1430.10

Tabelle 5.2: Gruppenvergleich der Signalintensität im Liquor in der FLAIR-Sequenz

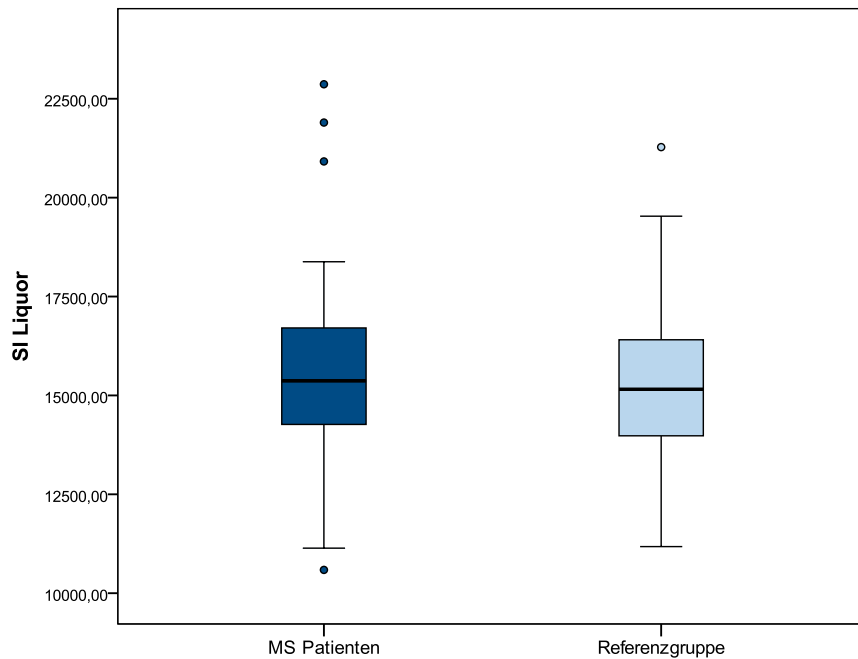


Abbildung 5.2: Gruppenvergleich der Signalintensität im Liquor in der FLAIR-Sequenz

5.1.3. Messungen in der „NAWM“

FLAIR-Aufnahme

Es wurden keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen der MS- und Referenzgruppe ermittelt (Abb. 5.3).

SI NAWM Flair / SI Liquor	N	MW	SD	Min	Max	95 %-KI
MS-Patienten	41	10.05	1.88	6.98	15.80	9.46 - 10.65
Referenzgruppe	43	10.76	1.77	7.82	14.75	10.21 - 11.30
Gruppenvergleich		-0.70				-1.49 - 0.09

Tabelle 5.3: Gruppenvergleich der Signalintensität der NAWM in der FLAIR-Sequenz

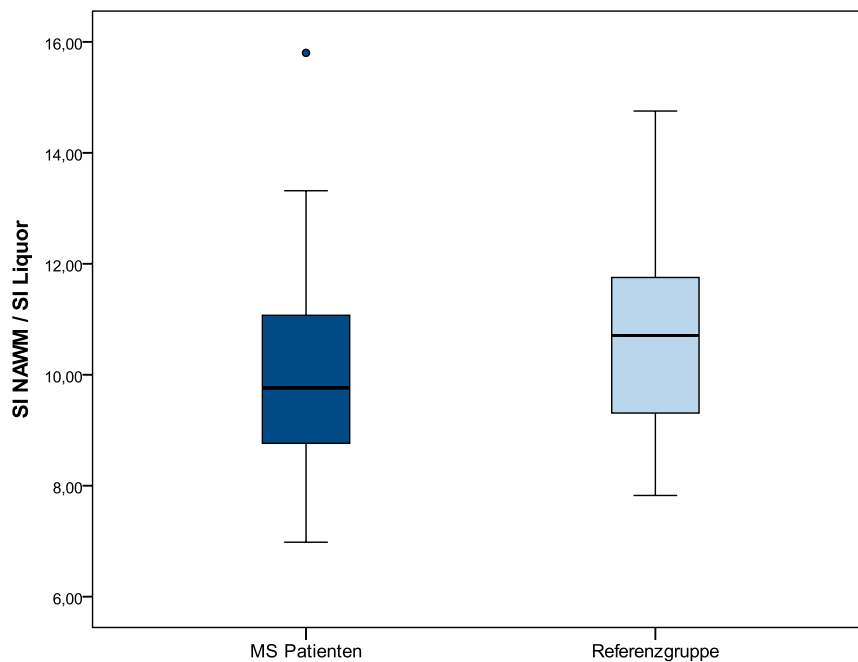


Abbildung 5.3: Gruppenvergleich der Signalintensität der NAWM in der FLAIR-Sequenz

Im nächsten Schritt wurden Kohorten gebildet, um eine mögliche Altersabhängigkeit von Befunden differenzierter analysieren zu können.

Es ergab sich ein geringer positiver statistischer Zusammenhang zwischen NAWM und dem Alter der Patienten (Abb. 5.4) bzw. Kontrollen ($r = 0,353$; $p < 0,001$).

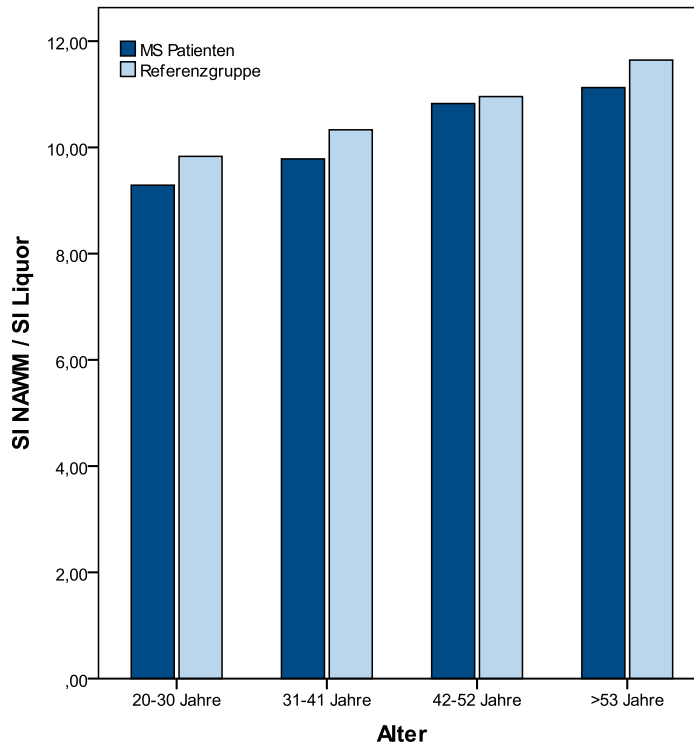


Abbildung 5.4: Gruppen- und Altersvergleich der Signalintensität der NAWM in der FLAIR-Sequenz

SWI- Aufnahme

Es wurden statistisch relevante Unterschiede im Vergleich Referenzgruppe versus MS-Gruppe zwischen der Signalintensität der NAWM vor und nach KM-Gabe (Tab. 5.4) ermittelt. Wenn p Werte $< 0,05$ annahm, wurde der Test als statistisch signifikant bewertet. Bei $p < 0,10$ wurde ein Trend zur Signifikanz angenommen.

Es wurden keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen der Signalintensität der NAWM vor (Abb. 5.5) und nach (Abb. 5.6) KM-Gabe innerhalb der beiden Gruppen ermittelt.

Ergebnisse

SI NAWM SWI / SI Liquor		N	MW	SD	95 %-KI
vor KM-Gabe	MS-Patienten	29	11.83	2.46	10.89 - 12.76
	Referenzgruppe	32	13.47	2.54	12.55 - 14.38
	Gruppenvergleich		-1.64		-2.92 - -0.36 (p < 0.05)
nach KM-Gabe	MS-Patienten	41	11.67	2.02	11.04 - 12.31
	Referenzgruppe	42	13.45	2.25	12.75 - 14.15
	Gruppenvergleich		-1.78		-2.71 - -0.84 (p < 0.01)

Tabelle 5.4: Gruppenvergleich der Signalintensität der NAWM in der SWI-Sequenz vor und nach KM-Gabe

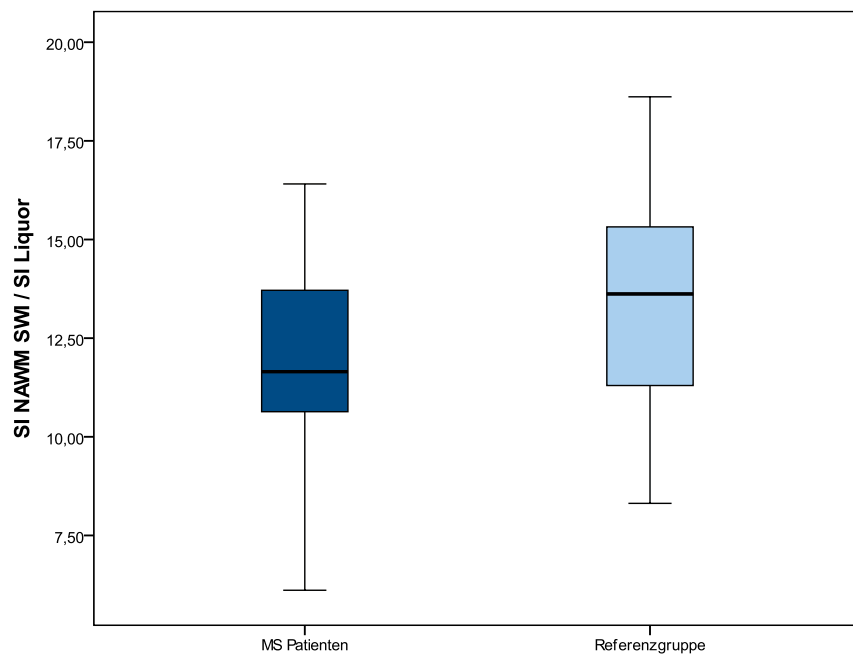


Abbildung 5.5: Gruppenvergleich der Signalintensität der NAWM in der SWI-Sequenz vor KM-Gabe

Die SI-Werte in der Referenzgruppe sind vor und nach Kontrastmittelgabe im Durchschnitt um 1,71 größer als in der Gruppe der MS-Patienten.

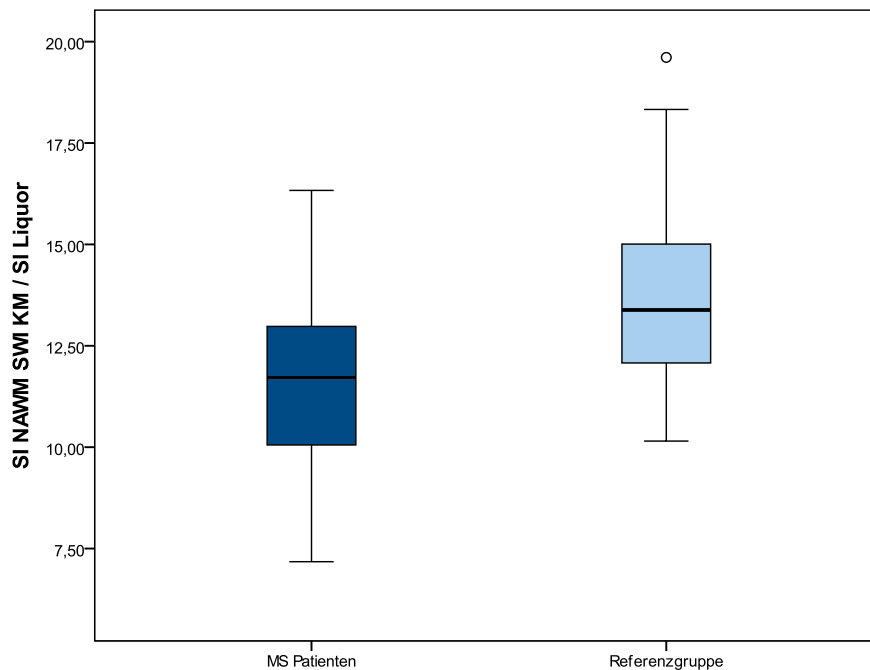


Abbildung 5.6: Gruppenvergleich der Signalintensität der NAWM in der SWI-Sequenz nach KM Gabe

Vergleich der NAWM zwischen FLAIR- und SWI-Aufnahmen

Da in der SWI-Aufnahme Unterschiede in der SI NAWM bei MS-Patienten im Vergleich zur Referenzgruppe vorlagen, wurde untersucht, ob ein gruppenspezifisches Phänomen vorliegt. Dazu wurde eine Korrelation zwischen den SI der FLAIR-Aufnahmen mit den SI der SWI-Aufnahmen durchgeführt (Abb. 5.7). Es zeigt sich in der Referenzgruppe ein mittlerer positiver Zusammenhang in der SI NAWM zwischen der FLAIR- und der SWI-Sequenz (Tab. 5.5).

Referenz-Gruppe		SI NAWM/ SI Liquor SWI-Sequenz
SI NAWM/ SI Liquor FLAIR-Sequenz	Korrelation nach Pearson	$r = 0,636^{**}$
	Signifikanz (2-seitig)	$p < 0,001, R^2 = 0,405$
	N	32

Tabelle 5.5: Signalintensität der NAWM der Referenz-Gruppe in Korrelation der Nativaufnahme von FLAIR-Sequenz mit der SWI-Sequenz

Ergebnisse

In der Gruppe der MS-Patienten ließ sich in der SI NAWM kein statistischer Zusammenhang zwischen der FLAIR- und SWI-Sequenz ermitteln (Tab. 5.6).

MS-Gruppe		SI NAWM/ SI Liquor SWI-Sequenz
SI NAWM/ SI Liquor FLAIR-Sequenz	Korrelation nach Pearson	$r = 0,248$
	Signifikanz (2-seitig)	$p = 0,195, R^2 = 0,49$
	N	29

Tabelle 5.6: Signalintensität der NAWM der MS-Gruppe in Korrelation von Nativaufnahme FLAIR-Sequenz mit der SWI-Sequenz

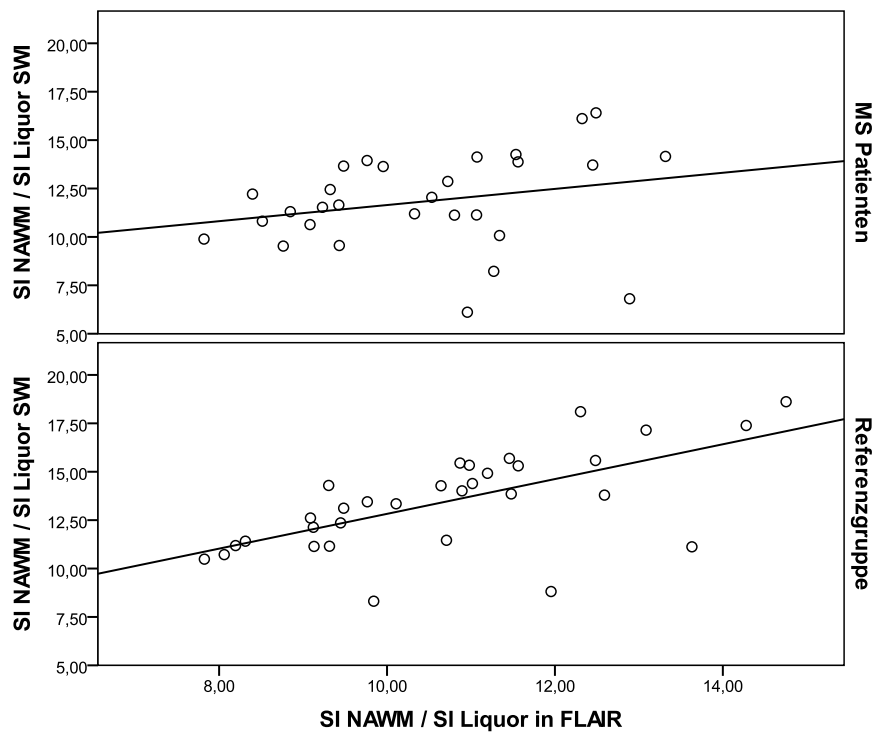


Abbildung 5.7: Synopsis der SI NAWM in Korrelation von FLAIR- mit SWI-Sequenz im Vergleich MS- versus Referenzgruppe

Vergleich der gruppenspezifischen NAWM in der SWI-Sequenz vor und nach KM-Gabe (Abb. 5.8)

Im nächsten Schritt wurde, unter der Annahme, dass die NAWM bei MS-Patienten pathologisch verändert ist, untersucht, ob es Signalveränderungen in der SWI vor und nach Kontrastmittelgabe gibt. Da das Studienprotokoll, wie bereits erläutert, kurz nach Beginn der Studie geringfügig optimiert wurde, sind nicht alle Patienten eingeschlossen.

In der MS-Gruppe gibt es keinen relevanten statistischen Unterschied zwischen der SI NAWM in der SWI-Sequenz vor und nach KM-Gabe (Tab. 5.7).

SI NAWM SWI (29/41)		N	MW	SD	95 %-KI
MS-Patienten	vor KM-Gabe	29	11.83	2.46	10.89 – 12.76
	nach KM-Gabe	29	12.07	2.16	11.25 – 12.89
	Vorher-Nachher-Vergleich	29	-0.26	1.64	-0.87 – 0.38

Tabelle 5.7: Signalintensität der NAWM in der SWI-Sequenz der MS-Gruppe vor und nach KM-Gabe

In der Referenzgruppe gibt es keinen Unterschied zwischen der SI NAWM in der SWI-Sequenz vor und nach KM-Gabe (Tab. 5.8).

SI NAWM SWI (31/42)		N	MW	SD	95 %-KI
Referenz-Patienten	vor KM-Gabe	31	13.44	2.58	12.49 – 14.38
	nach KM-Gabe	31	13.65	2.21	12.84 – 14.46
	Vorher-Nachher-Vergleich	31	-0.21	1.36	-0.71 – 0.29

Tabelle 5.8: Signalintensität in der SWI-Sequenz der NAWM der Referenz-Gruppe vor und nach KM-Gabe

Ergebnisse

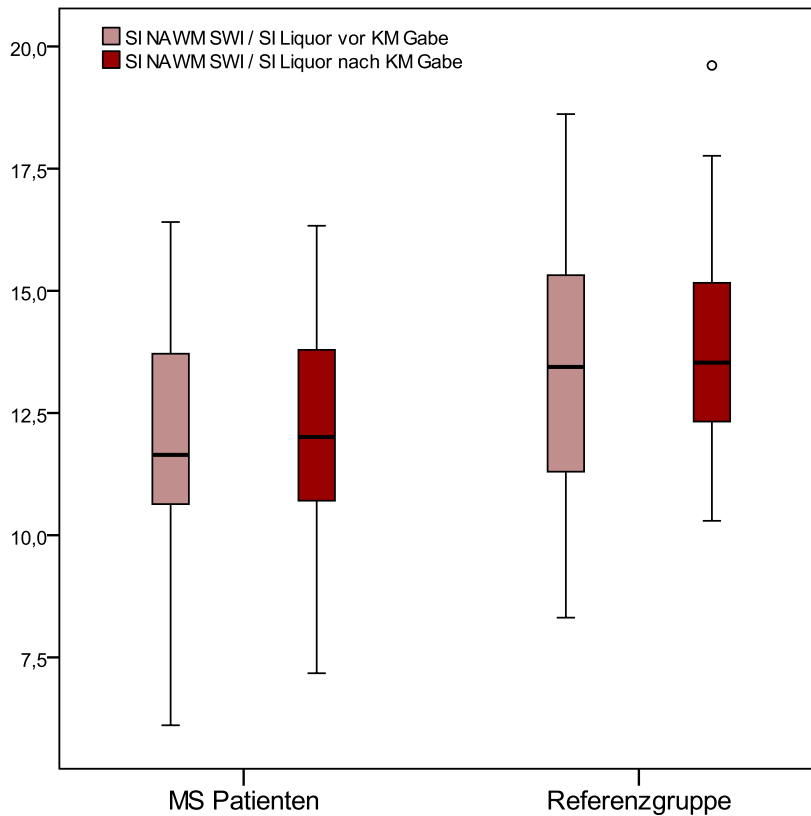


Abbildung 5.8: Synopsis der SI NAWM in der SWI-Sequenz vor und nach KM-Gabe

Vergleich der gruppenspezifischen NAWM in der ADC-Kartierung

Bei 40 MS- und 39 Referenz-Patienten wurde eine ADC-Map (Tab. 5.9) erstellt. Die ermittelten ADC-Werte in der NAWM sind in der MS-Gruppe durchschnittlich um $15,63565 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ größer als in der Referenzgruppe.

Herdgruppe		N	MW	SD	95 %-KI
ADC NAWM	MS-Patienten	40	720,60701	484,0903	705,12505 - 736,08897
	Referenzgruppe	39	704,97136	44,23154	690,63315 - 719,30956
	Vergleich (Diff.)		15,63565		-5,15384 - 36,42515

Tabelle 5.9: Gruppenvergleich der ADC-Werte in der NAWM ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$)

5.1.4. Analyse der Läsionen

Alterskategorien

Eine Analyse der Anzahl der Läsionen in Abhängigkeit von den gewählten Alterskategorien (Tab. 5.10) zeigt, dass die 8 Patienten im Alter von 42-52 Jahren im Vergleich zu den 8 Patienten im Alter von 20-30 Jahren (95 %-KI 1,41 - 24,59) 13 Läsionen und im Vergleich zu den 20 Patienten im Alter von 31-41 Jahren (95 %-KI 1,33 – 20,72) 11 Läsionen mehr aufweisen. In der Altersgruppe 42-52 Jahre wurde die größte Anzahl an Läsionen (Abb. 5.9) gefunden.

Anzahl der Läsionen	N	MW	SD	Min	Max	95 %-KI
20-30 Jahre	8	12,13	11,58	2	30	2.44 - 21.81
31-41 Jahre	20	14,10	10,50	3	48	9.19 - 19.01
42-52 Jahre	8	25,13	15,01	6	48	12.58 - 37.67
> 53 Jahre	5	17,80	7,60	8	27	8.37 - 27.23
Gesamtstichprobe	41	16.32	11.95	2	48	12.55 - 20.09

Tabelle 5.10: Anzahl der Läsionen in Abhängigkeit vom Alter

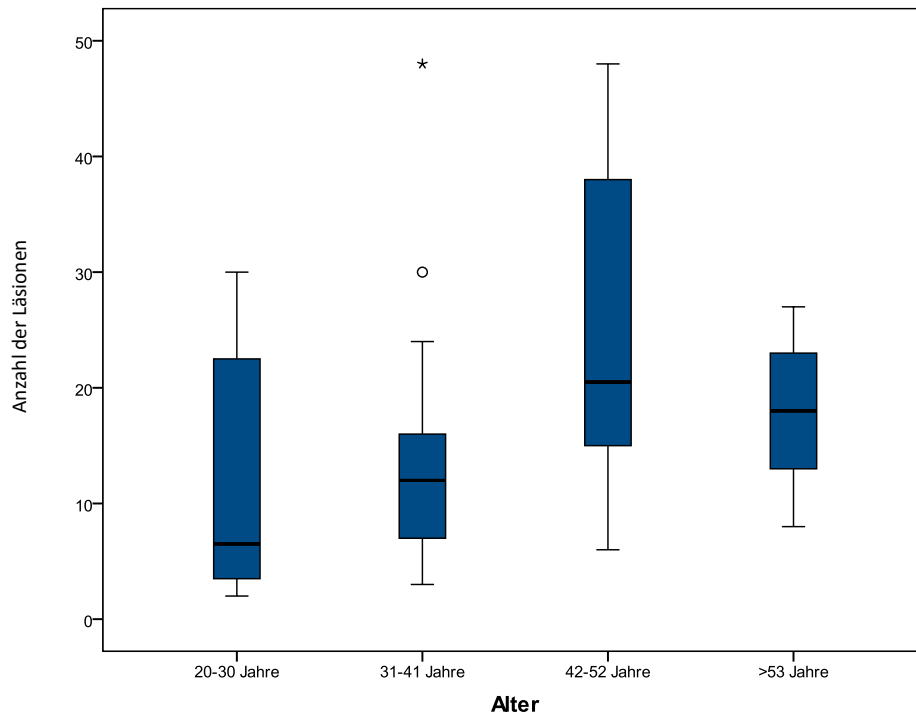


Abbildung 5.9: Anzahl der Läsionen in Abhängigkeit vom Alter

Läsionenspezifizierung

Insgesamt kamen 669 Läsionen zur Auswertung (Tab. 5.11). Die größte Anzahl findet sich bei den NACM-Läsionen (T2 hyperintens, T1 nativ isointens, nicht Gadolinium-anreichernd), gefolgt von den BLH-Läsionen (T2 hyperintens, Liquor isointens, nicht Gadolinium-anreichernd). Nur gering ist die Zahl der ACM-Läsionen (T2 hyperintens, T1 nativ iso-/hypointens, Gadolinium-anreichernd).

Spezifizierung der Läsionen	Anzahl	Prozent
BLH	112	16.7
ACM	11	1.6
NACM	546	81.6
Gesamt	669	100.0

Tabelle 5.11: Anzahl der spezifizierten Läsionen

Läsionen in der SWI-Aufnahme

Im nächsten Schritt rückte das Verhalten der spezifizierten Läsionen in der SWI-Sequenz vor und nach KM-Gabe ins Zentrum des Interesses. Die Änderung des Untersuchungsprotokolls hatte zur Folge, dass nicht alle Patienten eine SWI-Nativaufnahme (s.o.) erhielten. Nur die Patienten (Tab. 5.12) mit beiden Aufnahme-Sequenzen (SWI-Sequenz vor und nach KM-Gabe) wurden einbezogen (Abb. 5.10). So kamen insgesamt 472 Läsionen zur statistischen Auswertung.

Herdgruppe		N	MW	SD	95 %-KI
gesamt	SWI nativ	472	212958.27	46186.02	208780.88 - 217135.66
	SWI nach KM-Gabe	472	219135.89	53235.59	214320.89 - 223950.90
	Vorher-Nachher-Vergleich	472	- 6177.62	36065.29	-9439.62 - -2915.62

Tabelle 5.12: Signalintensität aller Läsionen in der SWI-Sequenz vor und nach KM-Gabe

Ergebnisse

Unabhängig von der Läsionsart sind die SWI-Werte nach der Gabe von Kontrastmittel um 6177,62 (95 %-KI -9439,62 - -2915,62; $p < 0,001$) höher (Abb. 5.10).

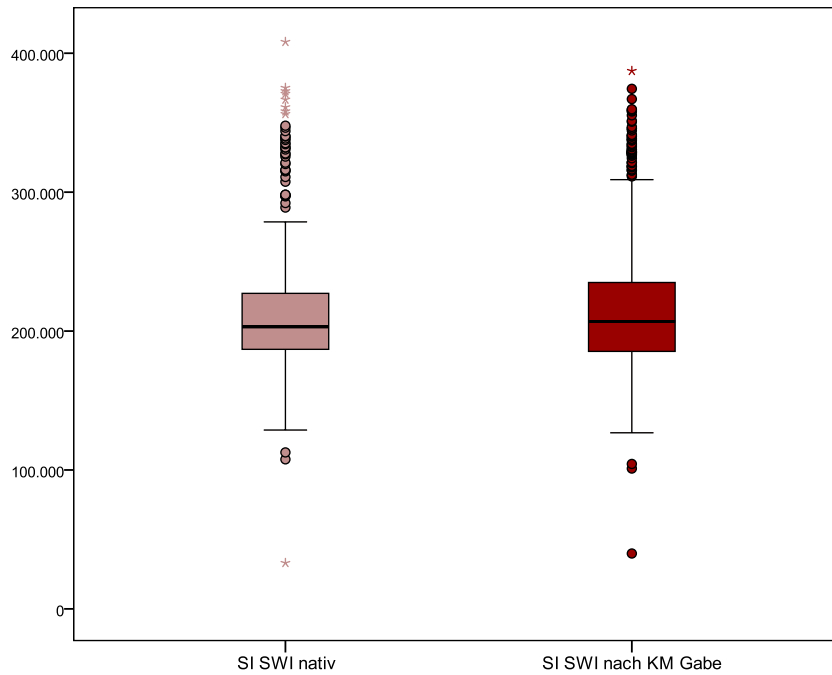


Abbildung 5.10: SWI-Werte aller Läsionen vor und nach KM-Gabe

Im nächsten Schritt wurden die Signalintensitäten der SWI in den spezifizierten Läsionen vor und nach KM-Gabe untersucht (Tab. 5.13).

Herdgruppe		N	MW	SD	95 %-KI
SWI nativ	BLH	87	207690.48	38301.93	199527.23 - 215853.73
	ACM	9	247555.44	52343.98	207320.30 - 287790.59
	NACM	376	213349.03	47423.56	208540.02 - 218158.03
	gesamt	472	212958.27	46186.02	208780.88 - 217135.66
SWI KM	BLH	112	212846.08	43511.54	204698.96 - 220993.20
	ACM	11	269651.18	49777.51	236210.20 - 303092.17
	NACM	546	216171.40	48330.44	212108.49 - 220234.32
	gesamt	669	216494,04	48023,62	212848.36 - 220139.71

Tabelle 5.13: Anzahl der spezifizierten Läsionen in der SWI-Sequenz vor und nach KM-Gabe

Ergebnisse

Im Anschluss daran wurden die spezifizierten ROIs in den Gruppen vor und nach KM-Gabe miteinander in Verbindung gesetzt (Tab. 5.14). Die SI in der SWI-Sequenz ist in den Läsionen nach KM-Gabe signifikant erhöht (außer bei den BLH-Läsionen).

Dies gilt besonders für die ACM-Läsionen (Differenz 30578,22, $p = 0,015$) und auch für die NACM-Läsionen (Differenz 6698,77, $p = 0,001$)

Herdgruppe		N	MW	SD	95 %-KI
BLH	SWI nativ	87	207690.48	38301.93	199527.23 - 215853.73
	SWI nach KM-Gabe	87	209091.59	45847.89	199320.08 - 218863.10
	Vorher-Nachher-Vergleich	87	-1401.10	21225.11	- 5924.79 - 3122.58
ACM	SWI nativ	9	247555.44	52343.98	207320.30 - 287790.59
	SWI nach KM-Gabe	9	278133.67	51497.72	238549.02 - 317718.32
	Vorher-Nachher-Vergleich	9	-30578.22	29851.27	- 53523.94 - -7632.50
NACM	SWI nativ	376	213349.03	47423.56	208540.02 - 218158.03
	SWI nach KM-Gabe	376	220047.80	53973.33	214574.65 - 225520.94
	Vorher-Nachher-Vergleich	376	- 6698.77	38620.01	-10615.02 - -2782.52

Tabelle 5.14: SWI-Signalintensität in den spezifizierten Läsionen vor und nach KM-Gabe

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass die SWI-Werte in den ACM-Läsionen im Vergleich zu den restlichen Läsionen sowohl vor als auch nach KM-Gabe deutlich erhöht sind (Abb. 5.11).

Ergebnisse

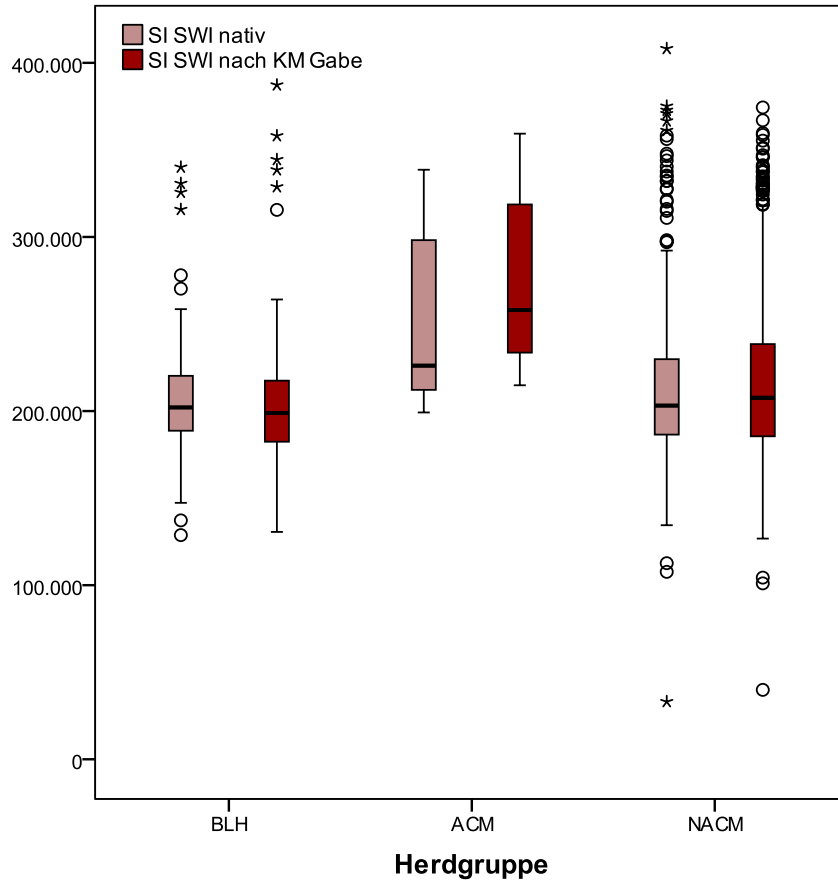


Abbildung 5.11: Synopsis der SWI-Signalintensität in den spezifizierten Läsionen vor und nach KM-Gabe

Die Läsionen in der T1w-Aufnahme

Analog zur SWI-Sequenz wurden nun die Läsionen in der T1w-Sequenz betrachtet.

Für diese Untersuchung konnten alle Läsionen einbezogen werden (Tab. 5.15).

Die T1-gewichteten SI-Werte in den Läsionen sind unabhängig von der Spezifikation nach KM-Gabe signifikant höher (Abb. 5.12).

Herdgruppe		N	MW	SD	95 %-KI	p-Wert
gesamt	T1 nativ	669	368397.62	76790.06	362568.17- 374227.07	
	T1 nach KM Gabe	669	379927.74	80008.76	373853.94- 386001.53	
	Vergleich	669	-11530.12	29663.32	-13781.99 - -9278.56	< 0.001

Tabelle 5.15: Signalintensität aller Läsionen in der T1-Sequenz vor und nach KM-Gabe

Ergebnisse

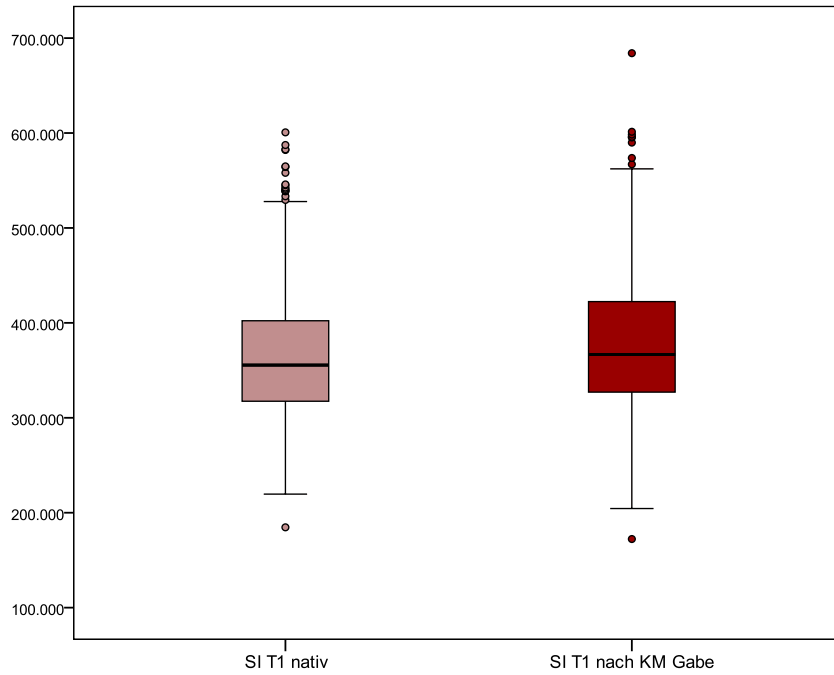


Abbildung 5.12: T1-Werte vor und nach KM-Gabe aller Läsionen

Betrachtet wird nun differenziert die SI in der T1w-Sequenz der spezifizierten Läsionen (Tab. 5.16).

Herdgruppe		N	MW	SD	95 %-KI	p-Wert
BLH	T1 nativ	112	357691.69	86690.05	341459.80 - 373923.57	
	T1 nach KM-Gabe	112	364572.38	87769.62	348138.36 - 381006.41	
	Vergleich	112	-6880.70	13344.01	-9379.23 - -4382.16	< 0.001
ACM	T1 nativ	11	374183.55	86059.26	316368.15 - 431998.94	
	T1 nach KM-Gabe	11	491544.27	91729.20	429919.76 - 553168.79	
	Vergleich	11	-117360.73	86035.67	-175160.28 - -59561.18	0.001
NACM	T1 nativ	546	370477.14	74380.53	364224.31 - 376729.87	
	T1 nach KM-Gabe	546	380828.87	76302.30	374414.49 - 387243.25	
	Vergleich	546	-10351.73	25971.56	-12535.04 - -8168.42	< 0.001

Tabelle 5.16.: T1w-Signalintensität der spezifizierten Läsionen vor und nach KM-Gabe

Ergebnisse

In der T1w-Nativaufnahme gibt es keine herdspezifischen Signalintensitätsunterschiede (Tab. 5.17).

Herdgruppe		N	MW	SD	95 %-KI	p-Wert
SI T1 nativ	BLH	112	357691.69	86690.05	341459.80 - 373923.57	
	ACM	11	374183.55	86059.26	316368.15 - 431998.94	
	Gruppenvergleich		-16491.86		-70688.13 - 37704.41	0.548
	BLH	112	357691.69	86690.05	341459.80 - 373923.57	
	NACM	546	370477.14	74380.53	364224.31 - 376729.87	
	Gruppenvergleich		-12785.45		-30153.59 - 4582.69	0.148
	ACM	11	374183.55	86059.26	316368.15 - 431998.94	
	NACM	546	370477.14	74380.53	364224.31 - 376729.87	
Gruppenvergleich		3706.41		-40922.01 - 48334.83	0.870	

Tabelle 5.17: Gruppenvergleich der spezifizierten Läsionen und ihrer T1w-Werte vor KM-Gabe

Dies gilt nicht für die SI nach KM-Gabe der T1w-Sequenz in den Läsionen (Tab. 5.18).

Herdgruppe		N	MW	SD	95 %-KI	p-Wert
SI T1 nach KM-Gabe	BLH	112	364572.38	87769.62	348138.36 - 381006.41	
	ACM	11	491544.27	91729.20	429919.76 - 553168.79	
	Gruppenvergleich		-126971.89		-182084.92 - -71858.86	< 0.001
	BLH	112	364572.38	87769.62	348138.36 - 381006.41	
	NACM	546	380828.87	76302.30	374414.49 - 387243.25	
	Gruppenvergleich		-16256.49		-33870.61 - 1357.63	0.070
	ACM	11	491544.27	91729.20	429919.76 - 553168.79	
	NACM	546	380828.87	76302.30	374414.49 - 387243.25	
Gruppenvergleich		110715.40		64890.26 - 156540.55	< 0.001	

Tabelle 5.18: Gruppenvergleich der spezifizierten Läsionen und ihrer T1w-Werte nach KM-Gabe

Besonders deutlich sichtbar (Abb. 5.13) wird dies in den ACM-Läsionen.

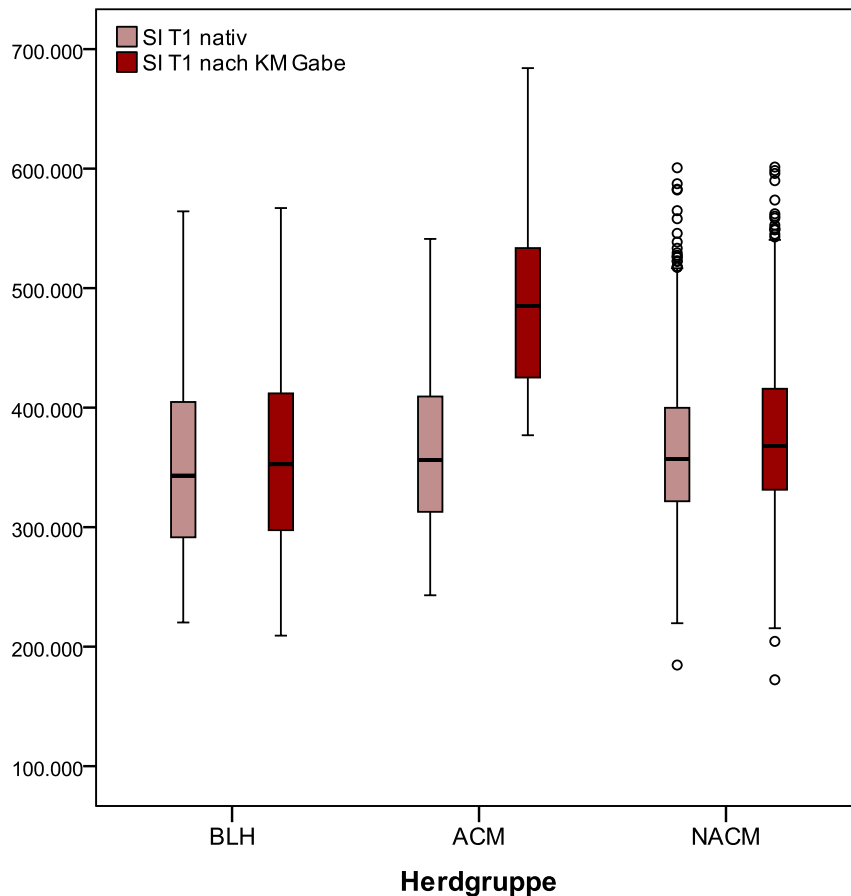


Abbildung 5.13: Synopsis der T1-Werte der spezifizierten Läsionen vor und nach KM-Gabe

Die Läsionen im Vergleich SWI-Sequenz versus T1w-Sequenz

Abschließend wurde der Zusammenhang zwischen Veränderungen in der T1w-Aufnahme sowie in der SWI-Aufnahme vor und nach KM-Gabe in den Läsionen untersucht.

Es gibt einen hohen positiven Zusammenhang zwischen SI T1 nativ / Liquor und SI T1 / Liquor nach KM- Gabe in den Läsionen (Abb. 5. 14.a). Die Korrelation nach Pearson beträgt $r = 0,887$ ($R^2 = 0,787$; $p < 0,001$).

Ergebnisse

Es gibt einen hohen positiven Zusammenhang zwischen SI SWI nativ und SI SWI nach KM-Gabe in den Läsionen (Abb. 5.14.b). Die Korrelation nach Pearson beträgt $r = 0,770$ ($R^2 = 0,593$; $p < 0,001$).

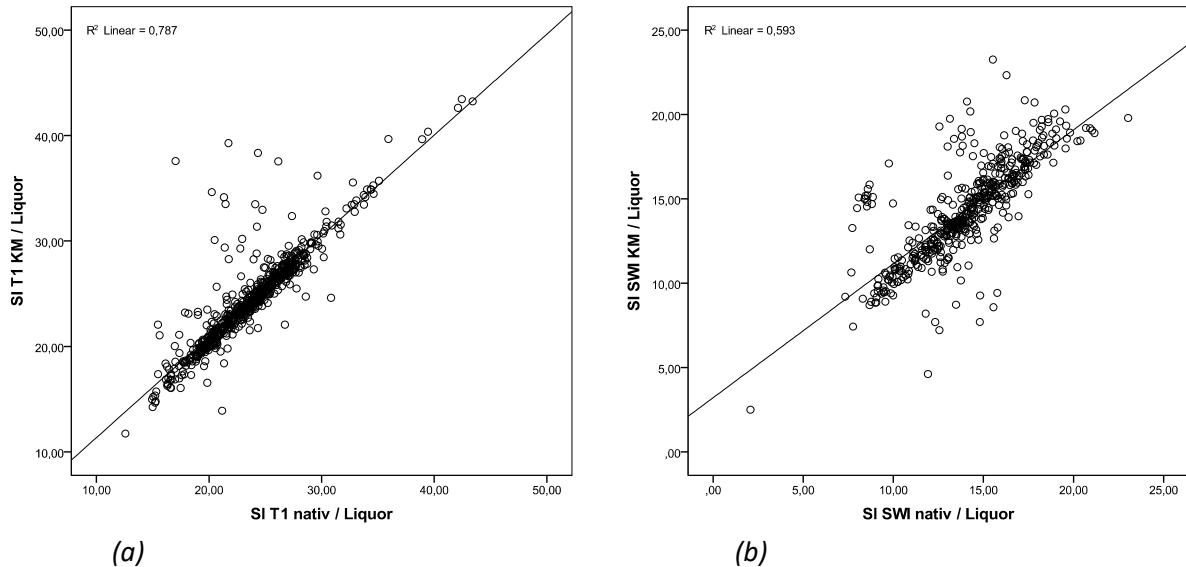


Abbildung 5.14: Korrelation T1w / SWI in den Läsionen (a) T1 nativ / T1 post KM und (b) SWI nativ / SWI post KM

Außerdem wurde überprüft, ob Änderungen in der T1w-Sequenz Änderungen in der SWI zur Folge haben.

Es gibt einen mittleren positiven Zusammenhang zwischen SI T1 nativ und SI SWI nativ (Abb. 5.15.a).

Die Korrelation nach Pearson beträgt $r = 0,485$ ($R^2 = 0,235$; $p < 0,001$).

Es gibt einen mittleren positiven Zusammenhang zwischen SI T1 KM / Liquor und SI SWI KM / Liquor (Abb. 5.15.b).

Die Korrelation nach Pearson beträgt $r = 0,549$ ($R^2 = 0,302$; $p < 0,001$).

Ergebnisse

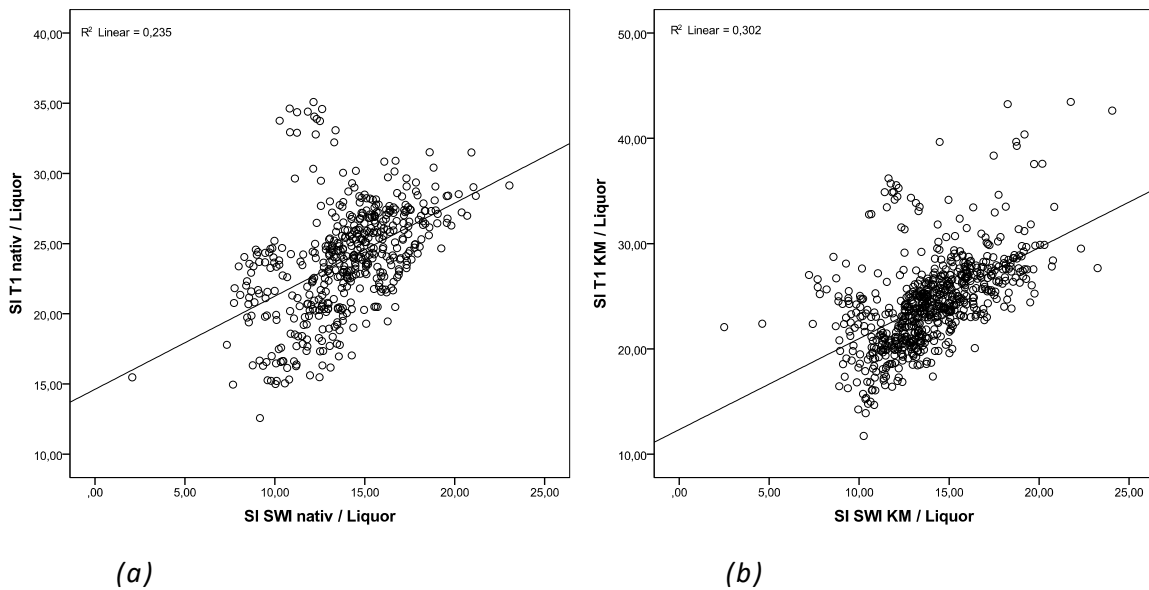


Abbildung 5.15: Korrelation T1 / SWI in den Läsionen (a) T1 nativ / SWI nativ und (b) T1 post KM / SWI post KM

Die Läsionen in der ADC-Map

Die ADC-Werte aller Läsionen sind durchschnittlich $245,81071 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ größer als die ADC- Werte in der NAWM (Tab. 5.19). Dieser Unterschied ist signifikant.

Herdgruppe		N	MW	SD	95 %-KI
ADC MS-Patienten	NAWM	40	720,60701	48,40903	705,12505 - 736,08897
	Läsionen	669	966,41772	184,19431	952,43477 - 980,40067
	Vergleich (Diff.)		245,81071		

Tabelle 5.19: ADC-Werte in den Läsionen im Vergleich zur NAWM ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$)

Die ADC-Werte der Läsionen sind in den BLH (Tab. 5.20) durchschnittlich $105,50413 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ größer (95 %-KI 68,91239 – 142,09587) als die Werte in den NACM ($p = 0,001$).

Ergebnisse

Herdgruppe		N	MW	SD	95 %-KI	p-Wert
ADC-Map	BLH	112	1054,19536	216,34595	1013,68664 - 1094,70407	
	ACM	11	952,56036	213,38472	809,20656 - 1095,91417	
	Vergleich (Diff.)		101,63499		-33,54763 - 236,81762	0,139
	BLH	112	1054,19536	216,34595	1013,68664 - 109,470407	
	NACM	546	948,69123	171,2138	934,29807 - 963,08439	
	Vergleich (Diff.)		105,50413		68,91239 - 142,09587	0,001
	ACM	11	952,56036	213,38472	809,20656 - 1095,91417	
	NACM	546	948,69123	171,2138	934,29807 - 963,08439	
Vergleich (Diff.)		3,86914		-99,05659 - 106,79486	0,941	

Tabelle 5.20: Gruppenvergleich der Läsionen in der ADC-Map ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$)

Kapitel 6

Diskussion

Die Arbeitsgruppe der Gemeinschaftspraxis für Radiologie am Diakonissenkrankenhaus Leipzig untersuchte in einer prospektiven Studie mittels konventioneller und suszeptibilitätsgewichteter zerebraler Bildgebung die normal erscheinende weiße Substanz und krankheitsassoziierte zerebrale Läsionen von 41 MS-Patienten. Die vorgestellte Studie hatte das Ziel, die Bedeutung der suszeptibilitätsgewichteten Magnetresonanzbildgebung (SWI) im Vergleich zur konventionellen MRT-Bildgebung bei der Charakterisierung von MS-Läsionen zu klären und zu untersuchen, ob Veränderungen in der normal erscheinenden weißen Substanz (NAWM) mit diesem Verfahren verifizierbar sind.

In der untersuchten MS-Gruppe sind 48,8 % und in der Referenzgruppe 41,9 % der Patienten zwischen 30 und 40 Jahren alt (Abb. 4.1), sie liegen damit im Haupterkrankungsalter der Multiplen Sklerose. Der jüngste Patient ist 22, der älteste Patient 80 Jahre alt. Da es statistisch keine signifikanten Altersunterschiede gibt, handelt es sich um repräsentative Stichproben mit typischer Altersverteilung. Die weiblichen Patienten sind mit einem Anteil von 80,5 % in beiden Stichproben überproportional vertreten. Bei dem Krankheitsbild der Multiplen Sklerose sind Frauen etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (Steinmann und Zamvil; 2003). Die häufigste Form ist die schubförmig remittierende MS (Weinshenker et al.; 1989), dies spiegelt sich auch im vorliegenden Patientengut wider. Eine differenzierte Betrachtung hinsichtlich der verschiedenen klinischen Verlaufsformen wurde nicht durchgeführt.

6.1 Signal-zu-Rauschen-Verhältnis

In den durchgeführten Untersuchungen konnte kein Unterschied zwischen dem Signal-zu-Rauschen-Verhältnis der MRT-Aufnahmen im Vergleich der MS-Gruppe zur Referenz-Gruppe festgestellt werden (Abb. 5.1).

Das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (SNR) wird als ein Maß definiert, das den Pegel eines gewünschten Signals in einer sog. „Region of interest“ (ROI) mit dem Pegel des Hintergrundrauschens vergleicht. Mathematisch wird das SNR als Quotient aus mittlerer Signalintensität einer ROI und der Standardabweichung der Signalintensität ($SNR = S_{\text{Im tissue}} / SD_{\text{SI noise}}$) in einem Bereich außerhalb der Anatomie des abgebildeten Objektes, d.h. einem Bereich von dem kein Gewebesignal erhalten wird, beschrieben (Welvaert und Rosseel; 2013). Dies stellt somit ein Qualitätsmerkmal des generierten Bildmaterials dar.

6.2 Der Liquor als Referenzmedium

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob zwischen den Kollektiven (MS- vs. Referenzgruppe) bildgebend Unterschiede in der Signalintensität des Liquors im MRT nachweisbar sind. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es in der FLAIR-Sequenz bezüglich der Signalintensität des Liquors keine Unterschiede zwischen der Referenz- und der MS-Gruppe gibt (Abb. 5.2).

Wie bereits ausgeführt, hat die laborchemische Liquor-Diagnostik einen wesentlichen supportiven Charakter bei der Diagnosestellung (McDonald et al.; 2001, Polman et al.; 2005) und ist fester Bestandteil zur Klärung der möglichen Differentialdiagnosen der MS. So finden sich bei vielen Patienten folgende Befundkonstellationen: Erhöhte Leukozytenzahlen, normaler bis leicht erhöhter Eiweißanteil im Vergleich zum Blut, oligoklonale Banden durch Produktion von Immunglobulin G und der Nachweis spezieller Antikörper (Wiendl und Kieseier; 2010). Bildgebend sind die Liquorräume als Grenzschicht zwischen flüssigem und festem Medium als Referenz zur Untersuchung von Veränderungen der normal erscheinenden weißen Substanz geeignet und wurden bei der statistischen Aufarbeitung mit einbezogen.

6.3 Die „normal erscheinende weiße Substanz“- NAWM

Die NAWM wurde zunächst mit der FLAIR-Sequenz unter der Fragestellung, ob gruppenspezifische Unterschiede in der Signalintensität nachweisbar sind, charakterisiert. Diese MR-Sequenz wird in der Diagnostik hauptsächlich zur

Identifizierung der Läsionen eingesetzt. Bei der Analyse fand sich statistisch kein relevanter Unterschied der Signalintensität der FLAIR-Sequenz zwischen der MS- und der Referenzgruppe in der NAWM (Abb. 5.3).

Nicht-konventionelle MRT-Verfahren wie die Magnetisierungs-Transfer-Ratio (MTR) und die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) ermöglichen die Beurteilung der NAWM in vivo (Miller et al.; 2003). Bereits zu Beginn der Erkrankung sind mittels Magnetisierungstransfer (MT) diffuse Anomalien in der NAWM nachweisbar. Es konnte eine Dynamik der MT-Veränderungen bis zur Entstehung der Läsion nachgewiesen werden (Laule et.al.; 2003). Diese reflektieren die Myelinschädigung (Fillipi; 2002). In einer Untersuchung von Autopsiematerial bei Patienten mit einer sekundär progredienten Multiplen Sklerose (SPMS) wurde konstatiert, dass eine MTR-Abnormalität (Erniedrigung) der NAWM in enger Nähe zu den Läsionen auf eine axonale Degeneration und Mikroglia-Aktivierung zurückzuführen ist. Im Gegensatz dazu sind subtile MTR-Abnormalitäten in NAWM, die weit von Läsionen entfernt ist, mit einer Mikroglia-Aktivierung, jedoch nicht mit einer axonalen Pathologie assoziiert (Moll et.al; 2011). Auf der Ebene des Hirnmetabolismus' konnte in der MR-Spektroskopie nachgewiesen werden, dass es auch in der NAWM und nicht nur in den Läsionen bei MS-Patienten zu Veränderungen kommt, die mit der konventionellen MR-Bildgebung nicht verifizierbar sind. Eine mögliche Erklärung dafür ist das Vorhandensein von Anomalien in der normal erscheinenden weißen (NAWM) und grauen Substanz (NAGM), welche über die sichtbaren Läsionen hinausgehen (Khalil und Kapeller; 2012). Eine histopathologische Studie von Evangelou et al. (2000) konnte nachweisen, dass es bereits in der in T2-gewichteten Sequenzen normal erscheinenden weißen Substanz histologisch erhebliche axonale Veränderungen gibt und somit die meist mittels T2-Wichtung abgrenzbaren Läsionen nur „die Spitze des Eisbergs“ darstellen. In der Studie konnte postmortal ein signifikanter Verlust an Axonen in der NAWM aufgezeigt werden. Es ist folglich unstrittig, dass es bereits vor dem Nachweis der Läsionen mittels der konventionellen MRT-Bildgebung Veränderungen in der NAWM gibt. Die Sensitivität des Verfahrens ist aber offensichtlich nicht ausreichend, um diese zu detektieren.

In der vorliegenden Untersuchung wurde in beiden Kollektiven (Referenz- und MS-Gruppe) mit steigendem Alter im Trend eine Erhöhung der Signalintensität der

NAWM in der FLAIR-Sequenz gesehen (Abb. 5.4). Statistisch besteht aber nur ein geringer positiver Zusammenhang. Es ist eine Reihe von altersbedingten Umbauprozessen in der Hirnmatrix bekannt, was hypothetisch eine Veränderung der Signalintensität zur Folge haben könnte. So nimmt die weiße Substanz auch bei gesunden Patienten im Gesamtvolumen um 30 % ab. Im Alterungsprozess kommt es außerdem zu Texturveränderungen. Dies könnte unter anderem durch Mikroangiopathien, aber auch durch degenerative Prozesse hervorgerufen werden (Marner et al.; 2003). Gewebe mit schwerer Axonen- und Myelinschädigung weisen eine größere Texturheterogenität auf. Prinzipiell kann eine Texturanalyse mittels MRT das Maß der Gewebeintegrität darstellen. In einer Untersuchung von Zhang et al. (2013) wird die Bedeutung der konventionellen MR-Technik zur Identifikation von Texturstörungen bestätigt.

Im nächsten Schritt wurde die NAWM mittels der SWI-Sequenz untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass die SWI-Signalintensität der NAWM in der Referenzgruppe größer als in der Gruppe der MS-Patienten ist. Es gibt sowohl vor als auch nach KM-Gabe einen statistischen Unterschied in der Signalintensität der NAWM zwischen den beiden Gruppen (Abb. 5.5 / 5.6).

In der grauen und weißen Substanz des normalen Hirngewebes finden sich Suszeptibilitätsunterschiede durch den unterschiedlichen Eisen- und Lipidgehalt und die daraus resultierenden diamagnetischen Suszeptibilitätseigenschaften. Eisen kommt im Hämoglobin der roten Blutzellen sowie im Ferritin vor und ist über das gesamte Gehirn verteilt. Die Lipide sind hauptsächlich in der weißen Substanz vorhanden. Eisen und Myelin sind in den Oligodendrozyten der weißen Substanz lokalisiert, und somit können Texturveränderungen in der Hirnsubstanz durch diese Suszeptibilitätsunterschiede gut sichtbar gemacht werden. Kommt es nun zum Untergang von Oligodendrozyten, verändert sich der Eisen- und Lipidgehalt und damit die diamagnetische Suszeptibilität (Duyn und Speck; 2006). Dies könnte ein weiterer Hinweis auf die pathophysiologischen Prozesse bei der Multiplen Sklerose sein und die Sensitivität der SWI in diesem Zusammenhang bestätigen. In der normal erscheinenden weißen Substanz bei Patienten mit einer schubförmigen sowie primär chronisch-progredienter MS kommt es zu subtilen diffusen Ansammlungen von eisenbeladenen Makrophagen, die eine Erklärung für die

Diskrepanz zwischen geringer T2-Läsionslast einerseits und schweren klinischen Symptomen andererseits liefern könnten (Hohlfeld und Toyka; 2011). Eisenablagerungen spiegeln somit das Ausmaß der entzündungsbedingten Gewebsschädigung im Sinne eines Biomarkers wider und werden als Prädiktor für den klinischen Verlauf diskutiert. Mehrere mögliche Ursachen, zum Beispiel die Störung der Blut-Hirn-Schranke, die axonale Schädigung oder die Fehlregulation des Eisentransportes bei der Entzündung, werden diskutiert (Haacke et al.; 2009a). Störungen der Endotheltextur (tight junctions) in der NAWM sind ein Ausgangspunkt des Entzündungsmechanismus' bei der Entstehung von Plaques (Plumb et al.; 2002). Wenn sich im Rahmen der Entzündung die Vaskularisierung des NAWM-Gewebes ändert, ist auch eine veränderte Kontrastmittelaufnahme theoretisch möglich. Geht man davon aus, dass bereits in der NAWM eine diffuse Schrankenstörung vorliegt und diese mittels der SWI-Sequenz verifizierbar ist, so müssten gruppenspezifische Unterschiede in der SI vor und nach KM-Gabe nachweisbar sein. In der vorgenommenen Untersuchungsreihe blieben die SWI-Werte der normal erscheinenden weißen Substanz nach Kontrastmittelgabe in beiden Gruppen jedoch gleich (Abb. 5.8), so dass für diese Hypothese keine Belege gefunden wurden.

Da Veränderungen der NAWM in der SWI nachweisbar, in der FLAIR-Aufnahme jedoch nicht detektierbar waren, stellte sich die Frage, ob es gruppenspezifische Veränderungen gibt. Dazu wurde untersucht, ob Signalintensitätsänderungen in der NAWM in der FLAIR-Aufnahme gleichsinnig Signalintensitätsänderungen in der SWI zur Folge haben und ob diese in den beiden Gruppen unterschiedlich sind. In der Referenzgruppe zeigte sich, dass eine Signaländerung der FLAIR-Aufnahme zu einer statistisch gleichsinnigen Signalveränderung in der SWI führt (Abb. 5.7). Dies trifft bei der MS-Gruppe nicht zu, d. h. es handelt sich um ein gruppenspezifisches Phänomen. Dieser Zusammenhang ist nicht geschlechtsspezifisch oder altersabhängig, was ein weiterer Hinweis für krankheitsspezifische Texturveränderungen der NAWM sein könnte.

In den dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungen finden sich in der NAWM der MS-Gruppe im Vergleich zur Referenzgruppe keine signifikant erhöhten ADC-Werte (Tab. 5.9). Die PWM wurde dabei nicht gezielt untersucht. Die Frage, ob es

in der Diffusionswichtung nachweisbare Veränderungen in der NAWM gibt, wurde in bereits mehreren Untersuchungen diskutiert. In einer Studie von Guo et al (2002) wurde gezeigt, dass die ADC-Werte in der Periplaque-Region der weißen Substanz (PWM), gefolgt von den Werten in der NAWM, gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht sind. Am höchsten waren die Werte in den Plaques. Da eine enge inverse Korrelation zwischen den Anisotropiewerten in der DWI-Bildgebung bestand, schlussfolgerten die Autoren eine Ausdehnung des Krankheitsprozesses über die Plaqueregionen hinaus. Es wurde postuliert, dass der Krankheitsprozess in der Multiplen Sklerose zu einer Gesamterhöhung der Wasserbeweglichkeit bzw. der -diffusivität, wahrscheinlich als Folge einer Störung der Diffusionsbarrieren in der NAWM und PWM, führt. Messungen der Anisotropie sind offensichtlich empfindlicher als Messungen der ADC. Beide Verfahren werden aber bei der Beurteilung von Veränderungen in der NAWM als sensitiver gegenüber herkömmlichen T2-gewichteten MRT-Untersuchungen gesehen.

Zusammenfassend sind anhand der konventionellen MRT-Bildgebung Veränderungen der NAWM bei der Multiplen Sklerose nicht detektierbar. Es gibt Befunde, die darauf hinweisen, dass nicht sichtbare Texturstörungen in der NAWM mittels SWI-Technik verifiziert werden können. Inwieweit ein „SWI-Screening“ der normal erscheinenden weißen Substanz bei Patienten ohne nachweisbare Läsionen bei entsprechender klinischer Symptomatik sinnvoll wäre, lässt sich gegenwärtig nicht beurteilen. Jedoch könnte die SWI als ein in vivo bildgebendes Verfahren hilfreich bei der Früherkennung von MS-Erkrankungen sein.

6.4 Die MS-assozierten Läsionen

Das MRT gilt als „Goldstandard“ zur Identifikation MS-assoziierter Läsionen, es ist ein wesentliches Hilfsmittel für die Diagnosesicherung und das Monitoring der Erkrankung (Pretorius und Quaghebeur; 2003, Traboulsee und Li; 2006). Dieses In-vivo-Verfahren kann die pathologischen Veränderungen des zentralen Nervensystems bei der Multiplen Sklerose bildgebend darstellen. Die T2-gewichtete und Protonendichte (PD)-gewichtete Bildgebung besitzt eine hohe Sensitivität bei

der Läsionendetektion in der weißen Substanz, was mit einem großen Spektrum an pathologischen Veränderungen korrespondiert, welche sich im Verlauf der Erkrankung entwickeln - beginnend mit einem Ödem und einer milden Demyelinisation bis zur kompletten Nekrose. Die Detektion der Plaques gelingt in FLAIR- und T2w-Spinecho-Sequenzen mit der höchsten Sensitivität. In der hinteren Schädelgrube sind T2w-Bilder überlegen, während die FLAIR-Sequenz in der supratentoriellen Region bessere Ergebnisse liefert. Besonders periventrikulär, in der Nähe des in T2 mit hohem Signal erscheinenden Liquors, bieten sich FLAIR-Sequenzen an. (Grunwald et al.; 2008). Die gadoliniumverstärkte, T1-gewichtete Aufnahme ist für die Detektion der Läsionen nicht ausreichend sensitiv. Sie kann aber insbesondere eine vaskuläre Inflammation als einen Marker der Läsionenaktivität darstellen (Ge; 2006). In histopathologischen Untersuchungen von Seewann et al. (2011) konnte gezeigt werden, dass die im MRT visualisierten Läsionen nur einen Bruchteil der gesamten Läsionslast bildet.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden 669 Läsionen in der T2w-Aufnahme identifiziert, wobei die höchste Läsionslast in der Gruppe der 42 bis 52 Jahre alten Patienten zu verzeichnen war (Abb. 5.9). Differenziert man die Läsionen entsprechend ihrer Größe nach kleiner und größer als 0,5 cm², findet sich in der Altersgruppe von 31 bis 42 Jahren die größte Anzahl von kleinen Herden. Da jene im Verlauf der Erkrankung aber häufig konfluieren, entspricht dies nur einer Momentaufnahme. Visuell konnten keine relevanten Unterschiede in der Anzahl der Läsionen im Vergleich FLAIR- versus SWI-Sequenz gefunden werden. In einer Arbeit von Harzheim (2012) wurden mittels SWI bei 17 Patienten lediglich 29 (7 %) von 424 Läsionen zusätzlich entdeckt. Der in dieser Untersuchung insgesamt prozentual höhere Anteil an detektierten Läsionen könnte sich aus der Verwendung eines 3-Tesla-Hochfeld-Gerätes erklären lassen.

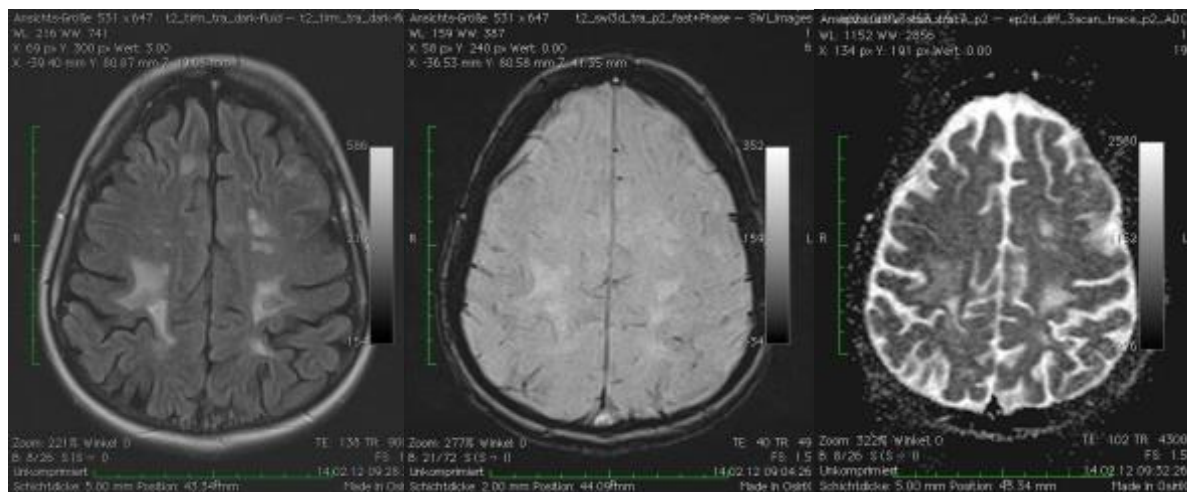
In der T2w-Aufnahme kann keine eindeutige Differenzierung zwischen einer akuten und chronischen Läsion erfolgen. Auch findet sich nur eine geringe Korrelation zwischen der Zahl bzw. dem Volumen der in T2-Wichtung dargestellten kernspintomographischen Veränderungen mit der Behinderung des Patienten - ein Phänomen, das „klinisch-radiologisches Paradoxon“ genannt wird (Kalkers et al.; 2001b). Obwohl die Korrelationen der MRT mit den Schüben und der Progression der Erkrankung nicht immer gegeben sind, hat sich die MRT-Untersuchung als der

führende Surrogatmarker für die Wirksamkeitsbeurteilung von Therapien in Studien bewährt und gewinnt zunehmend an Bedeutung für die Prognoseeinschätzung (Wiendl und Kieseier; 2010). Die gadoliniumverstärkte Magnetresonananz-Bildgebung (MRT) ist bei der Erfassung schrankengestörter, „aktiver“ Läsionen der Multiplen Sklerose (MS) sehr empfindlich und hat sich somit als ein wertvolles Instrument zum Monitoring des Krankheitsverlaufes bzw. der Behandlung etabliert. (Filippi und Agosta; 2009). In dem untersuchten Patientengut konnten nur 9 Patienten mit insgesamt 11 ACM-Läsionen (1,6 % aller Läsionen) identifiziert werden. Es wird in der Literatur davon ausgegangen, dass in 30 % der MRT- Untersuchungen Gadolinium-- aufnehmende, also aktive Läsionen, (welche für eine aktive MS-Läsion charakteristisch sind), nachgewiesen werden (Traboulsee und Li; 2006). Da es sich hier aber um eine prospektive Studie in einem bestimmten Zeitintervall handelt, konnte diesbezüglich der Datenpool nicht angepasst werden. Ausschlaggebend für diesen vergleichsweise geringen Anteil schrankengestörter Läsionen könnte sein, dass es sich um bereits diagnostizierte und längerfristig in ambulanter Behandlung und Kontrolle befindliche Patienten und nicht um Patienten mit erstmalig diagnostizierter MS handelte. Außerdem wurden keine Patienten, die sich wegen einer schweren klinischen Symptomatik in stationärer Behandlung befanden, in die Studie einbezogen.

Die Dauer, in der ein Kontrastmittel-Nachweis in aktiven Läsionen in der T1-Sequenz möglich ist, variiert stark. In ca. 75 % der Läsionen ist eine Anreicherung von Gadolinium während weniger als vier Wochen zu verzeichnen, danach ist dies nur etwa bei 5 % der Läsionen über einen Zeitraum von drei bis vier Monaten der Fall (Schmidt und Hoffmann; 2012). Es entwickeln sich etwa 10–20 % der MS-Läsionen zu sog. „black holes“. Der Anteil der BLH-Läsionen liegt in der in diesem Rahmen durchgeführten Untersuchung bei 16,7 % aller Läsionen und ist daher vergleichbar. Bei diesen chronischen hypointensen Läsionen geht man davon aus, dass dem veränderten Signalverhalten Axonverluste und Demyelinisierungen bzw. irreversibel geschädigtes Nervengewebe zugrunde liegen. Diese sind theoretisch bedeutend für den Grad der zu erwartenden Behinderung (Fazekas et al.; 2010).

Betrachtet man nun alle Läsionen in der SWI-Sequenz im Vergleich vor und nach KM-Gabe, so fällt auf, dass unabhängig von der Läsionszuordnung die SWI-Signalintensität nach der Gabe von KM signifikant erhöht ist (Abb. 5.10) - ein

zunächst überraschender Befund. Diese Signalerhöhung ist nicht nur statistisch, sondern auch visuell im Bild nachweisbar. Die SWI basiert auf Gradientenechos (Haacke und Reichenbach; 2011), das heißt, Gewebe mit angereicherterem Kontrastmittel wird besser sichtbar. Hier liegt zumindest anteilig eine T1-Wichtung vor. Neben diesem Effekt spielt bei der SWI, wie eingangs geschildert, der BOLD-Effekt (Reichenbach und Haacke; 2001) eine Rolle. Das bedeutet, Gewebe mit paramagnetischen Eigenschaften (z.B. durch Eisenablagerungen) wird aufgrund des T2w-Effektes mit verminderter Signalintensität abgebildet. Der T1w- und der BOLD-Effekt sind demzufolge gegenläufig. Betrachtet man nun die T1w-Werte aller Läsionen (Abb. 5.12), so imponiert statistisch ebenfalls eine generelle Erhöhung der Signalintensität nach KM-Gabe. Dieser starke T1-Effekt könnte für die allgemeine Erhöhung der „postcontrast“-Werte in der SWI verantwortlich sein. Hori et al. (2010) untersuchten die SWI vor und nach KM-Gabe bei Patienten mit Hirntumoren und interpretierte die Veränderung der „postcontrast“-Werte als Folge der gestörten Blut-Hirn-Schranke. Theoretisch könnte auch ein T2-Phänomen im Sinne eines Durchscheineffektes (Abb. 6.1) dabei eine Rolle spielen. In der Literatur finden sich dafür jedoch keine entsprechenden Hinweise.



(a) FLAIR

(b) SWI nativ

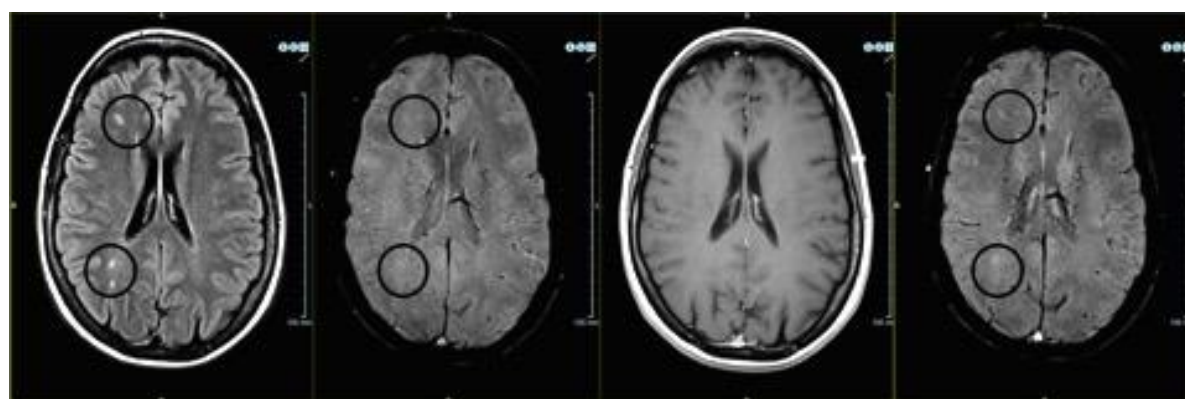
(c) ADC nativ

Abbildung 6.1: Beispiel für den Durchscheineffekt „T2-shine-through“

Jenes Phänomen wird primär bei diffusionsgewichteten Bildern (ADC) beschrieben. Aufgrund der Beeinflussung durch die T2-Relaxationszeit kommt es zu einer

Mischung der Signale, wobei das T2-Signal das Diffusionssignal dominiert. Dies ist unabhängig vom Gewebediffusionsvermögen nachweisbar (Mitchell und Cohen; 2004).

Betrachtet man nun gruppenspezifisch die SWI-Werte vor und nach KM-Gabe, so imponiert eine, wenn auch geringe, jedoch signifikante Signalveränderung in den nicht-Kontrastmittel-anreichernden (NACM-) Läsionen (Abb. 6.2). Dieser Befund ist letztendlich nicht geklärt.



(a) FLAIR

(b) SWI nativ

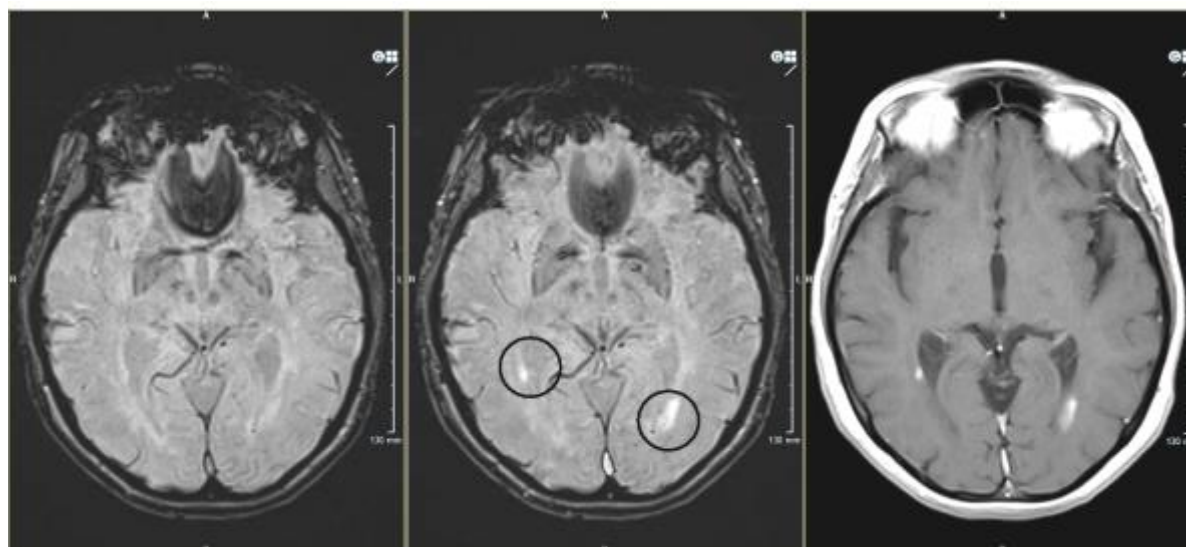
(c) T1 post KM

(d) SWI post KM

Abbildung 6.2: SWI vor und nach KM-Gabe bei NACM Läsionen

Bei den BLH-Läsionen ist dieser Effekt kaum nachweisbar. Sie sind gekennzeichnet durch eine geringe oder fehlende Entzündung. Es imponieren eine Gliosis und ein irreparabler axonaler Verlust. Beide Phänomene zusammengenommen könnten ein Hinweis dafür sein, dass mittels SWI schrankengestörte Läsionen sichtbar gemacht werden können, in denen noch Remyelinisierungsprozesse stattfinden.

Ergänzend lässt sich feststellen, dass die SWI-Werte in den Kontrastmittel-anreichernden (ACM-) Läsionen im Vergleich zu den restlichen Läsionen sowohl vor als auch nach KM-Gabe deutlich erhöht sind (Abb. 5.11). T1-gewichtete Aufnahmen sind prinzipiell für die Detektion aller Läsionen nicht ausreichend sensitiv. Aber die gadoliniumverstärkte T1-gewichtete Bildgebung kann eine vaskuläre Inflammation als einen Marker der Läsionsaktivität darstellen (Ge und Grossmann; 2005). Diese Schrankenstörung lässt sich somit gut abbilden.



(a) SWI nativ

(b) SWI post KM

(c) T1 post KM

Abbildung 6.3: SWI vor und nach KM-Gabe bei ACM-Läsionen

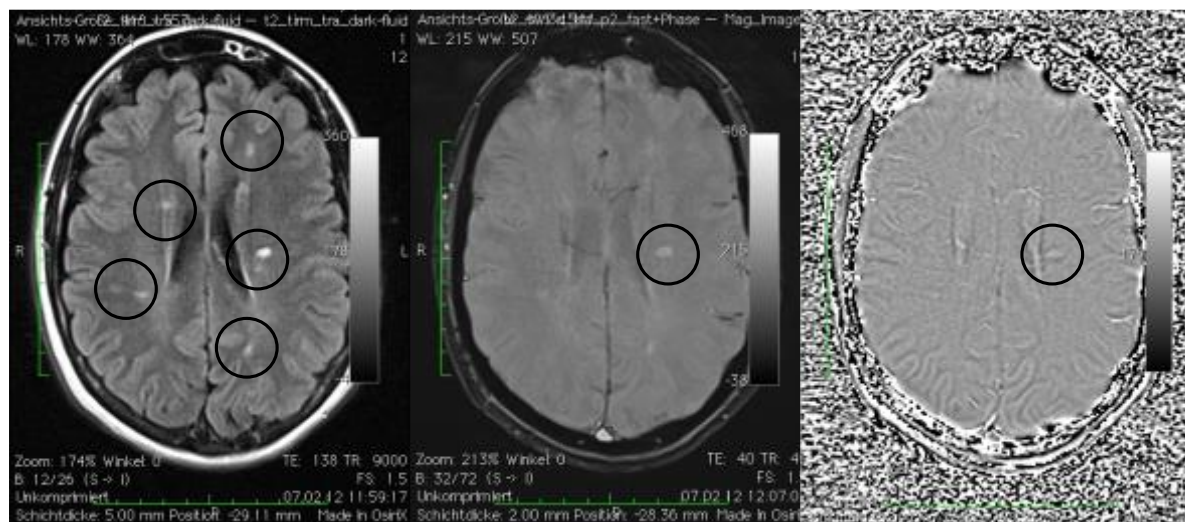
Leider sind in der vorliegenden Analyse nur 11 der 669 Läsionen (1,6 % aller Läsionen) Gadolinium-aufnehmend und somit definitionsgemäß ACM-Läsionen. Diese geringe Zahl wurde auch in einer ähnlichen Untersuchung von Harzheim (2012), nach der insgesamt nur fünf (1,2 %) der 424 nachgewiesenen MS-Plaques Kontrastmittel aufnahmen, gefunden.

Betrachtet man nun alle Läsionen in den T1-gewichteten Aufnahmen, so fällt auf, dass die Signalintensitäten der T1-Werte der Läsionen nach KM-Gabe generell signifikant erhöht sind (Differenz 11530; $p < 0,001$). Wie oben beschrieben, gibt es aber je nach Läsionsart graduelle Unterschiede. Vergleicht man dies nun mit den SWI- Werten aller Läsionen (Differenz 6177,62; $p < 0,001$), ist dieser Effekt in der T1w-Sequenz sogar noch deutlicher ausgeprägt und scheint somit kein spezifisches Phänomen von SWI-Aufnahmen zu sein. In der Literatur finden sich dazu keine theoretischen Hinweise.

Dass es einen statistischen Zusammenhang zwischen den T1w-Nativaufnahmen und den T1w-Aufnahmen nach KM-Gabe gibt, war zu erwarten (Abb. 5.14.a). Es zeigt sich eine starke positive Wechselbeziehung zwischen diesen Variablen. Interessant ist nun, ob sich diese auch in der SWI- Sequenz darstellt. Es gibt eine hohe positive Verknüpfung zwischen SI SWI nativ und SI SWI nach KM-Gabe (Abb. 5.15). Geht man davon aus, dass SWI-Sequenzen als Marker für eine

Schrankenstörung genutzt werden können, müsste es eine statistische Korrelation zwischen den beiden bildgebenden Techniken geben. Es liegt ein mittlerer positiver Zusammenhang zwischen SI T1 nativ und SI SWI nativ vor. Die Korrelation nach Pearson beträgt $r = 0,485$ ($R^2 = 0,235$; $p < 0,001$). Nun ist es entscheidend, dass auch nach KM-Gabe dieses Verhältnis gefunden wird, denn nur so lassen sich aktive Läsionen identifizieren. Einen mittleren positiven Zusammenhang gibt es zwischen SI T1 nach KM-Gabe und SI SWI nach KM-Gabe. Die Korrelation nach Pearson beträgt $r = 0,549$ ($R^2 = 0,302$; $p < 0,001$). Um die Hypothese zu untermauern, müssten gezielt die ACM-Läsionen untersucht werden. Leider stellt sich im Rahmen der vorliegenden Untersuchung die ACM-Läsionslast als zu gering dar, um diesbezüglich stichhaltige Aussagen liefern zu können. Hochinteressant wäre die Frage, wie sich diese Läsionen über die Zeit in der SWI-Sequenz abbilden lassen. In der Arbeit von Harzheim (2012) wird eine Wechselbeziehung zwischen Phasen-Kontrast der SWI und dem T1w-Kontrast in den Läsionen diskutiert und ein statistischer Zusammenhang gesehen (86 ROIs, Rangkorrelation, Korrelationskoeffizient 0,254, $P = 0,023$). Bei den KM-aufnehmenden Läsionen besteht eine positive Korrelation (5 ROIs, Rangkorrelation, Korrelationskoeffizient 0,900, $P = 0,07$) zwischen FLAIR und Phasenkontrast der SWI. Allerdings ist auch hier die geringe Stichprobenzahl limitierend für die Aussage.

Die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung bietet eine einzigartige nichtinvasive Möglichkeit, Eisenablagerungen, ob in Form von Desoxyhämoglobin, Ferritin oder Hämosiderin, im Gewebe nachweisen zu können. In diesem Zusammenhang wird diskutiert, ob mittels der SWI mehr Läsionen identifiziert werden können. Einige Autoren gehen von einer Überlegenheit des Verfahrens gegenüber konventionellen Techniken (FLAIR, T2w) aus. Eine Untersuchung von Haacke (2009b) hat nicht nur gezeigt, dass in Kombination der konventionellen mit der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung 50 % mehr Läsionen sichtbar werden, sondern auch, dass der Eisengehalt in den Läsionen mit der SWI-Phasenbildgebung visualisiert und quantifiziert werden kann.



(a) FLAIR

(b) Mag

(c) Pha

Abbildung 6.4: Vergleich FLAIR-Aufnahme mit Magnituden- und Phasenbild

Dies steht im deutlichen Widerspruch zu der Arbeit von Harzheim (2012), worin in den SWI-Phasenbildern der 17 Patienten insgesamt nur 115 von insgesamt 424 FLAIR-positiven Läsionen gezählt wurden.

Weitere Untersuchungen zur Überprüfung der Sensitivität des Verfahrens sind notwendig. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde diese Fragestellung nicht explizit untersucht. Sie wäre aber ein weiterer Baustein, um die praktische Bedeutung des Verfahrens zu untermauern.

Mittels SWI konnten in den Läsionen kleine Venen, sog. „zentrale Venenzeichen“ (central venous signs, CVS), nachgewiesen werden. Der CVS-Nachweis gelingt nicht immer, deutet aber auf einen Entmarkungsherd hin. Er ist jedoch weder beweisend noch ausreichend für die Diagnosestellung (Peters; 2014). In einer Arbeit von Kau et al. (2013) wurde der Nachweis eines CVS als hochsignifikanter Diskriminator zwischen einer MS-Läsion und einer nicht-MS-bedingten Läsion beschrieben. Bei 84 % der Läsionen gelang dieser Nachweis. In 7-Tesla-Hochfeld-MR-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine Reihe von demyelinisierenden Läsionen mit zentral liegenden Venen kombiniert ist (Ge and Grossmann; 2006). Venographie-Untersuchungen mit Hilfe der MRT bestätigten in vivo die enge Beziehung zwischen Hirnvenen und entzündlichen Plaques. In 94 von 95 MS-Läsionen war eine zentrale Vene sichtbar (Tan et al.; 2000). Von einer

vasogenen Komponente der Pathophysiologie wird daher ausgegangen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Venenkonfiguration nicht untersucht.

Die meisten MRT-Studien berichten in diesem Zusammenhang über erhöhte ADC-Werte in den schrankengestörten MS-Läsionen. Jedoch nur bei einer relativ kleinen Zahl von Patienten, in einer sehr frühen Phase der akuten MS-Läsion, findet sich, ähnlich wie bei einem Schlaganfall, eine Verringerung der ADC-Werte. Der Phase der ADC-Reduktion folgt, zusammen mit der allmählichen Entwicklung von Zeichen entzündlicher ödematöser Veränderungen, eine vorübergehende kurze Pseudonormalisierung und eine anschließende (3-7 Tage nach Symptombeginn) Erhöhung der ADC-Werte (Eisele et al.; 2012). Die ADC-Werte aller Läsionen sind in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchung durchschnittlich um $245,8 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ größer als die ADC-Werte in der normal erscheinenden weißen Substanz. Dieser Unterschied ist signifikant und kann ein Beleg für krankheitsassoziierte Veränderungen der NAWM sein, die mit struktureller Standardbildgebung nicht detektierbar sind. Bei chronischen MS-Läsionen ist der ADC-Anstieg sehr variabel und höher als in der NAWM (Cercignani et al.; 2000).

In unseren Untersuchungen zeigen die BLH-Läsionen die höchsten ADC-Werte. Im Vergleich zu NACM-Läsionen sind diese Werte signifikant ($p = 0,001$) erhöht. Die ACM-Läsionen zeigen, gefolgt von den NACM-Läsionen, geringere und nicht signifikante Unterschiede der ADC-Werte. Dieser Sachverhalt weist darauf hin, dass die Schwere der Gewebematrixschäden in den Läsionen heterogen ist. Hierfür könnten entzündliche vasogene Ödeme, der axonale Verlust und die Demyelinisierung als die wahrscheinlichsten pathologischen Substrate für die erhöhten ADC-Werte diskutiert werden. Nur Läsionen, die früh nach Einsetzen der Symptome erfasst wurden, zeigten in der Arbeit von Cercignani et al. (2000) einen reduzierten ADC-Wert. Einschränkend für diese Aussage ist die geringe Anzahl der untersuchten ACM-Läsionen, so dass eine eventuelle Reduktion der ADC-Werte in der Akutphase nicht erfasst wurde.

Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

**Differenzierung von ZNS-Läsionen der Enzephalomyelitis disseminata mittels
suszeptibilitätsgewichteter Magnetresonanzbildgebung (SWI)**

eingereicht von: René Böttcher

angefertigt an: der Universität Leipzig
Abteilung Neuroradiologie
des Universitätsklinikums Leipzig
sowie in der Radiologischen Gemeinschaftspraxis
am Diakonissenkrankenhaus Leipzig

betreut von: Herr Prof. Dr. med. K.–T. Hoffmann
Herr PD Dr. med. J.– P. Schneider

Einreichung am: 07 / 2016

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose gezielt die „normal erscheinende weiße Substanz“ (NAWM) und die Läsionen mittels konventioneller MRT-Bildgebung und suszeptibilitätsgewichteter Magnetresonanz-Bildgebung untersucht.

Die SWI ist ein Verfahren, welches die Möglichkeit bietet, hoch sensitiv kleinste Magnetfeldinhomogenitäten zu detektieren. Dies hat in besonderem Maße bei der Visualisierung von Gefäßanomalien und Blutabbauprodukten sowie bei der Darstellung von desoxygeniertem Hämoglobin, Mikrohämmorrhagien und Eisen eine diagnostische Bedeutung. Das klinische Anwendungsgebiet wurde in den letzten Jahren deutlich erweitert. Neben Tumoren können Traumafolgen, Blutungen, Angiopathien und Schlaganfälle diagnostiziert werden, aber auch bei den neurodegenerativen Erkrankungen spielt dieses Verfahren zunehmend eine klinische und experimentell-investigative Rolle.

Der wissenschaftliche Diskurs wird gegenwärtig auch über mögliche krankheitsspezifische Veränderungen der „normal erscheinenden weißen Substanz“ (NAWM) bei der Multiplen Sklerose und deren Nachweis mittels MRT-Bildgebung geführt. Im Standard-Untersuchungsprotokoll der MS-Diagnostik werden im MRT primär T2-gewichtete Sequenzen (einschließlich FLAIR) zur Identifikation der Läsionen genutzt. Hinsichtlich der Signalintensität der FLAIR-Sequenz in der NAWM sind in der vorliegenden Untersuchung keine Unterschiede zwischen der MS- und der Referenzgruppe verifizierbar. Die Sensitivität des Verfahrens ist offensichtlich zu gering, um entsprechende Veränderungen nachzuweisen. Im Gegensatz dazu werden in der SWI-Sequenz Unterschiede verifizierbar. Diese Veränderungen der NAWM sind gekennzeichnet durch verschiedene Stadien der Demyelinisation und finden ihren Ausdruck letztendlich in der MS-Läsion. Eine Reihe bildgebender Verfahren, beispielsweise die MR-Spektroskopie (MRS), der Magnetisierungs-Transfer (MT) und die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI), liefern Befunde, die diesen Zusammenhang untermauern. Neben jenen destrukturierenden Prozessen finden sich auch Zonen der Regeneration, was zu einer Dynamik im klinischen Bild und in der Bildgebung führt. Außerdem verändern auch Alterungsprozesse die Matrix der NAWM. Dies lässt sich in der Signalintensitätssteigerung der NAWM in der FLAIR-Sequenz abbilden. Da in der SWI-Sequenz SI-Unterschiede in der NAWM nachweisbar waren, galt es zu untersuchen, ob dies ein gruppenspezifisches Phänomen im Gruppenvergleich MS-versus Referenzgruppe darstellt. Veränderungen in der SI der FLAIR-Sequenz hatten in der Referenzgruppe im Gegensatz zur MS-Gruppe gleichsinnige SI-Veränderungen in der SWI zu Folge. Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass

Strukturveränderungen der NAWM, wie sie bei MS-Patienten auftreten, sensitiver mit der SWI-Bildgebung abgebildet werden können. Basierend auf der Vorstellung, dass es bei der Multiplen Sklerose im Erkrankungsverlauf zu Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke bzw. zu Membranschädigungen und damit zu Änderungen der Permeabilität kommt, wurde die NAWM mittels SWI-Sequenz vor und nach Kontrastmittelgabe untersucht. Dabei konnten keine verstärkten Suszeptibilitätsunterschiede nachgewiesen werden. Die postulierten Veränderungen der NAWM sind somit wahrscheinlich nicht primär Ergebnis einer Schrankenstörung. Dafür spricht auch, dass in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) im Gruppenvergleich keine statistischen Unterschiede der ADC-Werte in der NAWM feststellbar waren, welche hinweisend für eine Membranstörung wären.

Einen weiteren Schwerpunkt der Arbeit bildete die differenzierte Untersuchung der MS-Läsionen. Insgesamt konnten 669 Läsionen identifiziert werden. Es erfolgte eine Differenzierung in 11 KM-aufnehmende (ACM-) Läsionen, in 546 nicht-KM-aufnehmende (NACM-) Läsionen und in 112 „black holes“ (BLH). Die höchste Läsionslast wurde in der Altersgruppe 31-41 Jahre, die geringste in der Altersgruppe über 53 Jahre gefunden. In Deutschland wird das durchschnittliche Lebensalter der Ersterkrankung mit 31 Jahren angegeben.

Unabhängig von der Läsionsart sind die Signalintensitäten nach KM-Gabe in der SWI-Sequenz erhöht. Dies gilt aber im besonderen Maße bei den kontrastmittelaufnehmenden Läsionen (ACM), wo bereits in der Nativaufnahme eine deutlich erhöhte SI nachweisbar ist. Da es sich um eine Gradientenecho-Technik handelt, könnten diese Abweichungen sowohl als ein T1- oder als ein BOLD-Effekt interpretiert werden. Einschränkend hierzu muss auf die geringe Anzahl dieser Läsionen im untersuchten Kollektiv verwiesen werden.

Abschließend lässt sich konstatieren, dass die suszeptibilitätsgewichtete MR-Bildgebung hilfreich sein könnte, Veränderungen der normal erscheinenden weißen Substanz bei der Multiplen Sklerose zu detektieren. Möglicherweise bietet die Methode aber auch Ansätze zur weiteren Charakterisierung herdförmiger Demyelinisierungen. Dabei sind die Mechanismen der Signalerhöhung in der SWI in T1-schrankengestörten und somit per definitionem akut entzündlichen Läsionen noch aufzuklären. Eventuell bietet die SWI eine relevante Option, solche akut entzündlichen Läsionen auch ohne Injektion von Gd-DTPA-haltigem MRT-

Kontrastmittel zu detektieren und damit von anderen Läsionen zu differenzieren. Hierzu sind allerdings weiterführende Studien notwendig.

Die SWI ist eine sinnvolle Ergänzung zur konventionellen MRT-Diagnostik und stellt ein innovatives bildgebendes In-vivo-Verfahren zur Erforschung der Multiplen Sklerose dar.

Kapitel 8

Literaturverzeichnis

1. Andrade, R. E. M.; Gasparetto, E. L.; Cruz, L. C. H.; Ferreira, F. B.; Domingues, R.C.; Marchiori, E. (2007): Evaluation of white matter in patients with multiple sclerosis through diffusion tensor magnetic resonance imaging. In: *Arq Neuropsiquiatr* 65 (3A), S. 561–564.
2. Ascherio, A.; Munger, K. L. (2007): Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. In: *Annals of neurology* 61 (4), S. 288-299.
3. Ayaz, M.; Boikov, A.; McAuley, G.; Schrag, M.; Kido, D. K.; Kirsch, W.; Haacke, E. M. (Hg.) (2011): Imaging Cerebral Microbleeds with SWI. In: Haacke, E. M.; Reichenbach, J. R.: *Susceptibility weighted imaging in MRI*, S.191-214.
4. Bagnato, F.; Jeffries, N.; Richert, N. D.; Stone, R. D.; Ohayon, J. M.; McFarland, H. F; Frank, J. A. (2003): Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years. In: *Brain* 126 (Pt 8), S. 1782–1789.
5. Barkhof, F.; Pouwels, P. J. W.; Wattjes, M. P. (2011): The Holy Grail in diagnostic neuroradiology: 3T or 3D? In: *Eur Radiol* 21 (3), S. 449–456.
6. Barnes, S. R.; Haacke, E. M. (2009): Susceptibility-Weighted Imaging: Clinical Angiographic Applications. In: *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 17 (1), S. 47–61.
7. Bian, Wei; Harter, Kristin; Hammond-Rosenbluth, Kathryn E.; Lupo, Janine M.; Xu, Duan; Kelley, Douglas Ac et al. (2013): A serial in vivo 7T magnetic resonance phase imaging study of white matter lesions in multiple sclerosis. In: *Mult Scler* 19 (1), S. 69–75.
8. Bink, A.; Schmitt, M.; Gaa, J.; Mugler, J.; Lanfermann, H.; Zanella, F. E. et al. (2006): Detection of lesions in multiple sclerosis by 2D FLAIR and single-

- slab 3D FLAIR sequences at 3.0 T: Initial results. In: *European radiology* 16 (5), S. 1104–1110.
9. Birnbaum, G. (2006): Making the diagnosis of multiple sclerosis. In: *Adv. Neurol* 98, S. 111–124.
10. Bitsch, A.; Schuchardt, J.; Bunkowski, S.; Kuhlmann, T.; Brück, W. (2000): Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. In: *Brain* 123 (Pt 6), S. 1174–1183.
11. Bö, L.; Geurts, J. J. G.; van der Valk, P.; Polman, Ch.H; Barkhof, F. (2007): Lack of Correlation Between Cortical Demyelination and White Matter Pathologic Changes in Multiple Sclerosis. In: *Arch Neurol* 64 (1), S. 76.
12. Boiko, A.; Vorobeychik, G.; Paty, D.; Devonshire, V.; Sadovnick, D. (2002): Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. In: *Neurology* 59 (7), S. 1006–1010.
13. Bongartz, G.; Weishaupt, D.; Mayr, M.: Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium-induzierte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF). *Schweiz Med Forum* 2008;8 (7), S.116–123.
14. Brex, Peter A.; Ciccarelli, Olga; O'Riordan, Jonathon I.; Sailer, Michael; Thompson, Alan J.; Miller, David H. (2002): A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. In: *N. Engl. J. Med.* 346 (3), S. 158–164.
15. Cercignani, M.; Iannucci, G.; Rocca, M. A.; Comi, G.; Horsfield, M. A.; Filippi, M. (2000): Pathologic damage in MS assessed by diffusion-weighted and magnetization transfer MRI. In: *Neurology* 54 (5), S. 1139–1144.
16. Chari, D. M.; (2007): Remyelination in multiple sclerosis. In: *International review of neurobiology* 79, S. 589–620.
17. Compston, A.; Coles, A. (2002): Multiple sclerosis. In: *Lancet* 359 (9313), S. 1221–1231.
18. Compston, A.; Coles, A. (2008): Multiple sclerosis. In: *Lancet* 372 (9648), S. 1502–1517.
19. Cotton, F.; Weiner, R. Howard L.; Jolesz, F. A.; Guttmann, Ch R. G. (2003): MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. In: *Neurology* 60 (4), S. 640–646.

20. Doepp, F.; Paul, F.; Valdueza, J. M.; Schmierer, K.; Schreiber, S. J. (2010): No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. In: *Annals of neurology* 68 (2), S. 173–183.
21. Duyn, J.; Speck, O.; Haacke, E. M. (Hg.) (2011): Brain Anatomy with Phase In: Haacke, E. M.; Reichenbach, J. R.: Susceptibility weighted imaging in MRI, S.121–136.
22. Eisele, P.; Szabo, K.; Griebel, M.; Rossmanith, C.; Förster, A.; Hennerici, M.; Gass, A. (2012): Reduced diffusion in a subset of acute MS lesions: a serial multiparametric MRI study. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 33 (7), S. 1369–1373.
23. Evangelou, N.; Esiri, M. M.; Smith, S.; Palace, J.; Matthews, P. M. (2000): Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. In: *Ann. Neurol.* 47 (3), S. 391–395.
24. Fazekas, F.; Barkhof, F.; Filippi, M.; Grossman, R. I.; Li, D. K.; McDonald, W. I. et al. (1999): The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. In: *Neurology* 53 (3), S. 448–456.
25. Fazekas F.; Ropele S.; Enzinger C.; Khalil M.; Wallner-Blazek; M. Seifert-Held; T. Storch M.; Archelos JJ ; Fuchs S. (2010): Neue MRT-Techniken zur Bewertung des Therapieeffekts in Studien und in der Praxis? In: *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* (11(4)), S. 50–54.
26. Filippi, M.: Modern Mr Techniques To Monitor The Evolution Of Multiple Sclerosis. In: *Erciyes Med J* 2002 (24), S. 96–106.
27. Filippi, M.; Agosta, F. (2007): Magnetization transfer MRI in multiple sclerosis. In: *J Neuroimaging* 17 Suppl 1, S. 22S–26S.
28. Filippi, M.; Agosta, F. (2009): Magnetic resonance techniques to quantify tissue damage, tissue repair, and functional cortical reorganization in multiple sclerosis. In: *Prog. Brain Res.* 175, S. 465–482.
29. Filippi, M.; Inglesse, M. (2001): Overview of diffusion-weighted magnetic resonance studies in multiple sclerosis. In: *J. Neurol. Sci.* 186 Suppl 1, S. 37–43.
30. Flachenecker, P.; Stuke, K.; Elias, W.; Freidel, M.; Haas, J.; Pitschnau-Michel, D. et al. (2008): Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. In: *Dtsch. Ärztebl Int* 105 (7), S. 113–119.

31. Frohman, E. M.; Filippi, M.; Stuve, O.; Waxman, S. G.; Corboy, J.; Phillips, J. T. et al. (2005): Characterizing the mechanisms of progression in multiple sclerosis: Evidence and new hypotheses for future directions. In: Archives of neurology 62 (9), S. 1345–1356.
32. Frohman, E. M.; Racke, M. K.; Raine, C. S. (2006): Multiple sclerosis - the plaque and its pathogenesis. In: The New England journal of medicine 354 (9), S. 942–955.
33. Gabelic, T.; Ramasamy, D. P.; Weinstock-Guttman, B.; Hagemeyer, J.; Kennedy, C.; Melia, R. et al. (2014): Prevalence of radiologically isolated syndrome and white matter signal abnormalities in healthy relatives of patients with multiple sclerosis. In: AJNR. American journal of neuroradiology 35 (1), S. 106–112.
34. Garaci, F. G.; Marziali, S.; Meschini, A.; Fornari, M.; Rossi, S.; Melis, M. et al. (2012): Brain hemodynamic changes associated with chronic cerebrospinal venous insufficiency are not specific to multiple sclerosis and do not increase its severity. In: Radiology 265 (1), S. 233–239.
35. Ge, Y. (2006): Multiple sclerosis: the role of MR imaging. In: AJNR. American journal of neuroradiology 27 (6), S. 1165–1176.
36. Ge, Y.; Law, M.; Herbert J.; Grossman, R.I. (2005): Prominent perivenular spaces in multiple sclerosis as a sign of perivascular inflammation in primary demyelination. In: AJNR Am J Neuroradiol 26 (9), S. 2316–2319.
37. Ge, Y.; Grossmann, R.I.; E Haake, E.M. (Hg.) (2011): Susceptibility weighed Imaging in Multiple Sclerosis. In: Haacke, E. M.; Reichenbach, J. R.: Susceptibility weighted imaging in MRI, S. 249–263.
38. Ge, Y.; Zohrabian, V.M.; Osa, Etin-O.; Xu, J.; Jaggi, H.; Herbert, J. et al. (2009): Diminished visibility of cerebral venous vasculature in multiple sclerosis by susceptibility-weighted imaging at 3.0 Tesla. In: J Magn Reson Imaging 29 (5), S. 1190–1194.
39. Goldschmidt, T.; Antel, J.; König, F. B.; Brück, W.; Kuhlmann, T. (2009): Remyelination capacity of the MS brain decreases with disease chronicity. In: Neurology 72 (22), S. 1914–1921.
40. Grabner, G.; Dal-Bianco, A.; Schernthaner, M.; Vass, K.; Lassmann, H.; Trattnig, S. (2011): Analysis of multiple sclerosis lesions using a fusion of

- 3.0 T FLAIR and 7.0 T SWI phase: FLAIR SWI. In: Journal of magnetic resonance imaging 33 (3), S. 543–549.
41. Granberg, T.; Martola, J.; Aspelin, P.; Kristoffersen-Wiberg, M.; Fredrikson, S. (2013): Radiologically isolated syndrome: an uncommon finding at a university clinic in a high-prevalence region for multiple sclerosis. In: BMJ Open 2013 Nov 4;3(11): e003531.
42. Grunwald, I.Q.; Kühn, A.L.; Backens, M.; Shariat, K.; Kostopoulos, P.; Papanagiotou, P. (2008): Multiple Sklerose. In: Radiologe 48 (6), S. 544–552.
43. Guo, A. C.; MacFall, J. R.; Provenzale, J. M. (2002): Multiple sclerosis: diffusion tensor MR imaging for evaluation of normal-appearing white matter. In: Radiology 222 (3), S. 729–736.
44. Haacke, E. M. (2006): Susceptibility Weighted Imaging. Opening new doors to Opening new doors to clinical applications of magnetic resonance imaging. 5th Edition.
45. Haacke, E. M.; Garbern, J.; Miao, Y.; Habib, C.; Liu, M. (2010): Iron stores and cerebral veins in MS studied by susceptibility weighted imaging. In: Int Angiol 29 (2), S. 149–157.
46. Haacke, E. M.; Mittal, S.; Wu, Z.; Neelavalli, J.; Cheng, Y. C. (2009a): Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. In: AJNR. American journal of neuroradiology 30 (1), S. 19–30.
47. Haacke, E. M.; Reichenbach, J. R. (2011): Susceptibility weighted imaging in MRI. Basic concepts and clinical applications. Hoboken, N.J: Wiley-Blackwell.
48. Haacke, E. M.; Xu, Y.; Cheng, Yu-Chung N.; Reichenbach, J. R. (2004): Susceptibility weighted imaging (SWI). In: Magn. Reson. Med. 52 (3), S. 612–618.
49. Haacke, E.M; Makki, M.; Ge, Y.; Maheshwari, M.; Sehgal, V.; Hu, J. et al. (2009b): Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. In: J Magn Reson Imaging 29 (3), S. 537–544.
50. Habib, C. A.; Liu, M.; Bawany, N.; Garbern, J.; Krumbain, I.; Mentzel, H.J. et al. (2012): Assessing abnormal iron content in the deep gray matter of

- patients with multiple sclerosis versus healthy controls. In: AJNR Am J Neuroradiol 33 (2), S. 252–258.
51. Hammond, K. E.; Metcalf, M.; Carvajal, L.; Okuda, D. T.; Srinivasan, R.; Vigneron, D. et al. (2008): Quantitative in vivo magnetic resonance imaging of multiple sclerosis at 7 Tesla with sensitivity to iron. In: Ann. Neurol. 64 (6), S. 707–713.
52. Harting, I.; Sellner, J.; Meyding-Lamadé, U.; Sartor, K. (2003): Bildgebung, Diagnosekriterien und Differenzialdiagnose der Multiplen Sklerose.; Multiple sclerosis: imaging, diagnostic criteria and differential diagnosis. In: RöFo 175 (5), S. 613–622.
53. Harzheim, D. (2012): „Die Suszeptibilitätsgewichtete MR-Bildgebung in der Diagnostik der Multiplen Sklerose“. Dissertation.
54. Hauser, S. L.; Oksenberg, JR (2006): The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. In: Neuron 52 (1), S. 61–76.
55. Hochmeister, S.; Grundtner, R.; Bauer, J.; Engelhardt, B.; Lyck, R.; Gordon, G. et al. (2006): Dysferlin is a new marker for leaky brain blood vessels in multiple sclerosis. In: Journal of neuropathology and experimental neurology 65 (9), S. 855–865.
56. Hohlfeld, R.; Toyka, K.V (2011): Multiple Sklerose: Updates zu Pathogenese und Therapie. In: Nervenarzt 82 (8), S. 1026–1035.
57. Holtmannspötter, M. (2005): „Spezifität der anerkannten MRT-Kriterien für Multiple Sklerose bei der Differentialdiagnose. Verbesserung der Differentialdiagnose durch zusätzliche Kriterien“. Dissertation.
58. Hori, M.; Ishigame, K.; Kabasawa, H.; Kumagai, H.; Ikenaga, S.; Shiraga, N. et al. (2010): Precontrast and postcontrast susceptibility-weighted imaging in the assessment of intracranial brain neoplasms at 1.5 T. In: Jpn J Radiol 28 (4), S. 299–304.
59. Iannucci, G.; Tortorella, C.; Rovaris, M.; Sormani, M. P.; Comi, G.; Filippi, M. (2000): Prognostic value of MR and magnetization transfer imaging findings in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis at presentation. In: AJNR Am J Neuroradiol 21 (6), S. 1034–1038.

60. Jackson, J. A.; Leake, D. R.; Schneiders, N. J.; Rolak, L. A.; Kelley, G. R.; Ford, J. J. et al. (1985): Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: results in 32 cases. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 6 (2), S. 171–176.
61. Kalkers, N. F.; Bergers, E.; Castelijns, J. A.; van Walderveen, M. A.; Bot, J. C.; Adèr, H. J. et al. (2001a): Optimizing the association between disability and biological markers in MS. In: *Neurology* 57 (7), S. 1253–1258.
62. Kalkers, N. F.; Bergers, L.; Groot, V. de; Lazeron, R. H.; van Walderveen, M. A.; Uitdehaag, B. M. et al. (2001b): Concurrent validity of the MS Functional Composite using MRI as a biological disease marker. In: *Neurology* 56 (2), S. 215–219.
63. Kantarci, O.; Wingerchuk, D. (2006): Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. In: *Curr. Opin. Neurol.* 19 (3), S. 248–254.
64. Kau, T.; Taschwer, M.; Deutschmann, H.; Schönfelder, M.; Weber, J. R.; Hausegger, K. A. (2013): The "central vein sign": Is there a place for susceptibility weighted imaging in possible multiple sclerosis? In: *Eur Radiol* 23 (7), S. 1956–1962.
65. Kell, D. B. (2009): Iron behaving badly: Inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases. In: *BMC Med Genomics* 2 (1), S. 2.
66. Khalil, M.; Kapeller, P.: Neuroimaging – Möglichkeiten und Grenzen; Multiple Sklerose. In: *neurologisch; Fachmagazin für Neurologie* 2012 (1/12), S. 18–22.
67. Khan, O.; Tselis, A. (2011): Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: Science or science fiction? In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82 (4), S. 355.
68. Kido, D.; Tan, J.; Munson, S.; Oyoyo, U.E; Jacobson, J.P; Haacke (Hg.) (2011): SWI Venography Anatomy of the Cerebrum. In: Haacke, E. M.; Reichenbach, J. R.: *Susceptibility weighted imaging in MRI*, S.139–150.
69. Klotz, L.; Gold, R.; Hemmer, B.; Korn, T.; Zipp, F.; Hohlfeld, R. et al. (2011): Diagnostik der Multiplen Sklerose 2010, Revision der McDonald-Kriterien.; *Diagnosis of multiple sclerosis 2010, revision of the McDonald criteria.* In: *Der Nervenarzt* 82 (10), S. 1302–1309.

70. Kohr, K. (2010): „500 Meter. Trotz Multipler Sklerose um die Welt“. Berlin: Rütten & Loening, S.56.
71. Kutzelnigg, A.; Lucchinetti, C. F.; Stadelmann, Ch; Brück, W.; Rauschka, H.; Bergmann M. et al. (2005): Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. In: *Brain* 128 (Pt 11), S. 2705–2712.
72. Lassmann, H. (2003): Axonal injury in multiple sclerosis. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 74 (6), S. 695–697.
73. Lassmann, H. (2004): Recent neuropathological findings in MS-implications for diagnosis and therapy. In: *Journal of neurology* 251 Suppl 4, S. IV2-5.
74. Lassmann, H. (2008): Models of multiple sclerosis: new insights into pathophysiology and repair. In: *Current opinion in neurology* 21 (3), S. 242–247.
75. Laule, C.; Vavasour, I. M.; Whittall, K. P.; Oger, J.; Paty, D. W.; Li, D. K. B. et al. (2003): Evolution of focal and diffuse magnetisation transfer abnormalities in multiple sclerosis. In: *J. Neurol.* 250 (8), S. 924–931.
76. LeVine, S.M.; Chakrabarty, A. (2004): The Role of Iron in the Pathogenesis of Experimental Allergic Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1012 (1), S. 252–266.
77. Lucchinetti, C.; Bruck, W.; Parisi, J.; Scheithauer, B.; Rodriguez, M.; Lassmann, H. (2000): Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. In: *Ann Neurol* 47 (6), S. 707–717.
78. MacKenzie, G.; Kanodia, A.K; Yeap, P.; Riordan, J.O; Nicholas, R.S; Main, G. (2014): Role of 3D FLAIR in Demonstration of Peripheral Lesions of Brainstem and Cranial Neuropathies. In: *International Neuropsychiatric Disease Journal* Vol.: 2, Issue.: 4 (July-August), 2014, S. 167–174.
79. Marnier, L.; Nyengaard, J.R; Tang, Y.; Pakkenberg, B. (2003): Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age. In: *J. Comp. Neurol.* 462 (2), S. 144–152.
80. Mayer, Ch A.; Pfeilschifter, W.; Lorenz, Matthias W.; Nedelmann, M.; Bechmann, I.; Steinmetz, H.; Ziemann, U. (2011): The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 82 (4), S. 436–440.

81. McAuliffe, W.; Kermode, A. G. (2013): Mystery of chronic cerebrospinal venous insufficiency: Identical venographic and ultrasound findings in patients with MS and controls. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 34 (7), S. 1370–1374.
82. McDonald, W. I.; Compston, A.; Edan, G.; Goodkin, D.; Hartung, H. P.; Lublin, F. D. et al. (2011): Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. In: *Ann Neurol* 50 (1), S. 121–127.
83. Mehta, V.; Pei, W.; Yang, G.; Li, S.; Swamy, E.; Boster, A. et al. (2013): Iron Is a Sensitive Biomarker for Inflammation in Multiple Sclerosis Lesions. In: *PLoS One* 2013;8(3): e57573.
84. Miller, D. H.; Thompson, A. J.; Filippi, M. (2003): Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. In: *Journal of neurology* 250 (12), S. 1407–1419.
85. Miller, D. H.; Weinshenker, B. G.; Filippi, M.; Banwell, B. L.; Cohen, J. A.; Freedman, M. S. et al. (2008): Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. In: *Mult. Scler.* 14 (9), S. 1157–1174.
86. Mitchell, D. G.; Cohen, M. (2004): *MRI principles*. 2. Aufl. Philadelphia, Pa: Saunders.
87. Mittal, S.; Thomas, B.; Wu, Z.; Haacke, E. M. (Hg.) (2011): Novel Approaches to Imaging Brain Tumors. In: Haacke, E. M.; Reichenbach, J. R.: *Susceptibility weighted imaging in MRI*, S.151–170
88. Mittal, S.; Wu, Z.; Neelavalli, J.; Haacke, E. M. (2009): Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 30 (2), S. 232–252.
89. Moll, N. M.; Rietsch, A. M.; Thomas, S.; Ransohoff, A. J.; Lee, Ja.Ch; Fox, R. et al. (2011): Multiple sclerosis normal-appearing white matter: Pathology-imaging correlations. In: *Ann Neurol.* 70 (5), S. 764–773.
90. Morales, Y.; Parisi, J. E.; Lucchinetti, C. F. (2006): The pathology of multiple sclerosis: Evidence for heterogeneity. In: *Adv Neurol* 98, S. 27–45.
91. Neelavalli, J.; Cheng, Y-C N.; Haacke, E. M. (Hg.) (2011): Magnetic susceptibility. In: Haacke, E. M.; Reichenbach, J. R.: *Susceptibility weighted imaging in MRI*, S.17–32.

92. Nikić, I.; Merkler, D.; Sorbara, C.; Brinkoetter, M.; Kreutzfeldt, M.; Bareyre, F. M. et al. (2011): A reversible form of axon damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. In: *Nat. Med.* 17 (4), S. 495–499.
93. Noseworthy, J. H.; Lucchinetti, C.; Rodriguez, M.; Weinshenker, B. G. (2000): Multiple sclerosis. In: *N. Engl. J. Med.* 343 (13), S. 938–952.
94. Okuda, D. T.; Mowry, E. M.; Beheshtian, A.; Waubant, E.; Baranzini, S. E.; Goodin, D. S. et al. (2009): Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. In: *Neurology* 72 (9), S. 800–805.
95. Peters, S. (2014): Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung in der Neuroradiologie. In: *Radiologie update* 14 (01), S. 15–29.
96. Peterson, J. W.; Bö, L.; Mörk, S.; Chang, A.; Trapp, B. D. (2001): Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. In: *Annals of neurology* 50 (3), S. 389–400.
97. Platten, M.; Lanz, T.; Bendszus, M.; Diem, R. (2013): Klinisch isoliertes Syndrom. In: *Nervenarzt* 84 (10), S. 1247–1259.
98. Plumb, J.; McQuaid, S.; Mirakhur, M.; Kirk, J. (2002): Abnormal endothelial tight junctions in active lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. In: *Brain Pathol.* 12 (2), S. 154–169.
99. Polman, C. H.; Reingold, S. C.; Banwell, B.; Clanet, M.; Cohen, J. A.; Filippi, M. et al. (2011): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. In: *Annals of neurology* 69 (2), S. 292–302.
100. Polman, Ch H.; Reingold, S. C.; Edan, G.; Filippi, M.; Hartung, H.-P.; Kappos, L. et al. (2005): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. In: *Ann Neurol.* 58 (6), S. 840–846.
101. Pretorius, P. M.; Quaghebeur, G. (2003): The role of MRI in the diagnosis of MS. In: *Clin Radiol* 58 (6), S. 434–448.
102. Putnam, T. J. (1933): The Pathogenesis of Multiple Sclerosis: A Possible Vascular Factor. In: *N Engl J Med* 209 (16), S. 786–790.
103. Radak, D.; Kolar, J.; Antonic, Z.; Sagic, D.; Tanaskovic, S.; Babic, S.; Ilijevski, N. (2011): Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple

- sclerosis: fact or fiction!? In: Cardiovascular and interventional radiology 34 (5), S. 1115–6.
104. Radak, D.; Kolar, J.; Tanaskovic, S.; Sagic, D.; Antonic, Z.; Mitrasinovic, A. et al. (2012): Morphological and haemodynamic abnormalities in the jugular veins of patients with multiple sclerosis. In: Phlebology 27 (4), S. 168–172.
105. Rauscher, A.; Sedlacik, J.; Barth, M.; Mentzel, H.-J; Reichenbach, J. R. (2005): Magnetic susceptibility-weighted MR phase imaging of the human brain. In: AJNR Am J Neuroradiol 26 (4), S. 736–742.
106. Rauscher, A.; Sedlacik, J.; Deistung, A.; Mentzel, H.-J; Reichenbach, J. R. (2006): Susceptibility weighted imaging: data acquisition, image reconstruction and clinical applications. In: Z Med Phys 16 (4), S. 240–250.
107. Reekers, J. A. (2012): CCSVI and MS: a never-ending story. In: Eur J Vasc Endovasc Surg 43 (1), S. 127–128.
108. Reekers, J. A.; Lee, M.J.; Belli, A. M.; Barkhof, F. (2011): Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe Commentary on the Treatment of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency. In: Cardiovasc Intervent Radiol 34 (1), S. 1–2.
109. Reichenbach, J. R.; Haacke, E. M. (2001): High-resolution BOLD venographic imaging: a window into brain function. In: NMR Biomed. 14 (7-8), S. 453–467.
110. Rosati, G. (2001): The prevalence of multiple sclerosis in the world: An update. In: Neurological sciences 22 (2), S. 117–139.
111. Rovira, A.; Auger, C.; Alonso, J. (2013): Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. In: Ther Adv Neurol Disord 6 (5), S. 298–310.
112. Rovira, A.; León, A. (2008): MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. In: European journal of radiology 67 (3), S. 409–414.
113. Sadovnick, A. D. (2009): European Charcot Foundation Lecture: The natural history of multiple sclerosis and gender. In: Journal of the neurological sciences 286 (1–2), S. 1–5.

114. Sahraian, M. A.; Radue, E-W; Haller, S.; Kappos, L. (2010): Black holes in multiple sclerosis: Definition, evolution, and clinical correlations. In: *Acta Neurol. Scand.* 122 (1), S. 1–8.
115. Sailer, M. (2006): DMSG - Multiple Sklerose News: Zeitschrift aktiv - „Der Blick in den Kopf: Was kann MRT heute, was morgen?“ DMSG Bundesverband.
116. Sayre, L. M.; Moreira, P. I.; Smith, M. A.; Perry, G. (2005): Metal ions and oxidative protein modification in neurological disease. In: *Ann. Ist. Super. Sanita* 41 (2), S. 143–164.
117. Schmidt, R.M; Hoffmann, F. (Hg.) (2012): Multiple Sklerose. 5. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.
118. Seewann, A.; Vrenken, H.; Kooi, E.-J; van der Valk, P.; Knol, D. L.; Polman, Ch H. et al. (2011): Imaging the tip of the iceberg: Visualization of cortical lesions in multiple sclerosis. In: *Mult. Scler.* 17 (10), S. 1202–1210.
119. Sehgal, V.; Delproposto, Z.; Haddar, D.; Haacke, E. M.; Sloan, A. E.; Zamorano, L. J. et al. (2006): Susceptibility-weighted imaging to visualize blood products and improve tumor contrast in the study of brain masses. In: *J Magn Reson Imaging* 24 (1), S. 41–51.
120. Sheldon, J.; Siddharthan, R.; Tobias, J.; Sheremata, W. A.; Soila, K.; Viamonte, M. (1985): MR imaging of multiple sclerosis: comparison with clinical and CT examinations in 74 patients. In: *AJR Am J Roentgenol* 145 (5), S. 957–964.
121. Singh, A. V.; Zamboni, P. (2009): Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. In: *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 29 (12), S. 1867–1878.
122. Sinnecker, S. et al: Multiple Sclerosis Lesions and Irreversible Brain Tissue Damage Sinnecker T, Mittelstaedt P, Dörr J, et al. *Arch Neurol.* 2012; 69 (6): S.739–745. Published online June 1, 2012.
123. Smith, M. E.; La Stone; Albert, P. S.; Frank, J. A.; Martin, R.; Armstrong, M. et al. (1993): Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentetate dimeglumine-enhancing magnetic resonance imaging lesions. In: *Annals of neurology* 33 (5), S. 480–489.

124. Sospedra, M.; Martin, R. (2005): Immunology of multiple sclerosis. In: Annual review of immunology 23, S. 683–747.
125. Stankiewicz, J. M.; Neema, M.; Ceccarelli, A. (2014): Iron and multiple sclerosis. In: Neurobiol. Aging 2014 35 Suppl 2, S. 51–8.
126. Stankiewicz, J.; Panter, S. S.; Neema, M.; Arora, A.; Batt, C. E.; Bakshi, R. (2007): Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications. In: Neurotherapeutics 4 (3), S. 371–386.
127. Steinman, L.; Zamvil, S. (2003): Transcriptional analysis of targets in multiple sclerosis. In: Nature reviews. Immunology 3 (6), S. 483–492.
128. Stephenson, E.; Nathoo, N.; Mahjoub, Y.; Dunn, J. F.; Yong, V. W. (2014): Iron in multiple sclerosis: Roles in neurodegeneration and repair. In: Nat Rev Neurol 10 (8), S. 459–468.
129. Tajouri, L.; Fernandez, F.; Griffiths, L. R. (2007): Gene expression studies in multiple sclerosis. In: Current genomics 8 (3), S. 181–189.
130. Tan, I. L.; van Schijndel, R. A.; Pouwels, P. J.; van Walderveen, M. A.; Reichenbach, JR; Manoliu, R. A.; Barkhof, F. (2000): MR venography of multiple sclerosis. In: AJNR. American journal of neuroradiology 21 (6), S. 1039–1042.
131. Thomsen, H. S.; Morcos, S. K.; Almén, T.; Bellin, M.F; Bertolotto, M.; Bongartz, G. et al. (2013): Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. In: Eur Radiol 23 (2), S. 307–318.
132. Tong, K.; Holshouser, B.; Wu, Z.; Haacke, E. M. (Hg.) (2011): Traumatic Brain Injury. In: Haacke, E. M.; Reichenbach, J. R.: Susceptibility weighted imaging in MRI, S. 171–190.
133. Traboulsee, A. L.; Li, David K. B. (2006): The role of MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. In: Adv Neurol 98, S. 125–146.
134. Tremlett, H.; Devonshire, V. (2006): Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? In: Neurology 67 (6), S. 954–959.
135. Tremlett, H.; Zhao, Y.; Devonshire, V. (2009): Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. In: J. Neurol. 256 (3), S. 374.

136. Walsh, Andrew J.; Lebel, R. Marc; Eissa, Amir; Blevins, Gregg; Catz, Ingrid; Lu, Jian-Qiang et al. (2013): Multiple Sclerosis: Validation of MR Imaging for Quantification and Detection of Iron. In: *Radiology* 267 (2), S. 531–542.
137. Waschbisch, A.; Sammet, L.; Schröder, S.; Lee, D.-H; Barrantes-Freer, A.; Stadelmann, C.; Linker, R. A. (2014): Analysis of CD4 + CD8 + double-positive T cells in blood, cerebrospinal fluid and multiple sclerosis lesions. In: *Clin Exp Immunol* 177 (2), S. 404–411.
138. Wattjes, M.P.; Doepp, F.; Bendszus, M.; Fiehler, J. (2011a): "Chronische zerebrospinale venöse Insuffizienz" bei Multipler Sklerose - Ist die Multiple Sklerose eine Erkrankung des zerebrospinalen venösen Abflusssystems? In: *Rofo* 183 (6), S. 523–530.
139. Wattjes, M.P.; van Oosten, B.W; Graaf, W. L.; Seewann, A.; Bot, J. C. J.; van den Berg, R. et al. (2011b): No association of abnormal cranial venous drainage with multiple sclerosis: a Magnetic resonance venography and flow-quantification study. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 82 (4), S. 429–435.
140. Weinshenker, B. G.; Bass, B.; Rice, G. P.; Noseworthy, J.; Carriere, W.; Baskerville, J.; Ebers, G. C. (1989): The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. In: *Brain* 112 (Pt 1), S. 133–146.
141. Welvaert, M.; Rosseel, Y. (2013): On the definition of signal-to-noise ratio and contrast-to-noise ratio for fMRI data. In: *PLoS ONE* 8 (11), S. e77089.
142. Wiendl, H.; Kieseier, B. C. (2010): Multiple Sklerose. Klinik, Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer. S. 15–17
143. Wu, Z.; Mittal, S.; Kish, K.; Yu, Y.; Hu, J.; Haacke, E. M. (2009): Identification of calcification with MRI using susceptibility-weighted imaging: A case study. In: *J Magn Reson Imaging* 29 (1), S. 177–182.
144. Wycliffe, N.; Wang, G.; Ida, M.; Wu, Z.; Haacke, E. M. (Hg.) (2011): Imaging Ischemic Stroke and Hemorrhage with SWI. In: Haacke, E. M.; Reichenbach, J. R.: *Susceptibility weighted imaging in MRI*, S. 215–234.
145. Zamboni, P.; Galeotti, R. (2010): The chronic cerebrospinal venous insufficiency syndrome. In: *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine* 25 (6), S. 269–279.

146. Zamboni, P.; Lanzara, S.; Mascoli, F.; Caggiati, A.; Liboni, A. (2008): Inflammation in venous disease. In: *International angiology* 27 (5), S. 361–369.
147. Zamboni, P.; Menegatti, E.; Bartolomei, I.; Galeotti, R.; Malagoni, A. M.; Tacconi, G.; Salvi, F. (2007): Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis. In: *Curr Neurovasc Res* 4 (4), S. 252–258.
148. Zamboni, P.; Menegatti, E.; Weinstock-Guttman, B.; Schirda, C.; Cox, J. L.; Am Malagoni et al. (2009): The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics. In: *Functional neurology* 24 (3), S. 133–138.
149. Zhang, Y.; Moore, G. R. W.; Laule, C.; Bjarnason, T. A.; Kozlowski, P.; Traboulsee, A.; Li, D. K. B. (2013): Pathological correlates of magnetic resonance imaging texture heterogeneity in multiple sclerosis. In: *Ann. Neurol.* 74 (1), S. 91–99.
150. Zivadinov, R.; Galeotti, R.; Hojnacki, D.; Menegatti, E.; Dwyer, M. G.; Schirda, C. et al. (2011a): Value of MR venography for detection of internal jugular vein anomalies in multiple sclerosis: a pilot longitudinal study. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 32 (5), S. 938–946.
151. Zivadinov, R.; Marr, K.; Cutter, G.; Ramanathan, M.; Benedict, R. H. B.; Kennedy, C. et al. (2011b): Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. In: *Neurology* 77 (2), S. 138–144.
152. Zivadinov, R.; Ramanathan, M.; Dolic, K.; Marr, K.; Karmon, Y.; Siddiqui, A. H. et al. (2011c): Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: Diagnostic, pathogenetic, clinical and treatment perspectives. In: *Expert review of neurotherapeutics* 11 (9), S. 1277–1294.
153. Zivadinov, R.; Ramanathan, M.; Dwyer, M. G.; Marr, K.; Benedict, R. H.; Weinstock-Guttman, B. (2011d): Comment on "no evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset". In: *Annals of neurology* 69 (6), S. 1062–3.
154. Zivadinov, R.; Salvi, F.; Weinstock-Guttman, B. (2012): Regarding CCSVI and MS: a never-ending story or a new chapter? In: *Eur J Vasc Endovasc Surg* 43 (1), S. 129–130.

155. Zwischenberger, B. A.; Beasley, M.M; Davenport, D. L.; Xenos, E. S. (2013):
Meta-analysis of the correlation between chronic cerebrospinal venous
insufficiency and multiple sclerosis. In: Vasc Endovascular Surg 47 (8),
S. 620–624.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt und zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. med. Karl-Titus Hoffmann danke ich für die Vergabe des Promotionsthemas und die ausgezeichnete fachliche Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Jens-Peter Schneider für seine hervorragende Betreuung, die sowohl in zahlreichen Gesprächen und Hinweisen als auch in der neuroradiologischen Expertise bei der Auswertung der MRT-Bilder ihren Ausdruck fand. Für seine Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und die Durchführung der MRT-Untersuchungen sowie für die Überlassung des Bildmaterials bin ich sehr dankbar.

Darüber hinaus danke ich Frau Dr. Beatrice Herzog für ihre fachliche Unterstützung und Beratung bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie für die Unterstützung und Geduld bedanken.