

**Aus dem Institut für klinische Radiologie – Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR**

**MR-tomographische Evaluation hämo- und
hydrodynamischer Parameter
bei Patienten mit Multipler Sklerose**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Barbara Fisch
aus München**

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Martin Kerschensteiner
	Priv. Doz. Dr. Gernot Schulte-Altedorneburg
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. med. Inga Katharina Koerte
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	11.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung.....	8
1.1 Multiple Sklerose.....	8
1.1.1 Epidemiologie	8
1.1.2 Ätiologie	9
1.1.3 Symptomatik	10
1.1.4 Verlaufsformen.....	11
1.1.5 Expanded Disability Status Scale (EDSS)	13
1.2 Diagnosestellung	15
1.3 Therapie.....	17
1.3.1 Therapie bei einem klinischen Schub.....	17
1.3.2 Langzeittherapie	17
1.4 Magnetresonanztomographie	19
1.4.1 Physikalische Grundlagen.....	19
1.4.2 Bilderzeugung	20
1.4.3 Bildrekonstruktion	22
1.4.4 Einsatz von Kontrastmittel.....	24
1.4.5 Pulssequenzen	25
1.4.6 MR-basierte Bestimmung des intrakraniellen Drucks (MRIcp).....	30
1.5 Hämo- und hydrodynamische Charakteristika bei MS	34
1.5.1 Cerebrovenöser Abstrom	34
1.5.2 Liquorfluss und intrakranieller Druck.....	35
1.6 Fragestellung in dieser Arbeit	37
2 Methoden	38
2.1 Patienten und Probanden	38
2.1.1 Patienten.....	38
2.1.2 Probanden	38
2.2 Erhebung der klinischen Daten	39
2.2.1 MS-Typ	39
2.2.2 Dauer der MS-Erkrankung	39
2.2.3 EDSS	39
2.2.4 Medikamentöse Therapie.....	39

2.2.5	Zeit seit dem letzten Schub	39
2.3	Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie	40
2.3.1	Vorbereitende Maßnahmen zur Untersuchung	40
2.3.2	Untersuchungsprotokoll	42
2.3.3	Pulssequenzen	45
2.4	Analyse der MRT-Daten.....	49
2.4.1	Auswertung der morphologischen Sequenzen.....	49
2.4.2	Auswertung der Phasenkontrastsequenz.....	51
2.5	Statistik	56
3	Ergebnisse.....	58
3.1	Klinische Ergebnisse.....	58
3.1.1	Zusammensetzung des Patientenkollektives	58
3.1.2	Klinische Patientendaten.....	59
3.1.3	Zusammensetzung des Probandenkollektives	62
3.2	Morphologie	62
3.2.1	Atrophie des Gehirnparenchyms.....	62
3.2.2	Läsionen im Marklager	64
3.3	Qualitative visuelle Auswertung des sekundärvenösen Flusses	68
3.4	Quantitative Auswertung der Flussparameter	71
3.4.1	Totaler cerebraler Fluss (TCBF)	71
3.4.2	Sekundärvenöser Abstrom (SVF)	73
3.4.3	Jugularvenöser Abstrom (JVF)	74
3.4.4	Flussparameter im Überblick	75
3.4.5	MRlcp (MR-based intracranial pressure)	78
4	Diskussion.....	81
4.1	Klinische Ergebnisse.....	81
4.2	Morphologie	82
4.2.1	Atrophie des Gehirnparenchyms.....	82
4.2.2	Läsionen im Marklager	82
4.3	Qualitative visuelle Auswertung des sekundärvenösen Flusses	83
4.4	Quantitative Auswertung der Flussparameter	83
4.4.1	TCBF.....	83
4.4.2	Cerebrovenöser Abstrom	84
4.4.3	Cerebrovenöser Abstrom bei Kindern	94
4.4.4	Cerebrovenöser Abstrom und klinische Faktoren	94
4.5	MRlcp.....	96
5	Limitationen.....	99
6	Ausblick.....	100

6.1	Standardisierung der Untersuchungsmethoden.....	100
6.2	Parallele Bestimmung von Entzündungsparametern	100
6.3	Volumetrie zur Bestimmung des Atrophiegrades	100
6.4	Untersuchung von klinischen Faktoren an einem großen MS- Patientenkollektiv	101
6.5	Untersuchung des cerebrovenösen Abstroms und des ICP an Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen	101
7	Zusammenfassung	102
	Quellenangaben	105
	Abbildungsverzeichnis	113
	Tabellenverzeichnis	115
	Danksagung.....	116
	Eidesstattliche Versicherung.....	117

Abkürzungsverzeichnis

CCSVI	chronische cerebrospinale venöse Insuffizienz
CIS	clinically isolated syndrome = klinisch isoliertes Syndrom
CSF	cerebrospinal fluid
CT	Computertomographie
DCV	tiefe Zervikalvene
DNA	Deoxyribonucleic acid
EDSS	expanded disability status scale
EKG	Elektrokardiogramm/ -graphie
EV	Vena epiduralis
FA	flip angle
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
FoV	field of view = Sichtfeld
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HF-	Hochfrequenz-
ICP	intracranial pressure
ICVC	intracranial volume change
IJV	Vena jugularis interna
IJVs	Vv. jugulares internae
IVIG	intravenöse Immunglobuline
JVF	jugularvenöser Abstrom als prozentualer Anteil am TCBF
LDCV	linke DCV
LEV	linke V. epiduralis
LIJV	linke IJV
LVV	linke V. vertebralis
MP-RAGE	magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MRlcp	MR based intracranial pressure
MRT	Magnetresonanztomographie
MRV	Magnetresonanzvenographie

MS	Multiple Sklerose
NMO	Neuromyelitis optica
PAT	parallel acquisition technique
PG	pressure gradient
PK-MRT	Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie
PPMS	primary progressive multiple sclerosis
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
RDCV	rechte DCV
RDS	radiologisch disseminierte Syndrom
REV	rechte V. epiduralis
RIJV	rechte IJV
RIS	radiologisch isoliertes Syndrom
ROI	Region of interest
RRMS	relapsing remitting multiple sclerosis
RVV	rechte V. vertebralis
SEP	somatosensibel evoziertes Potential
SPMS	secondary progressive multiple sclerosis
SVF	sekundärvenöser Abstrom als prozentualer Anteil am TCBF
TA	Akquisitionszeit
TCBF	totaler cerebraler Blutfluss
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
UMVOF	unmeasured venous outflow
VEGF	vascular endothelial growth factor
VENC	velocity encoding
Voxel	volumetric pixel
VV	Vena vertebralis
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS), auch als Encephalomyelitis disseminata (ED) bezeichnet, ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). An verschiedenen Stellen im ZNS treten entzündliche Veränderungen auf, deren Ätiologie letztendlich nicht vollständig geklärt ist. Nach bisherigem Stand der Forschung werden bei der MS die von Oligodendrozyten gebildeten Myelinscheiden der Axone zerstört. Überwiegend finden sich die unterschiedlich großen, multiplen Entmarkungsherde, MS-Plaques genannt, in der weißen Substanz des Großhirns, des Kleinhirns, des Rückenmarks und am Sehnerv; aber auch in der grauen Substanz wurden in den letzten Jahren zunehmend Veränderungen beschrieben (Gilmore, Donaldson et al. 2009; Geurts, Calabrese et al. 2012). Meist sind Läsionen periventrikulär oder in unmittelbarer Nähe von Venen lokalisiert, was für eine zentrale Rolle des vaskulären Systems im Krankheitsgeschehen spricht (Adams 1988; Ge, Law et al. 2005; Ge, Zohrabian et al. 2008). Durch die Entmarkungsvorgänge entstehen Läsionen, die durch kompensatorisches Wachstum von Gliazellen sklerosieren. Die Funktion des Gewebes wird an dieser Stelle beeinträchtigt.

1.1.1 Epidemiologie

Die Erkrankung beginnt weltweit im Durchschnitt mit 29,2 Jahren ($Q_{.25}$: 25,3; $Q_{.75}$: 31,8). Das Verhältnis erkrankter Frauen zu erkrankten Männern beträgt etwa 2:1 (Dua and Rompani 2008). Epidemiologisch fällt auf, dass in Europa und Nordamerika ein deutlich höherer Bevölkerungsanteil betroffen ist als in Asien, Afrika oder Südamerika (Limmroth and Sindern 2004). Kaukasier haben ein höheres Risiko als Menschen mit anderer ethnischer Zugehörigkeit (Schmidt and Hoffmann 2006; Raine, McFarland et al. 2008). In Abbildung 1.1 aus dem Atlas Multiple Sclerosis (Dua and Rompani 2008) ist dieses Nord-Süd-Gefälle graphisch dargestellt. In Deutschland wurden im Jahr 2000 122 000

MS-Patienten erfasst. Die Prävalenz in Deutschland beträgt ca. 150 pro 100 000 Einwohner (Hein and Hopfenmüller 2000). Weltweit gesehen liegt die durchschnittliche Prävalenz bei 30 pro 100 000 Einwohner (Dua and Rompani 2008).

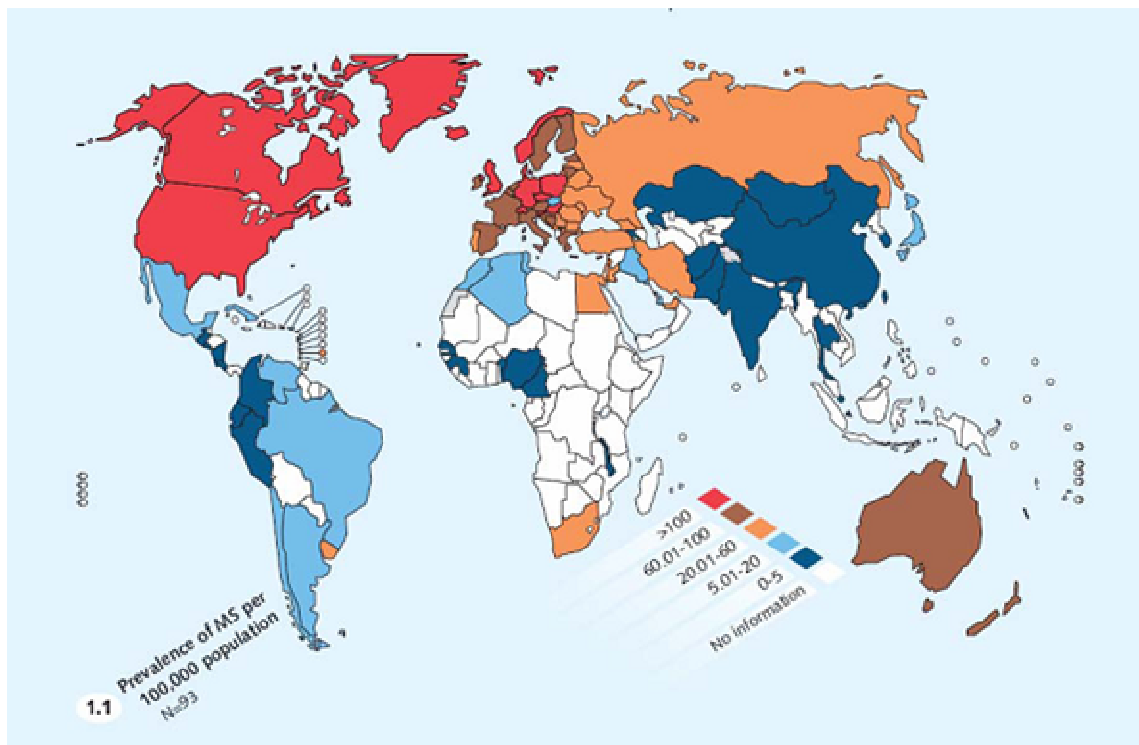


Abbildung 1.1 Prävalenz der MS weltweit pro 100 000 Einwohner aus (Dua and Rompani 2008)

1.1.2 Ätiologie

Nach derzeitigem Stand der Forschung handelt es sich bei der MS um eine T-Zell vermittelte Autoimmunerkrankung, von der Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer. Als mögliche Ursachen werden mehrere Theorien in Betracht gezogen. Ein Fokus richtet sich auf genetische Faktoren wie Variationen des HLA-Systems. Im Versuch mit transgenen Mäusen konnten Madsen et al. die Beteiligung eines bei MS-Patienten oft vorhandenen HLA Klasse II Gens (DRA*0101/DRB1*1501), eines T-Zell-Rezeptors und eines CD4-Rezeptors an Entzündungs- und Demyelinisierungsvorgängen im ZNS nachweisen (Madsen, Andersson et al. 1999). Für eine genetische Komponente spricht auch, dass das Risiko für Verwandte von MS-Patienten ebenfalls an einer MS zu erkranken erhöht ist (Sadovnick, Yee et al. 1998; Berlit 1999;

Herrera, Ramagopalan et al. 2007; Gourraud, McElroy et al. 2011). Die unter 1.1.1 geschilderte Besonderheit der geographischen Verteilung der Prävalenz könnte ebenfalls auf die Verbreitung bestimmter Gene zurückzuführen sein. Allerdings zeigen Migrationsstudien, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Nachkommen von Personen, die aus Ländern mit geringer Prävalenz in ein Land mit höherer Prävalenz einwandern, zunimmt. Ebenso sinkt für Nachkommen von Einwanderern aus Ländern mit hoher Prävalenz in ein Land mit niedriger Prävalenz die Erkrankungswahrscheinlichkeit (Gale and Martyn 1995). Es ist also anzunehmen, dass neben der genetischen Komponente noch weitere Faktoren eine Rolle spielen. Verschiedene Umwelteinflüsse, wie beispielsweise eine zurückliegende Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (Gale and Martyn 1995; Ascherio and Munger 2007a) werden diskutiert. Auch wurde diskutiert, ob Infektionen mit dem Masern-, Röteln- oder Varizellen-Virus in der Kindheit möglicherweise eine übermäßige T-Zellaktivierung in Gang setzen (Delank and Gehlen 2006). Ein weiterer möglicher Risikofaktor ist ein verminderter Vitamin D-Spiegel, der in Regionen mit einer niedrigen Sonnenlichtexposition vorkommt (Sellner, Kraus et al. 2011). Das Rauchen scheint einen weiteren relevanten Risikofaktor darzustellen (Ascherio and Munger 2007b).

1.1.3 Symptomatik

Meist beginnt die Erkrankung mit einem klinischen Schub, der je nach Lokalisation des Entzündungsherdes unterschiedliche Symptome mit sich bringt. Tabelle 1.1 zeigt die häufigsten Leitsymptome, die zu Beginn der Krankheit und in ihrem Verlauf auftreten.

Leitsymptom	Initial	Im Verlauf
Sehstörungen	~ 50%	~ 100%
Paresen	~ 45%	~ 90%
Sensibilitätsstörungen	~ 40%	~ 85%
Zerebelläre Symptome	~ 20%	~ 80%
Blasen- /Mastdarmstörungen	~ 10%	~ 65%
Neuropsychologische Defizite	~ 5%	~ 40%

Tabelle 1.1 Häufigkeit der Leitsymptome nach Poser (modifiziert n. (Berrouschoot 2009))

Sehstörungen, Sehunschärfe oder Augenschmerzen sind häufig erste Symptome und Folge einer Entzündung des Sehnerven (Retrobulbärneuritis). Bei Entzündungsvorgängen an motorischen Bahnen kommt es zu Paresen der Extremitäten. Sind sensorische Bahnen des ZNS betroffen, können Sensibilitätsstörungen wie Parästhesien, Taubheitsgefühle oder Schmerzen, häufig an Händen und Beinen, entstehen. Entzündungsvorgänge im Kleinhirn oder Hirnstamm führen zu Ataxie, Dysarthrie, Dysphagie, Diplopie und Nystagmen. Die Charcot-Trias aus Intentionstremor, Nystagmus und skandierender Sprache, benannt nach dem französischen Neurologen Jean-Martin Charcot (1825-1893), galt bis ins 20. Jahrhundert als MS-spezifisches Diagnosekriterium. Da dieser Symptomkomplex jedoch auch bei anderen Krankheitsvorgängen im Kleinhirn auftritt, stützt sich die Diagnostik heute auf andere Kriterien. Bei Schädigung des vegetativen Nervensystems können Blasen- und Darmfunktionsstörungen, sowie sexuelle Funktionsstörungen auftreten. Häufig kommt es bei MS-Patienten zu körperlichen und geistigen Erschöpfungszuständen, Fatigue genannt. Diese verstärkte Ermüdbarkeit nimmt im Tagesverlauf zu.

Bei fortschreitender Krankheit atrophiert das Gehirn. Es kann zu psychoorganischen Veränderungen, u.a. im Sinne von Depressionen und kognitiven Einschränkungen kommen (Mattle and Mumenthaler 2011). Nur in seltenen Fällen tritt im Spätstadium der Krankheit eine Demenz auf (Calabrese and Penner 2007).

Bedingt durch das Ausmaß der Läsionen und die Lokalisation der Schädigung gibt es unterschiedliche Schweregrade und Symptomkomplexe.

1.1.4 Verlaufsformen

Die Erkrankung verläuft meist in klinischen Schüben. Als Schub wird das Auftreten der Symptome über mindestens 24 Stunden definiert. Um Schübe gegeneinander abzugrenzen, müssen zwischen Beginn des ersten und Beginn des zweiten Ereignisses mindestens 30 Tage liegen (Schumacher, Beebe et al. 1965). In frühen Stadien können sich die Symptome wieder vollständig zurückbilden. Bei Erhöhung der Körpertemperatur durch Fieber oder ein heißes Bad kommt es oft zur Verstärkung der Symptome. Dies wird als Uhthoff-Phänomen bezeichnet. Man nimmt an, dass die Temperaturerhöhung die

unzureichende Leitfähigkeit der demyelinisierten Axone noch weiter beeinträchtigt (Guthrie and Nelson 1995). Ein solches Ereignis muss von einem erneuten Schub abgegrenzt werden. Ist der Patient von einem einmaligen Symptomereignis betroffen, das mindestens 24 Stunden anhält, so spricht man von einem clinically isolated syndrome (CIS) (National Multiple Sclerosis Society). Hieraus kann sich im weiteren Verlauf eine manifeste MS entwickeln.

Der zeitliche Verlauf der Erkrankung lässt sich in drei Gruppen einteilen, die sich, wie in Abbildung 1.2 dargestellt, in Schubhäufigkeit, Remission und Fortschritt der Symptomatik unterscheiden.

1.1.4.1 Schubförmig-remittierende MS

Die schubförmig-remittierende MS (relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS)) ist die häufigste MS-Form. Es handelt sich hier um wiederkehrende Schübe, deren Symptome sich entweder teilweise oder komplett zurückbilden. Zwischen den Schüben weist der Patient anfangs nur wenige oder keine Symptome auf. Im Verlauf können aber auch zwischen den Schüben Defizite zurückbleiben. Bei mehr als der Hälfte aller RRMS-Patienten geht diese Form nach 10 bis 15 Jahren in eine sekundär fortschreitende MS über (Lucchinetti and Hohlfeld 2009).

1.1.4.2 Sekundär fortschreitende MS

Typisch bei der sekundär fortschreitenden MS (secondary progressive multiple sclerosis (SPMS)) ist die fortschreitende Zunahme der Symptomatik. Auch zwischen den Schüben verstärken sich die Symptome. Im Verlauf entwickelt sich die Erkrankung kontinuierlich auch ohne Schübe weiter (Lin 2010).

1.1.4.3 Primär fortschreitende MS

Die primär fortschreitende MS (primary progressive multiple sclerosis (PPMS)) tritt häufig bei Patienten ab dem 40. Lebensjahr auf. Der kontinuierliche Fortschritt geht meist ohne Schübe vonstatten. Diese Form hat die ungünstigste Prognose.

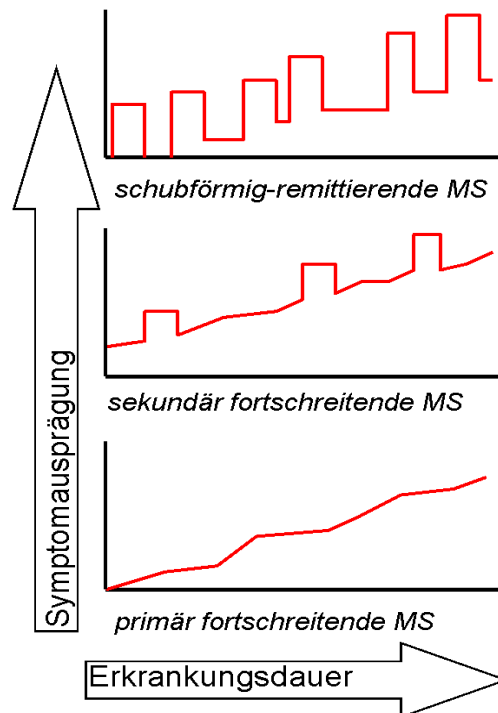


Abbildung 1.2 Verlaufsformen der MS

1.1.5 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Um die Veränderung der Symptomatik während und zwischen den Schüben zu quantifizieren, wurde eine standardisierte Bewertungsskala der Symptome entwickelt. Der Grad der Behinderung wird anhand des **Expanded Disability Status Scale (EDSS)** nach Kurtzke quantifiziert (Kurtzke 1983). Der EDSS ist das am häufigsten angewandte Maß für die Beeinträchtigung bei MS (Amato and Ponziani 1999).

Die neurologische Untersuchung überprüft acht Funktionssysteme: Pyramidenbahnen, Hirnstamm, zerebrale Funktionen, Kleinhirn, Sensibilität, Blase und Darm, Sehen und andere, den vorgenannten nicht zuordenbare Bereiche. Diese Skala reicht von 0 bis 10, wobei 0 eine unauffällige neurologische Untersuchung beschreibt, 10 bedeutet Tod infolge von MS. Tabelle 1.2 erläutert den dem jeweiligen EDSS-Grad zugrunde liegenden Untersuchungsbefund.

Grad	Beschreibung
0,0	normaler neurologischer Untersuchungsbefund
1,0	keine Behinderung, geringfügige Störung in einem funktionellen System
1,5	keine Behinderung, geringfügige Störung in mehr als einem funktionellen System
2,0	leichte Behinderung in einem funktionellen System
2,5	leichte Behinderung in mehr als einem funktionellen System
3,0	mäßiggradige Behinderung in einem funktionellen System oder leichte Behinderung in drei oder vier funktionellen Systemen, aber vollständig gehfähig
3,5	mäßiggradige Behinderung in zwei funktionellen Systemen oder mäßiggradige Behinderung in einem funktionellen System und leichte Behinderung in einem oder zwei funktionellen Systemen oder leichte Behinderung in fünf funktionellen Systemen, aber vollständig gehfähig
4,0	gehfähig ohne Hilfe und Ruhepause mindestens 500 m am Tag; während 12 Stunden aktiv trotz relativ schwerer Behinderung
4,5	gehfähig ohne Hilfe und Ruhepause mind. 300 m; ganztägig arbeitsfähig, aber mit gewissen Einschränkungen wegen relativ schwerer Behinderung
5,0	gehfähig ohne Hilfe und Ruhepause für etwa 200 m; Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivitäten zu beeinträchtigen
5,5	gehfähig ohne Hilfe und Ruhepause für etwa 100 m; Behinderung schwer genug um normale tägliche Aktivität zu verhindern
6,0	mit einseitiger oder zeitweiliger Unterstützung (Gehhilfe) ohne Ruhepause gehfähig für etwa 100 m
6,5	mit dauernder, beidseitiger Unterstützung (Gehhilfe) ohne Ruhepause gehfähig für etwa 20 m
7,0	nicht fähig, selbst mit Hilfe, mehr als 5 m zu gehen; weitgehend rollstuhlbedürftig, der aber ohne Hilfe benutzt werden kann, Transfer selbständig möglich
7,5	unfähig, mehr als ein paar Schritte zu gehen; rollstuhlbedürftig, der mit Hilfe benutzt wird, evtl. E-Rollstuhl, benötigt Hilfe beim Transfer
8,0	weitgehend auf das Bett beschränkt, kann aber auch noch im Rollstuhl sitzen; pflegt sich weitgehend selbständig mit meist gutem Gebrauch der Arme
8,5	auch während des Tages weitgehend bettlägerig; teilweise selbständige Pflege mit teilweisem Gebrauch der Arme
9,0	hilflose Bettlägerigkeit, Nahrungsaufnahme und Verständigungsvermögen erhalten
9,5	völlige Hilflosigkeit mit gestörter Nahrungsaufnahme (Schluckstörungen) und Verständigung
10,0	Tod durch MS

Tabelle 1.2 Expanded Disability Status Scale (EDSS) (modifiziert nach (Kurtzke 1983; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft 2012))

1.2 Diagnosestellung

Bereits aus dem 19. Jahrhundert finden sich detaillierte Berichte über Patienten, deren Symptomatik auf eine MS-Erkrankung schließen lässt (Firth 1941). Als Korrelat zu den klinischen Symptomen beschrieb Jean-Martin Charcot 1868 erstmals die charakteristische Verteilung der multiplen, sklerosierten Plaques in Ventrikelnähe und die Degeneration der axonalen Myelinscheiden als anatomisch pathologischen Befund (Pearce 2005; Murray 2009).

Für die Diagnostik am lebenden Patienten war man zu dieser Zeit ausschließlich auf die Anamnese und die klinisch-neurologische Untersuchung angewiesen. Die Charakterisierung durch das Festlegen von Diagnosekriterien erleichtert die Diagnosestellung heute. 1965 veröffentlichten Schumacher et al. Kriterien zur Definition eines MS-Schubes (Schumacher, Beebe et al. 1965). Poser publizierte 1983 weitere Diagnosekriterien, die die Liquoranalyse, evozierte Potentiale und die Bildgebung in die Diagnosestellung mit einbezogen. Die kraniale und spinale MRT spielt eine wichtige Rolle in der MS-Diagnostik, da sie eine Darstellung der Läsionen ermöglicht. Die 2001 von McDonald et al. veröffentlichten und 2010 von Polman et al. überarbeiteten Kriterien beinhalteten erstmals standardisierte Magnetresonanztomographie (MRT)-Kriterien (McDonald, Compston et al. 2001; Polman, Reingold et al. 2011). Die McDonald-Kriterien (s. Tabelle 1.3) ermöglichen die zuverlässige Diagnose einer MS-Erkrankung. Die räumliche und zeitliche Dissemination der MS-Läsionen spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik. Durch den Einsatz der MRT sind diese in ihrer Lokalisation und in ihrem zeitlichen Auftreten im Rahmen von Schüben gut zu beurteilen. Die MRT-Akquisition erfolgt in der Regel vor und nach einer intravenösen Gabe von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln, da aktive MS-Läsionen durch die Störung der Blut-Hirn-Schranke diese Kontrastmittel anreichern (Grossman, Gonzalez-Scarano et al. 1986).

Klinische Präsentation (Schübe)	Objektivierbare klinische Läsionen	zusätzliche, für die Diagnosestellung erforderliche Befunde
≥ 2 Schübe	2 oder mehr	• keine
≥ 2	1	<ul style="list-style-type: none"> • räumliche Dissemination im MRT: ≥ 1 T2 Läsion in mindestens 2 von 4 MS-typischen Regionen des ZNS (periventrikulär, juxtacortikal, infratentoriell oder spinal) • oder weiterer klinischer Schub

1	≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> • zeitliche Dissemination im MRT: gleichzeitiges Vorhandensein von asymptomatischen Gadolinium anreichernden Läsionen und nicht anreichernden Läsionen oder eine neue T2 und/oder Gadolinium anreichernde Läsion im Follow-up MRT • oder zweiter klinischer Schub
1 (CIS)	1	<ul style="list-style-type: none"> • räumliche und zeitliche Dissemination im MRT: räumlich: ≥ 1 T2 Läsion in mindestens 2 von 4 MS-typischen Regionen des ZNS (periventrikulär, juxtacortikal, infratentoriell oder spinal) oder ein zweiter Schub zeitlich: gleichzeitiges Vorhandensein von asymptomatischen Gadolinium anreichernden Läsionen und nicht anreichernden Läsionen oder eine neue T2 und/oder Gadolinium anreichernde Läsion im Follow-up MRT • oder zweiter klinischer Schub
0 (primär progredienter Verlauf)	1	<ul style="list-style-type: none"> • kontinuierliche Krankheitsprogression über 1 Jahr (retrospektiv oder prospektiv) und zusätzlich 2 der 3 folgenden Kriterien: • räumliche Dissemination im MRT • zeitliche Dissemination im MRT • positiver Liquorbefund

Tabelle 1.3 Revidierte McDonald Kriterien (modifiziert nach (Polman, Reingold et al. 2011))

Die Abbildungen 1.3 und 1.4 zeigen axiale T2-FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) -Aufnahmen mit multiplen, teils konfluierenden, supratentoriellen Läsionen.

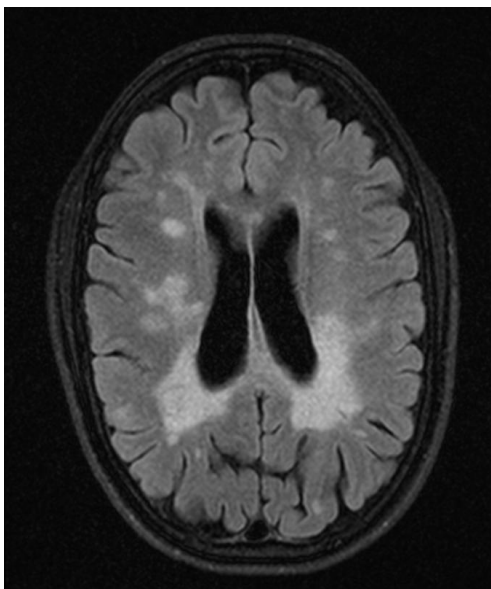


Abbildung 1.3 axiale FLAIR-Sequenz von Patient MS_23: supratentorielle Läsionen

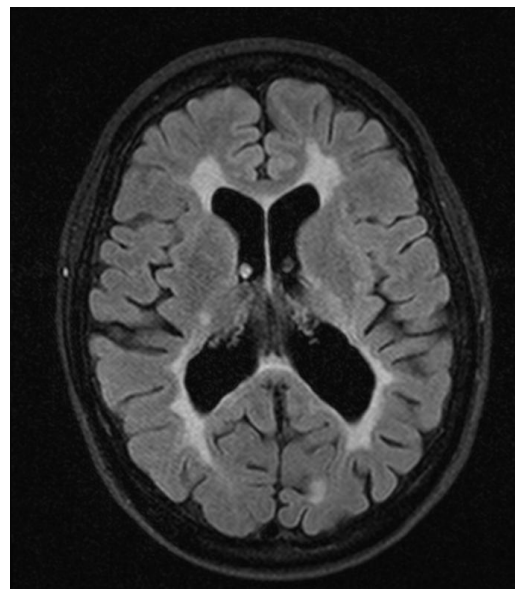


Abbildung 1.4 axiale FLAIR-Sequenz von Patient MS_12: supratentorielle Läsionen

Es erfolgt eine Unterscheidung in supra- und infratentorielle Läsionen. Dies hat für die Klinik eine prognostische Relevanz, da infratentorielle Läsionen in der Regel schwerwiegendere Symptome hervorrufen.

Auch Zufallsbefunde sind möglich. Werden im Rahmen einer MRT-Untersuchung MS-typische Läsionen gefunden, der Patient ist aber symptomfrei, so spricht man von einem radiologisch isolierten Syndrom (RIS). Werden bei Verlaufsuntersuchungen neue Läsionen festgestellt, der Patient hat aber keinen klinischen Schub, so spricht man von einem radiologisch disseminierten Syndrom (RDS).

1.3 Therapie

1.3.1 Therapie bei einem klinischen Schub

Um die Dauer eines klinischen Schubes zu verkürzen und die Beschwerden während eines Schubes zu lindern, setzt man eine Kurzzeittherapie mit hochdosierten Kortikosteroiden ein. Diese wirken entzündungshemmend. Als Alternative bei schweren, kortisonresistenten Schüben kann eine Plasmapherese helfen (Schilling, Linker et al. 2006; Ramunni, De Robertis et al. 2008).

1.3.2 Langzeittherapie

Für die Langzeitbasistherapie werden häufig β -Interferone eingesetzt. Diese ähneln einem körpereigenen Zytokin und wirken immunmodulierend. In Studien konnte eine Verringerung der Schubrate um ein Drittel nachgewiesen werden (Berlit 1999). Eine Alternative zu Interferon- β ist das polymere Oligopeptid Glatirameracetat. Es besitzt eine ähnliche Struktur wie das basische Myelinprotein, bindet an MHC-Moleküle und verhindert so die T-Zell-Antwort auf verschiedene Myelinantigene (Ziemssen and Schrempf 2007). Eine weitere Therapieoption bietet das 2011 zugelassene Fingolimod. Es hindert Lymphozyten an der Auswanderung aus lymphatischen Organen und somit an der Einwanderung ins ZNS (Kappos, Radue et al. 2010; Singh, Cugati et al. 2011). Auch das Zytostatikum Azathioprin kann zur Behandlung eingesetzt

werden. Es stört als atypisches Nukleosid die T- und B-Zellteilung und wirkt so immunsuppressiv (Casetta, Iuliano et al. 2009).

Als Reservepräparat in der Basistherapie gelten intravenös verabreichte Immunglobuline (IVIG) (Elovaara, Kuusisto et al. 2011). Da die Studienlage hier noch unzureichend ist, gibt es jedoch für keines der IVIG-Präparate auf dem Markt eine Zulassung zur Behandlung der MS.

Bringen Medikamente der Basistherapie keine Besserung, erfordert dies eine Eskalationstherapie. Hierfür steht der humanisierte monoklonale Antikörper Natalizumab zur Verfügung. Er verhindert das Einwandern von Immunzellen in entzündliches Gewebe. Durch seine Bindung an Antigene von Lymphozyten und Monozyten werden diese am Übertritt über die Blut-Hirn-Schranke gehindert (Pucci, Giuliani et al. 2011). Auch das Zytostatikum Mitoxantron kann eingesetzt werden; dieses beeinträchtigt die Teilung und Vermehrung der Immunzellen, indem es in die DNA interkaliert (Rieckmann 2006). Eine Übersicht über die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie zeigt Abbildung 1.5.

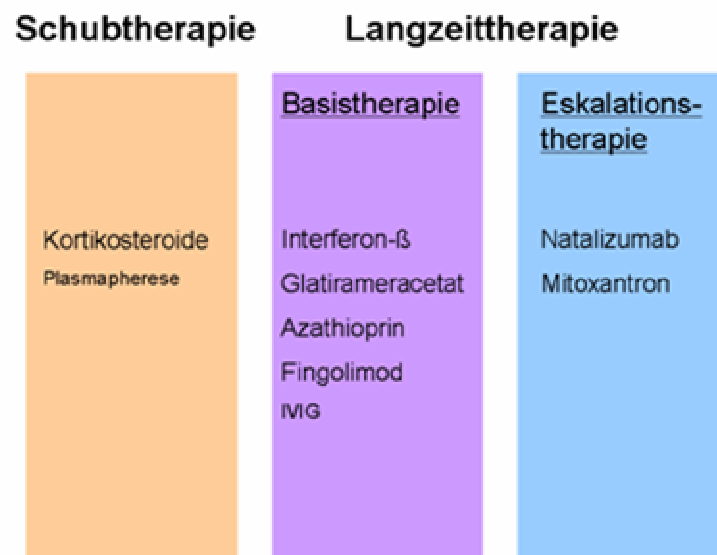


Abbildung 1.5 Medikamentöse Therapie bei MS

1.4 Magnetresonanztomographie

Auf die Bedeutung der MRT für die MS-Diagnostik wurde bereits unter Punkt 1.2 hingewiesen. Auch in der vorliegenden Arbeit spielt die MRT eine wichtige Rolle.

1.4.1 Physikalische Grundlagen

Protonen (H^+) besitzen eine positive elektrische Ladung und einen Eigendrehimpuls, den sog. Kernspin. Durch den Kernspin bewegt sich die elektrische Ladung und es entsteht elektrischer Strom. Elektrischer Strom erzeugt ein Magnetfeld. Aus diesem Grund ist jedes Proton ein kleiner Dipolmagnet.

Da der menschliche Körper zu ca. 65 % aus Wasser besteht und somit viele Protonen enthält, kann man sich deren magnetische Eigenschaften in der Magnetresonanztomographie zunutze machen.

Im Körper ist die Ausrichtung der Magnetfelder der Protonen zufällig, wodurch sie sich gegenseitig kompensieren. Wird nun von außen ein Magnetfeld B_0 angelegt, richten sie sich entweder parallel oder antiparallel zu diesem aus. Energetisch günstiger ist die parallele Ausrichtung, weshalb mehr Dipole parallel ausgerichtet sind und so eine longitudinale Magnetisierung in z-Richtung (M_z) entsteht. Da Magnetfeldachse und Vektor des Dipolmoments nicht exakt parallel bzw. antiparallel stehen, sondern in einem Winkel von $54,7^\circ$ bzw. $125,3^\circ$, kommt es zu einer Präzession der Dipolachse um die Längsachse des Magnetfeldes B_0 . Abbildung 1.6 zeigt die Ausbildung von M_z und die Präzession.

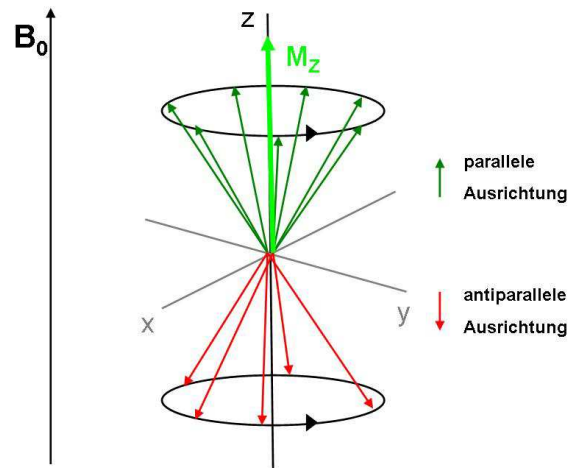


Abbildung 1.6 Ausbildung einer longitudinalen Magnetisierung M_z und Präzession (modifiziert nach (Flögel U.))

Die Frequenz der Präzession wird durch die Larmor-Frequenz beschrieben und ist von der Stärke des Magnetfeldes B_0 abhängig. Bei einer Feldstärke von 3 Tesla beträgt die Larmor-Frequenz ca. 128 MHz.

$$\nu_0 = (\gamma / 2\pi) B_0$$

Gleichung 1 Larmor-Frequenz ν_0 : γ = magnetogyrisches Verhältnis = kernspezifische Konstante, $\gamma_{\text{Protonen}} = 26,75 \times 10^7 \text{ rad/s/T}$. B_0 = Feldstärke)

1.4.2 Bilderzeugung

Wird ein weiteres schwach-magnetisches hochfrequentes (HF-) Wechselfeld B_1 eingestrahlt, dessen Frequenz der Larmor-Frequenz entspricht, so nehmen einige Protonen Energie auf und begeben sich in die antiparallele Ausrichtung. Dadurch verringert sich die longitudinale Magnetisierung (M_z). Außerdem beginnen die Protonen in Phase mit der eingestrahlten Frequenz zu präzedieren, wodurch ein um die z-Achse rotierendes, transversales Magnetfeld (M_{xy}) entlang der xy-Achse entsteht. Der Auslenkungswinkel zu M_z wird als Flipwinkel α bezeichnet. Abbildung 1.7 zeigt die präzedierenden Dipole in Phase und das resultierende transversale Magnetfeld M_{xy} .

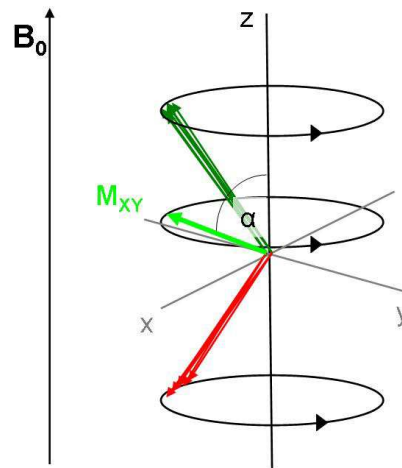


Abbildung 1.7 Ausbildung einer transversalen Magnetisierung M_{XY} und Phasensynchronizität (modifiziert nach (Flögel U.))

Bei Abschaltung von B_1 zerfällt die transversale Magnetisierung und die longitudinale Magnetisierung kehrt zurück. Die transversale Relaxationszeit T_1 ist die Zeit, die vergeht, bis 63 % des ursprünglichen longitudinalen Magnetfeldes wiederhergestellt sind. Die Wiederherstellung des Magnetfeldes M_z zeigt Abbildung 1.8. Die longitudinale Relaxationszeit T_2 ist die Zeit, die vergeht, bis das transversale Magnetfeld auf 37% des Ausgangswertes abgefallen ist. Den Zerfall von M_{XY} zeigt Abbildung 1.9.

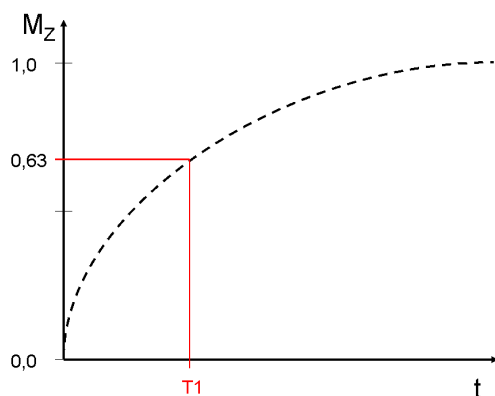


Abbildung 1.8 T1 Relaxation: Nach der Zeit T_1 sind 63 % des Magnetfeldes M_z wiederhergestellt.

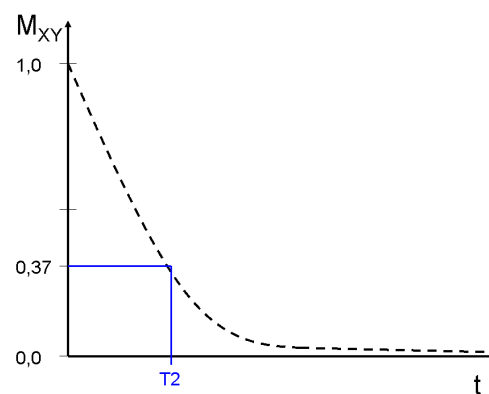


Abbildung 1.9 T2 Relaxation: Nach der Zeit T_2 ist das Magnetfeldes M_{XY} auf 37% des Ausgangswertes abgefallen.

Die Relaxationszeiten T_1 und T_2 sind gewebespezifisch und abhängig von der Stärke des Magnetfeldes B_0 . Tabelle 1.4 zeigt die unterschiedlichen Relaxationszeiten der weißen und grauen Substanz des Gehirns bei 3 Tesla.

	T1	T2
Weißer Substanz	832 ± 10 ms	79,6 ± 0,6 ms
Graue Substanz	1331 ± 13 ms	110 ± 2 ms

Tabelle 1.4 Durchschnittliche Relaxationszeiten des Gehirngewebes für $B_0 = 3$ Tesla (Wansapura, Holland et al. 1999)

Das schwach-magnetische HF-Wechselfeld wird als Puls mehrmals in einem bestimmten zeitlichen Abstand, der Repetitionszeit TR (time to repeat, repetition time), eingestrahlt. M_z ist nach dem fünffachen der T1-Zeit zu 99% wiederhergestellt. Wählt man eine ausreichend lange TR, so relaxieren alle Gewebe vollständig. Je nach Verkürzung der TR relaxieren nur noch Gewebe mit kürzerer T1-Zeit. So ist die Unterscheidung von Geweben mit unterschiedlicher Relaxationszeit möglich.

1.4.3 Bildrekonstruktion

Die sich ändernden Magnetfelder können in Form von elektrischen Signalen über Spulen, die sich möglichst körpernah am Patienten befinden, detektiert werden. Für die Bildrekonstruktion ist es notwendig die entstandenen MR-Signale räumlich einem definierten Volumenelement zuordnen zu können. Das Sichtfeld (FOV: field of view) wird in Volumenelemente, sog. Voxel (**v**olumetric **p**ixel), unterteilt. Diese sind matrixförmig angeordnet. Projiziert man sie in eine Ebene, so entstehen zweidimensionale Schnittbilder aus matrixförmig angeordneten Pixeln. Um den genauen Herkunftsort des Signals bzw. die Lokalisation des Voxels bestimmen zu können, nimmt man eine Ortskodierung vor. Dies geschieht anhand von drei Gradientenspulen, die schwache Magnetfelder, beispielsweise entlang der x-, y- und z-Achse, erzeugen. Diese überlagern B_0 und rufen so eine definierte Änderung des resultierenden Gesamtmagnetfeldes hervor. Die von B_0 abhängige Larmor-Frequenz kann so regional durch Einstrahlung von Gradientenfeldern verändert werden.

Anhand der Fourier-Transformation wird aus den akquirierten Daten ein MR-Bild berechnet. Die Darstellung erfolgt in Pixeln unterschiedlicher Graustufen.

Die Graustufen richten sich nach der Signalintensität, die neben der Protonendichte vorwiegend von den gewebespezifischen T1- und T2-Relaxationszeiten abhängt. In Tabelle 1.5 ist aufgeführt, wie sich unterschiedliche Gewebe in T1- und T2-Wichtung darstellen. Abbildung 1.10 zeigt Gehirngewebe und Liquor in einer T1 gewichteten Sequenz. Abbildung 1.11 zeigt Gehirngewebe und Liquor in einer T2 gewichteten Sequenz.

Der Einfluss der T1- und T2-Zeiten kann durch Parameter wie die Repetitionszeit TR oder die Echozeit TE (time to echo, echo time) reguliert werden. Die Echozeit stellt die Zeit zwischen Puls-Einstrahlung und Detektion des MR-Signals dar. (Reiser and Semmler 2002; Bitar, Leung et al. 2006; Rummeny, Reimer et al. 2006).

	T1 (TR kurz, TE kurz)	T2 (TR lang, TE lang)
Wasser	dunkel	hell
Fetthaltiges Gewebe	hell	dunkel
Weißer Substanz	hell	dunkel
Graue Substanz	dunkel	hell

Tabelle 1.5 Darstellung von Körpergeweben in verschiedenen Wichtungen

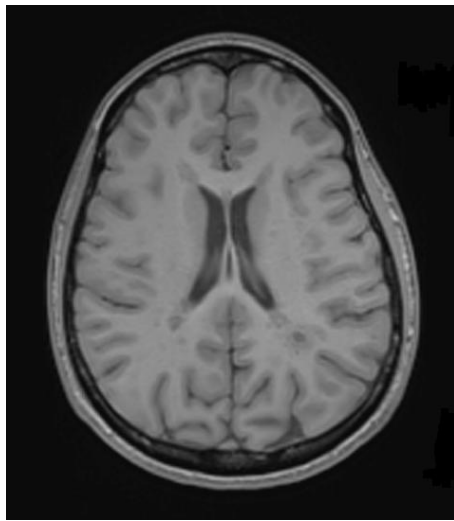


Abbildung 1.10 T1-gewichtete Sequenz

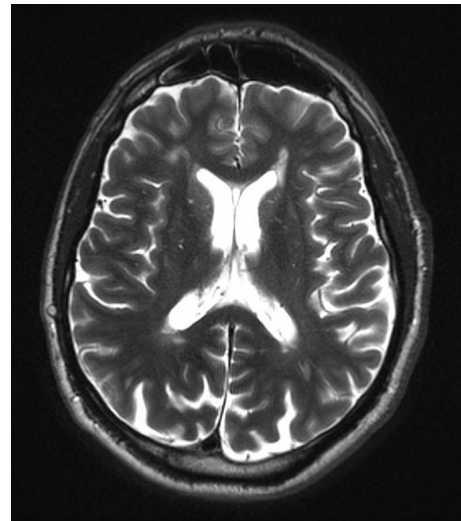


Abbildung 1.11 T2-gewichtete Sequenz

1.4.4 Einsatz von Kontrastmittel

Die in der MRT am häufigsten eingesetzten Kontrastmittel enthalten Gadolinium. Dieses ist paramagnetisch, also nur in Anwesenheit eines externen Magnetfeldes magnetisch, und beeinflusst so die magnetischen Eigenschaften des umliegenden Gewebes. Die T1- und T2-Relaxationszeiten werden verkürzt. Man macht sich zunutze, dass die Verkürzung der T1-Relaxation eine Signalverstärkung zur Folge hat. Über die intakte Blut-Hirn-Schranke können Gadolinium-haltige Kontrastmittel nicht aus dem Blut ins Hirnparenchym diffundieren. Ist die Blut-Hirn-Schranke allerdings gestört, dringt das Kontrastmittel in das Gewebe ein und führt hier zu einem erhöhten Signal in der T1-Wichtung. In Abbildung 1.12 und 1.13 ist dieselbe axiale Schicht durch ein Gehirn mit MS-typischen Läsionen dargestellt. Abbildung 1.12 zeigt eine Darstellung ohne Kontrastmittel, Abbildung 1.13 zeigt eine Darstellung des gleichen Patienten nach Gabe eines Gadolinium-basierten Kontrastmittels. Hier erkennt man deutlich Kontrastmittel anreichernde Läsionen.

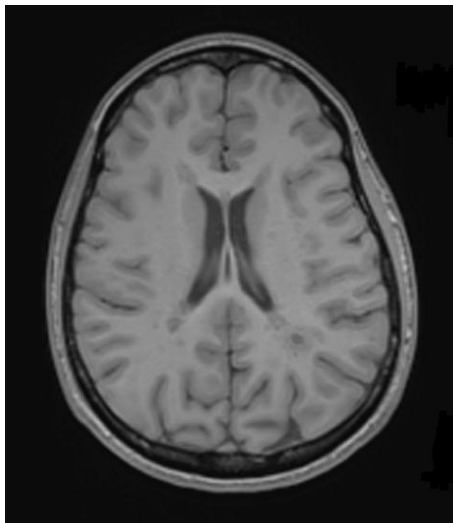


Abbildung 1.12 T1-gewichtete Sequenz ohne Kontrastmittel

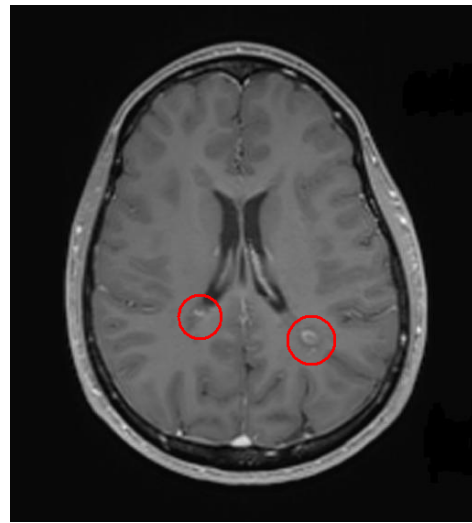


Abbildung 1.13 T1-gewichtete Sequenz mit Kontrastmittel: eingekreist sind Kontrastmittel anreichernde Läsionen

1.4.5 Pulssequenzen

Eine Pulssequenz ist die Abfolge von Hochfrequenzpulsen und Gradientenpulsen. Im Folgenden werden die in dieser Studie verwendeten Sequenzen vorgestellt.

1.4.5.1 T1-gewichtete 3D-Sequenz (MP-RAGE)

Die MP-RAGE-Sequenz (**M**agnetization **P**repared **R**apid **A**cquisition **G**radient **E**cho) ist eine dreidimensionale, T1-gewichtete Sequenz. In unserer Studie wurde sie sagittal aufgenommen, weitere Ebenen lassen sich nachträglich konstruieren. Gradientenecho-Sequenzen ermöglichen durch kurze Akquisitionszeiten eine sehr schnelle Bildgebung. Die Pulse werden in kurzen Abständen ($TR < 100 \text{ ms}$) und mit kleinem Flipwinkel gesendet. Durch die geringe Auslenkung der Magnetisierung in der xy-Ebene bleibt ein Teil der Magnetisierung in z-Richtung erhalten und kann für weitere Anregungen verwendet werden. Magnetfeldinhomogenitäten, wie sie beispielsweise im Rahmen von Hämorrhagien durch das im Hämoglobin enthaltene Eisen oder durch Kontrastmittel aufnehmende Läsionen entstehen, lassen sich gut darstellen. Abbildung 1.14 zeigt eine Schicht einer sagittalen MP-RAGE-Sequenz.

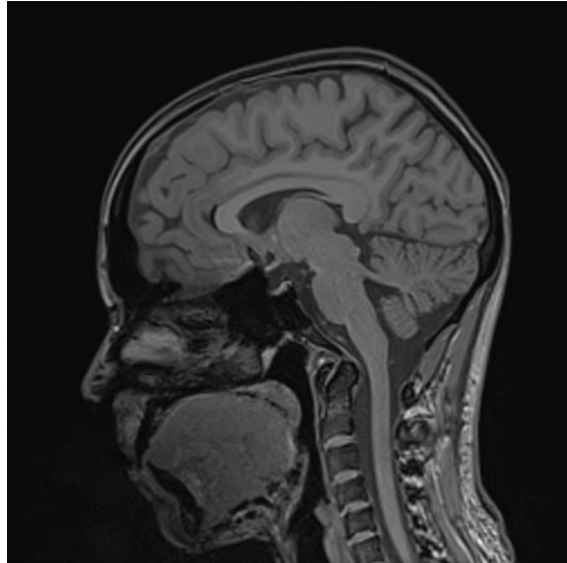


Abbildung 1.14 Sagittale MP-RAGE-Sequenz

1.4.5.2 Fluid Attenuated Inversion Recovery-Sequenz (FLAIR)

Die FLAIR-Sequenz (**F**luid **A**ttenuated **I**nversion **R**ecovery) ist eine T2-gewichtete Sequenz, mit der das Signal von freien Flüssigkeiten wie Liquor unterdrückt werden kann. Normalerweise würde bei einer T2-Wichtung das helle Signal der Flüssigkeit die Signale der anderen Gewebearten überlagern. So wird eine Differenzierung von freier und gewebegebundener Flüssigkeit ermöglicht und die Darstellung von Läsionen des Gehirns und des Rückenmarks erleichtert. MS-Läsionen beruhen meist auf interstitiellen Ödemen als Folge akuter Entzündungs- und Demyelinisierungsvorgänge. Vor allem Läsionen die an flüssigkeitsgefüllte Räume wie Sulci oder Ventrikel grenzen, können so gut abgegrenzt werden. Abbildung 1.15 zeigt eine Schicht einer axialen FLAIR-Sequenz.

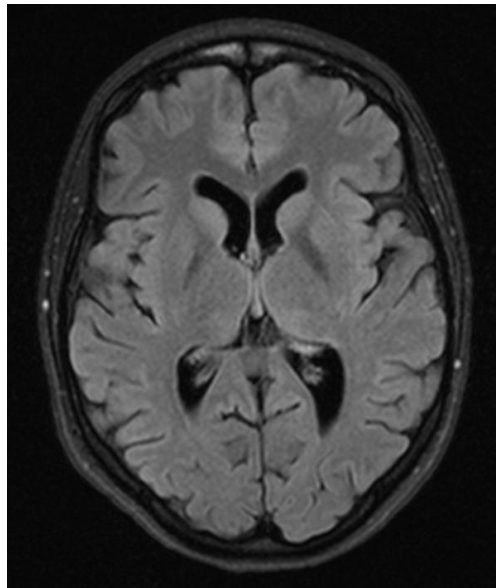


Abbildung 1.15 axiale FLAIR-Sequenz

1.4.5.3 Magnetresonanz-Venographie (MRV)

Die **Magnetresonanz-Venographie (MRV)** ist eine native MR-Angiographie, bei der das fließende Blut selbst als Kontrastmittel dient. Damit besteht die Möglichkeit das Venensystem nicht-invasiv dreidimensional darzustellen. Die MRV wird in 2D time-of-flight-Technik durchgeführt. Wählt man die TR kürzer als die T1, so hat das angeregte Gewebe zwischen den Pulsen keine Zeit in seine vollständige Längsmagnetisierung zurückzukehren. Die Signalamplitude wird für dieses Gewebe sehr klein und es entsteht ein Sättigungseffekt. Wird nun bewegtes Gewebe, wie beispielsweise Blut in einem Blutgefäß angeregt, so ist dieses zum Zeitpunkt der erneuten Anregung durch den Blutfluss schon an einem anderen Ort und am ursprünglichen Ort ist neues Blut mit ungesättigten Spins, deren Längsmagnetisierung noch erhalten ist. Dadurch entsteht ein starker Signalunterschied zwischen dem gesättigten Hintergrund und dem ungesättigten Blut. Bei sehr langsamem Fluss oder Fluss innerhalb einer Bildebene können Sättigungsprobleme auftreten. Die axial aufgenommenen Bilder können anschließend mittels Computerrekonstruktion zu einem koronaren oder sagittalen Bild zusammengesetzt werden. Abbildung 1.16 zeigt Bilder einer axialen MRV-Sequenz und eine koronare Rekonstruktion.

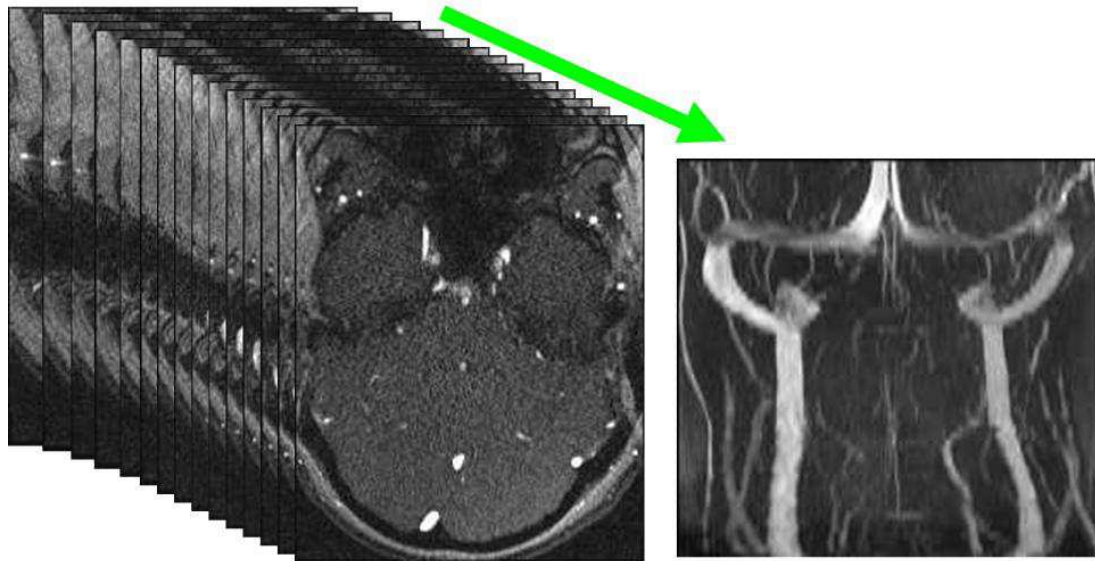


Abbildung 1.16 MRV: Die axiale Bildreihe (links) wird zu einem koronaren Bild rekonstruiert (rechts)

1.4.5.4 Phasenkontrastsequenz (PK-MRT)

Der wesentliche Unterschied zu den oben beschriebenen morphologischen Sequenzen ist, dass sich mit der Phasenkontrastsequenz Bewegung erfassen lässt. Bewegte Spins, d.h. fließendes Blut oder fließender Liquor werden sehr gut abgebildet. So können Flussvolumina und Volumenströme bestimmt werden. Unbewegtes Gewebe hingegen erscheint in der Darstellung grau. Ströme aus der Ebene in Richtung des Betrachters (z.B. venöser Fluss) erscheinen schwarz, Ströme in entgegengesetzter Richtung (z.B. arterieller Fluss) erscheinen weiß. Je nach Gerätehersteller kann sich die Farbkodierung der Flussrichtung unterscheiden. Da der Liquorfluss pulsiert, weist er Strom in beide Richtungen auf. Während der Systole fließt der Liquor nach distal und erscheint dunkel, während der Diastole fließt er nach kranial und erscheint hell. Die Signalintensität ist von der Geschwindigkeit des Flusses abhängig. Die maximale zu detektierende Flussgeschwindigkeit muss zuvor festgelegt werden. Die Kodiergeschwindigkeit (Velocity encoding = VENC) wird an die Flussgeschwindigkeit in den Gefäßen und dem Spinalkanal angepasst. Die maximale Flussgeschwindigkeit sollte den zuvor eingestellten VENC nicht übersteigen, da sonst Flussartefakte, sog. Alias, entstehen, die das Messergebnis beeinflussen. Gegebenenfalls ist die Untersuchung mit einem höheren oder niedrigeren VENC erneut durchzuführen. Die Akquisitionsebene

wird so gewählt, dass sie sowohl zur Flussrichtung in den Blutgefäßen als auch zur Flussrichtung im Spinalkanal einen 90°-Winkel bildet. Die Messung erfolgt in einer Ebene möglichst nahe der Schädelbasis, dem Austrittsort der Blutgefäße, um den Einfluss auf das Flussvolumen durch die Compliance der Arterien und durch kollabierte Venen möglichst gering zu halten (Tain, Ertl-Wagner et al. 2009).

Zuerst wird ein dephasierendes, darauf ein rephasierendes Gradientenfeld angelegt. Spins, die sich durch den Fluss bewegen, werden unvollständig rephasiert, da die Stärke der Gradientenimpulse ortsabhängig unterschiedlich ist. Die bewegungsabhängige Phasenverschiebung liefert das nötige Signal. So kann man Fluss von unbewegtem Gewebe unterscheiden und die Geschwindigkeit der Bewegung bestimmen. Für die Ortskodierung werden drei Gradientenpaare (x, y, z) eingesetzt. Diese sind sensibel für bestimmte Flussgeschwindigkeitsbereiche, weshalb die Geschwindigkeitskodierung vorgenommen werden muss.

In der PK-MRT-Sequenz ist die parallele Messung von zwei unterschiedlichen Spannen an Flussgeschwindigkeiten möglich. Jedes Proton, das mit einer der beiden eingestellten Geschwindigkeitsspannen fließt, liefert ein Signal. In Abbildung 1.17 ist der schnelle Blutfluss durch die Halsgefäße, in Abbildung 1.18 der langsamere Liquorfluss durch den Spinalkanal (CSF = cerebrospinal fluid) zu erkennen. Die beiden Abbildungen sind jeweils eine Momentaufnahme im Herzzyklus. Je nach Regelmäßigkeit der Herzfrequenz werden Bilder über ca. 200 Herzzyklen aufgezeichnet. Der Herzzyklus wird mithilfe des zuvor angelegten Pulsoxymeters oder EKGs bestimmt. Aus den gewonnenen, mit dem Herzzyklus synchronisierten Bilddaten kann anschließend retrospektiv ein Herzzyklus bestehend aus 32 Bildern rekonstruiert werden.

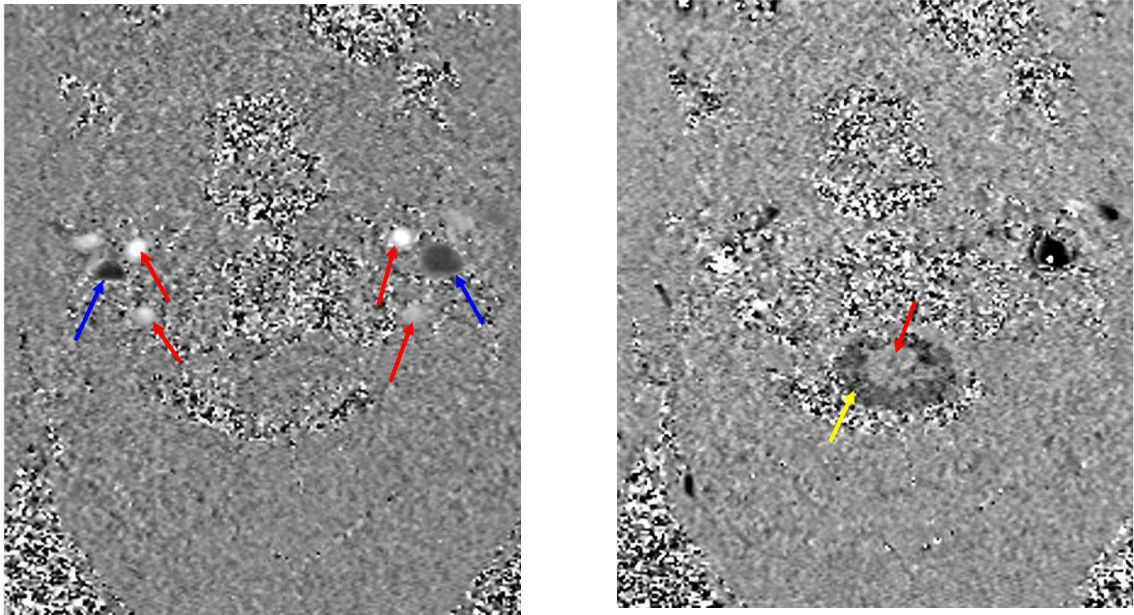


Abbildung 1.17 links Phasenkontrastsequenz Blutfluss: schwarz dargestellt ist hier der Fluss durch die Venen (blaue Pfeile), weiß dargestellt ist der Fluss durch die Arterien (rote Pfeile)

Abbildung 1.18 rechts Phasenkontrastsequenz cerebrospinaler Fluss: dunkel dargestellt ist hier der Liquorfluss in der Systole (gelber Pfeil), unbewegt und deshalb grau erscheint zentral das Rückenmark (roter Pfeil)

Aus der Flussgeschwindigkeit und der Querschnittsfläche des betrachteten Gefäßes oder Liquorraumes lässt sich nun der Volumenstrom und durch Integration über die Zeit eine Volumenflussrate in einem bestimmten Zeitraum berechnen.

1.4.6 MR-basierte Bestimmung des intrakraniellen Drucks (MRIcp)

In Abhängigkeit des Herzzyklus treten Volumen- und Druckänderungen auf. Während der Systole erhöht sich der arterielle Einstrom in den Schädel und überwiegt den venösen Ausstrom. Dadurch erhöht sich das Flüssigkeitsvolumen in der Schädelhöhle, was zu einem Druckanstieg führt. Um diesen Druck auszugleichen, weicht der Liquor aus den Hirnventrikeln in den Spinalkanal aus. Bei der Diastole ist der venöse Ausstrom größer als der arterielle Einstrom. Der Druck im Schädel sinkt und kompensatorisch fließt Liquor aus dem Spinalkanal zurück in die intrakraniellen Liquorräume. So kommt es zu einem, dem Herzzyklus angepassten, oszillatorischen Fluss des Liquors. In der folgenden Abbildung 1.19 sind das Volumen des arteriellen

Zuflusses in einer roten und das Volumen des venösen Abflusses in einer blauen Kurve über zwei Herzzyklen dargestellt. In Abbildung 1.20 wird die Volumendifferenz zwischen arteriellem Zufluss und venösem Abfluss in lila und die Liquorflussvolumenkurve in grün gezeigt.

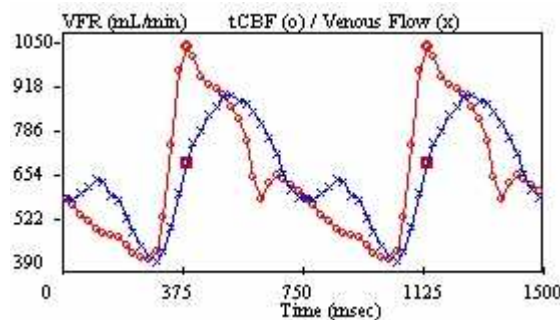


Abbildung 1.19 Graphische Darstellung des arteriellen Zuflusses (rot) und des venösen Abflusses (blau) während zwei Herzzyklen

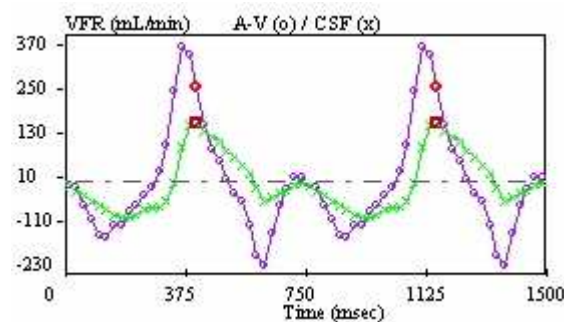


Abbildung 1.20 Graphische Darstellung des Netto-Zuflusses (lila) und kompensatorische Oszillation des Liquors (grün) während zwei Herzzyklen

Aus den mittels Phasenkontrastmessung ermittelten Blutflüssen lässt sich unter bestimmten Voraussetzungen der Hirndruck abschätzen. Diese nichtinvasive, MR-basierte Methode zur Hirndruckmessung wird MRIcp genannt und wurde erstmals von Alperin et al. beschrieben (Alperin, Lee et al. 2000). Sie beruht auf der Feststellung von Monro (1783) und Kellie (1824), dass die Schädelhöhle, sobald Fontanellen und Schädelnähte geschlossen sind, ein starrer Hohlraum mit einem definierten Volumen ist. Das Gehirnparenchym ist nahezu nicht komprimierbar. Das intrakranielle Blutvolumen ist konstant, da sich arterieller Einstrom und venöser Ausstrom die Waage halten. Über einen Herzzyklus ist die Änderung des intrakraniellen Volumens (ICVC: intracranial volume change) also 0 (s. Gleichung 2).

$$\sum_{\text{Herzzyklus}} ICVC(t) = \sum [Q_A(t) - Q_V(t) - Q_{CSF}(t)] = 0$$

Gleichung 2 ICVC (intracranial volume change): Q_A : arterieller Volumenstrom; Q_V : venöser Volumenstrom; Q_{CSF} : Volumenstrom des CSF; t : Zeitpunkt innerhalb des Herzzyklus

Betrachtet man das intrakranielle Volumen allerdings zu unterschiedlichen Zeitpunkten während eines Herzzyklus, wie in Abbildung 1.21 dargestellt, so kann man Schwankungen von durchschnittlich 0,34 -1,3 ml feststellen (Alperin, Lee et al. 2000).

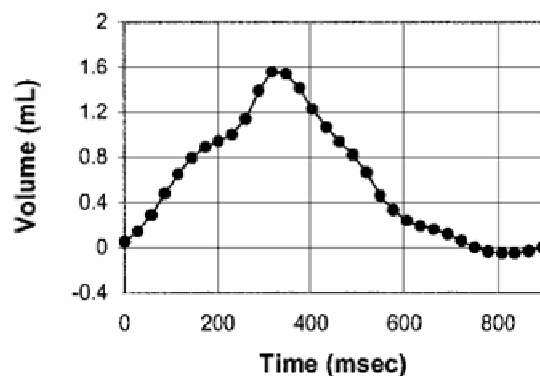


Abbildung 1.21 ICVC von 1,55 ml während eines Herzzyklus aus (Alperin, Lee et al. 2000)

Der Druckgradient (PG: pressure gradient), also der Druckabfall oder –anstieg im Spinalkanal über eine bestimmte Strecke, lässt sich von der Flussgeschwindigkeit des CSF ableiten. Da es sich bei Liquor um eine weitgehend inkompressible Flüssigkeit handelt, kann man die Navier-Stokes-Gleichung (Gleichung 3) anwenden um die Strömung zu beschreiben. Die Geschwindigkeit V und der Druck P können als Funktion von Ort und Zeit angegeben werden und sind Gradienten in einem dreidimensionalen Vektorfeld, was durch den Nabla-Operator ∇ beschrieben wird.

$$\nabla P = -\rho \left(\frac{\partial V}{\partial t} + V \cdot \nabla V \right) + \mu \cdot \nabla^2 V$$

Gleichung 3 Navier-Stokes-Gleichung: ρ : Dichte; μ : Viskosität; V : Geschwindigkeit; P : Druck; t : Zeit

Hat man Angaben über den Druck zu unterschiedlichen Zeitpunkten an unterschiedlichen Orten, so kann man einen PG angeben. Die Änderung des

intrakraniellen Druckes (ICP: intracranial pressure) über einen Herzzyklus wird abgeleitet vom PG des CSF, da hier ein linearer Zusammenhang besteht.

Die Elastance, also die Steifigkeit des Gehirngewebes, ist im physiologischen Bereich konstant. Bei Änderung des Volumens ändert sich deshalb der Druck ebenfalls verhältnismäßig, was Gleichung 4 zum Ausdruck bringt.

$$E = \frac{dP}{dV}$$

Gleichung 4: E = Elastance; P = Druck; V = intrakranielles Volumen

So lässt sich aus dem Verhältnis der während eines Herzzyklus ablaufenden Schwankungen des PG und der simultanen intrakraniellen Volumenschwankung über die Dauer des Herzzyklus die intrakranielle Elastance berechnen. Eine Korrelation der mittels MR bestimmten und invasiv gemessenen Elastance wurde geprüft und war signifikant, sodass man einen konstanten Elastance-Koeffizienten E_1 ableiten konnte (Alperin, Lee et al. 2000). Der ICP ist vom intrakraniellen Volumen abhängig. Er steigt mit zunehmendem Volumen exponentiell an. Die Druck-Volumen-Kurve (Abbildung 1.22) wird mit Gleichung 5 beschrieben.

$$P = P_1 e^{E_1 V}$$

Gleichung 5: P = Druck; P_1 = Druckkoeffizient; V = intrakranielles Volumen

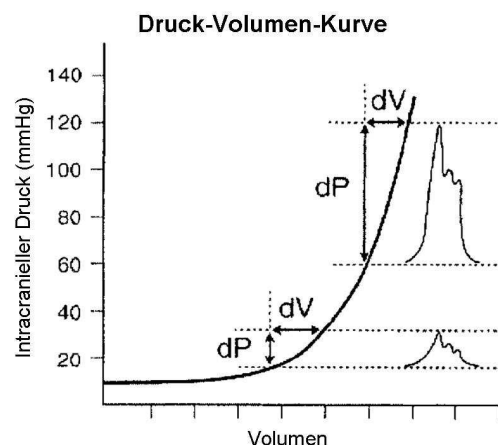


Abbildung 1.22 Druck-Volumen-Kurve aus (Alperin, Lee et al. 2000): Mit zunehmendem intrakraniellen Volumen steigt der ICP exponentiell.

1.5 Hämo- und hydrodynamische Charakteristika bei MS

Die MS ist eine häufige Erkrankung, die allein in Deutschland ca. 120 000 Menschen betrifft. Deshalb wird der Forschung zu Ätiologie, Pathogenese und Therapeutika große Bedeutung beigemessen. Trotz der zahlreichen Studien ist die Ursache der MS jedoch nicht abschließend geklärt.

1.5.1 Cerebrovenöser Abstrom

Die autoimmune Genese stand bislang im Vordergrund der Forschung. In den letzten Jahren wurden zunehmend vaskuläre Faktoren im Rahmen der MS-Forschung diskutiert. Einige Publikationen zeigten, dass der cerebrovenöse Abstrom bei MS-Patienten verändert ist. Statt über die Vv. jugulares internae fließt bei MS-Patienten mehr Blut über sogenannte sekundäre Venen ab (Zamboni, Galeotti et al. 2009; Simka, Latacz et al. 2011; Zaharchuk, Fischbein et al. 2011; McTaggart, Fischbein et al. 2012). Zamboni et al. postulierten daher die Existenz einer chronischen, cerebrospinalen venösen Insuffizienz (CCSVI), bei der eine Stenose der V. jugularis interna oder der V. azygos vorliegt, die zur Ausbildung von Abflusswegen über kollaterale Venen führt (Zamboni, Galeotti et al. 2009; Zamboni and Galeotti 2010). In der Annahme die CCSVI sei ursächlich für die MS, postulierten Zamboni et al. die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) und Stent-Einlage in die Vv. jugulares als Therapieansatz (Zamboni, Galeotti et al. 2011; Salvi, Bartolomei et al. 2012). Die CCSVI und ihre Behandlung wurden in der Öffentlichkeit heftig diskutiert. Viele MS-Patienten setzten ihre Hoffnung in das sogenannte „liberation treatment“ („Befreiungs-Behandlung“). Sie investierten große Summen für die Behandlung und nahmen dafür weite Reisen in Kauf, da der Eingriff nur an wenigen Standorten durchgeführt wurde.

Der kausale Zusammenhang zwischen CCSVI und MS ist jedoch außerordentlich umstritten; zum Zeitpunkt der Einreichung dieser Dissertationsschrift gilt er inzwischen als weitgehend widerlegt. Die Therapie mittels Stent ist risikoreich mit teils schwerwiegenden Komplikationen (Khan, Filippi et al. 2010; Samson 2010; Burton, Alikhani et al. 2011), weshalb vom Einsatz der Methode inzwischen abgeraten wird (Baracchini, Valdueza et al. 2012; Dake, Dantzker et al. 2012).

Trotzdem bleibt nach wie vor offen, ob die Gefäßveränderungen bei MS-Patienten tatsächlich vermehrt auftreten. Auch das Vorliegen einer CCSVI konnte bis heute nicht hinreichend bestätigt werden. Die Frage, ob die Veränderungen Ursache oder Folge der Erkrankung sind, ist ungeklärt (Doepp, Paul et al. 2010; Wattjes, van Oosten et al. 2010; Filippi, Rocca et al. 2011; Fox and Rae-Grant 2011; Khan and Tselis 2011; Mayer, Pfeilschifter et al. 2011; Wattjes, Doepp et al. 2011; Zivadinov, Ramanathan et al. 2011; Blinkenberg, Akeson et al. 2012; Patti, Nicoletti et al. 2012).

Nimmt man an, die beschriebenen cerebrovenösen Veränderungen treten bei MS tatsächlich signifikant häufiger auf, muss geprüft werden, ob Zusammenhänge mit MS-typischen Symptomen oder klinischen Faktoren wie beispielsweise der Dauer der Erkrankung, der Läsionslast, des EDSS oder dem Erkrankungstyp bestehen. Erst eine Korrelation mit Symptomen oder klinischen Faktoren könnte eine Therapie der Gefäßveränderungen rechtfertigen.

Bislang wurden Untersuchungen des cerebrovenösen Abstroms nur bei Erwachsenen durchgeführt. Um das Alter als Einflussgröße ausschließen zu können, sollten die Veränderungen auch bei Kindern mit MS zu finden sein. Hier sind weitere Untersuchungen nötig.

1.5.2 Liquorfluss und intrakranieller Druck

Bei MS-Patienten wurde in der Vergangenheit ein gesteigerter ICP beschrieben (Newman, Selzer et al. 1994; Williams, Skinner et al. 2008). Man vermutete, dass eine Veränderung des Liquorflusses vorliegen könnte, die zu einer Hirndruckerhöhung führt. Durch den erhöhten Druck entstehen möglicherweise „Lecks“ in den Ventrikeln, durch die Liquor ins Hirnparenchym treten kann und dort Läsionen verursacht (Damadian and Chu 2011). Besteht tatsächlich ein veränderter venöser Abfluss im Sinne einer cerebrospinalen venösen Insuffizienz, so könnte ein Rückstau des venösen Blutes zu einer Erhöhung des venösen Druckes und so auch zu einer Erhöhung des ICP führen. Meyer-Schwickerath et al. konnten allerdings bei ihren Untersuchungen zum intrakraniellen Venendruck bei MS-Patienten keine Erhöhung feststellen (Meyer-Schwickerath, Haug et al. 2011).

Über die Regulierung des cerebrovenösen Abstroms unter physiologischen und pathologischen Bedingungen und den ICP bei MS-Patienten ist bisher wenig bekannt. Um herauszufinden ob es einen direkten Zusammenhang zwischen Veränderungen im venösen System, dem ICP und der MS gibt, sollen bei Patienten die hämo- und hydrodynamischen Verhältnisse im kraniozervikalen Bereich untersucht und diese mit Normalwerten gesunder Probanden verglichen werden.

Die Methoden zur Untersuchung des cerebrovenösen Abstroms sowie zur Untersuchung des ICP bei MS-Patienten unterscheiden sich jedoch von Studie zu Studie und machen deshalb einen Vergleich schwierig.

Die Untersuchung des cerebrovenösen Abstroms erfolgte in den genannten Studien mit der konventionellen Kontrastmittel-Venographie, der Doppler-Sonographie oder der MRT. Der ICP wurde bisher vor allem invasiv mittels Lumbalpunktion abgeschätzt.

1.6 Fragestellung in dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Studie war es herauszufinden, ob und inwiefern der cerebrovenöse Abstrom bei MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verändert ist. Dies hat eine große Relevanz, da die Ergebnisse zu Veränderungen des cerebrovenösen Abstroms bisher sehr kontrovers diskutiert werden. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob und inwiefern der ICP bei Patienten mit MS verändert ist, da Veränderungen im Venensystem zu venösen Druckänderungen und damit auch zu intrakraniellen Druckänderungen führen können. Darüber hinaus sollte herausgefunden werden, welche klinischen Parameter Einfluss auf den cerebrovenösen Abstrom und den ICP haben.

Folgende Hypothesen wurden in der vorliegenden Arbeit getestet:

- Der cerebrovenöse Abstrom ist bei MS-Patienten verändert. Es findet ein vermehrter Abstrom über Kollateralen, sog. sekundäre Venen und weniger Abstrom über die IJVs (Vv. jugulares internae) statt.
- Die Veränderungen des venösen Abstroms betreffen sowohl Erwachsene als auch Kinder mit MS.
- Es gibt klinische Einflussfaktoren, die den Ausprägungsgrad der Veränderung beeinflussen.
- Der MRlcp als Schätzwert des intrakraniellen Drucks ist bei MS-Patienten erhöht.

Um unsere Hypothesen zu prüfen, untersuchten wir MS-Patienten unterschiedlichen Alters mit unterschiedlichen klinischen Faktoren wie z.B. Dauer der Erkrankung, Erkrankungstyp oder EDSS mit einem standardisierten MR-tomographischen Protokoll mit strukturellen Sequenzen und mit Phasenkontrastsequenzen zur Flussbestimmung und zur Abschätzung des ICP an einem 3 Tesla MR-Tomographen.

2 Methoden

2.1 Patienten und Probanden

2.1.1 Patienten

2.1.1.1 Einschlusskriterien für Patienten

Einschlusskriterium war die Diagnose einer MS anhand der revidierten McDonalds-Kriterien (Polman, Reingold et al. 2011). Eingeschlossen wurden sowohl Kinder als auch Erwachsene. Da wir auf eine Sedierung verzichten wollten, entschieden wir uns für ein Mindestalter von fünf Jahren. Bei Kindern in diesem Alter ist die Compliance für die MRT-Untersuchung meist ausreichend. Als Altersgrenze legten wir 90 Jahre fest. Hinsichtlich der Erkrankungsdauer sollten alle Patienten, sowohl Patienten bei denen im Rahmen der Untersuchung die Erstdiagnose gestellt wurde, als auch Patienten bei denen die Erkrankung bereits Jahrzehnte lang besteht, eingeschlossen werden. Die Erkrankungstypen RRMS mit kompletter und inkompletter Remission, SPMS und PPMS sollten untersucht werden.

2.1.1.2 Ausschlusskriterien für Patienten

Ausschlusskriterien waren das Vorliegen eines CIS, einer NMO (Neuromyelitis optica), eines RIS, eines RDS, das Vorliegen einer weiteren neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung, Schwangerschaft sowie die üblichen MRT-Kontraindikationen wie Herzschrittmacher, Metallimplantate und Klaustrophobie. Außerdem wurden aufgrund der erforderlichen Kontrastmittelgabe Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von weniger als 30 ml/min ausgeschlossen.

2.1.2 Probanden

2.1.2.1 Einschlusskriterien für Probanden

Jedem MS-Patienten wurde eine gesunde Kontrollperson gleichen Geschlechts und Alters zugeordnet. Bei Patienten unter 18 Jahren sollte die Kontrollperson

maximal 10 Monate jünger oder älter sein. Bei Patienten ab 18 Jahren sollte die Kontrollperson maximal 18 Monate jünger oder älter sein.

2.1.2.2 Ausschlusskriterien für Probanden

Ausschlusskriterien waren jegliche neurologische oder psychiatrische Erkrankungen. Auch Personen mit Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma oder mit bestehender Kopfschmerzkrankung, wie beispielsweise einer Migräne sowie schwangere Frauen wurden als Probanden ausgeschlossen. Zudem galten die üblichen Ausschlusskriterien für eine MRT-Untersuchung wie Herzschrittmacher, Metallimplantate und Klaustrophobie.

2.2 Erhebung der klinischen Daten

Die Anamnese und die körperliche Untersuchung wurden von Fachärzten für Neurologie durchgeführt. Dabei wurden folgende Informationen erhoben:

2.2.1 MS-Typ

Es wurde unterschieden zwischen RRMS mit kompletter Remission, mit inkompletter Remission, PPMS und SPMS.

2.2.2 Dauer der MS-Erkrankung

Die Dauer seit der Erstdiagnose wurde in Jahren angegeben.

2.2.3 EDSS

Der Grad der körperlichen Einschränkung wurde anhand des EDSS als absolute Zahl angegeben.

2.2.4 Medikamentöse Therapie

Der Wirkstoff der medikamentösen Therapie, die der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielt, wurde angegeben.

2.2.5 Zeit seit dem letzten Schub

Die Zeit seit dem letzten Schub wurde in Monaten angegeben.

2.3 Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie

2.3.1 Vorbereitende Maßnahmen zur Untersuchung

Bei allen Patienten und Probanden wurde eine Magnetresonanztomographie des Kopfes und Halsbereiches durchgeführt. Alle Studienteilnehmer wurden vor der Untersuchung ausführlich über die Art der Studie und die Risiken der Magnetresonanztomographie aufgeklärt. Von jedem Probanden und Patienten liegt eine schriftliche Einverständniserklärung zur MRT-Untersuchung und zur Teilnahme an der Studie vor. Bei minderjährigen Teilnehmern wurde das schriftliche Einverständnis mindestens eines Erziehungsberechtigten eingeholt.

Ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität liegt vor (Ethikvotum 077-08).

Die MRT wurden im Klinikum Großhadern im Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München an einem 3 Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomographen (MAGNETOM® Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt (Abbildung 2.1). Die Untersuchung der Patienten erfolgte zum Zeitpunkt der klinisch indizierten MRT. Die Probanden wurden an Terminen untersucht, an denen das Gerät für Forschungszwecke reserviert war.

Die Untersuchung erfolgte in Rückenlage. Die zu untersuchende Person wurde möglichst bequem auf dem fahrbaren Patiententisch gelagert und erhielt einen Kopfhörer zum Gehörschutz. Jeder Patient oder Proband bekam für den Fall, dass er Kontakt zum Untersucher aufnehmen möchte, eine Klingel in die Hand, die am Messstand gehört werden konnte. Über den Kopfhörer konnte mit der zu untersuchenden Person gesprochen werden. Außerdem wurde ein MR-kompatibles Pulsoxymeter (Model No. 07389567, Siemens AG München) an einem Finger angelegt oder ein ebenfalls MR-kompatibles EKG (Model No. 07386910, Siemens AG München) angeschlossen, um die Phasenkontrast-Messung mit der Herzfrequenz zu synchronisieren (Abbildung 2.3). Nach Anbringen einer 12-Element-Kopf-Matrix-Spule (Head Matrix Coil, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) und einer 4-Element-Hals-Matrix-Spule (Neck Matrix Coil, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) wurde der

Patient oder Proband mit dem Kopf voran in die Patientenöffnung des Gerätes gefahren (Abbildung 2.2).



Abbildung 2.1 MAGNETOM® Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland



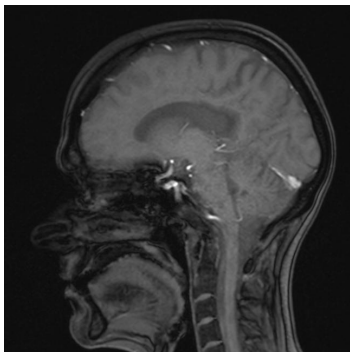
Abbildung 2.2 Head Matrix Coil, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland und Neck Matrix Coil, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland



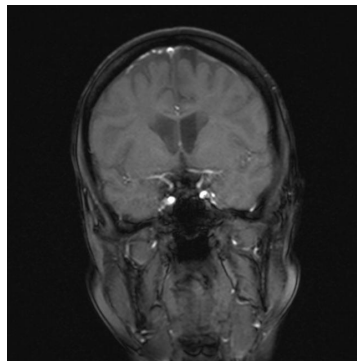
Abbildung 2.3 MR-kompatibles Pulsoxymeter Model No. 07389567, Siemens AG München (links) und MR-kompatibles EKG Model No. 07386910, Siemens AG München (rechts)

2.3.2 Untersuchungsprotokoll

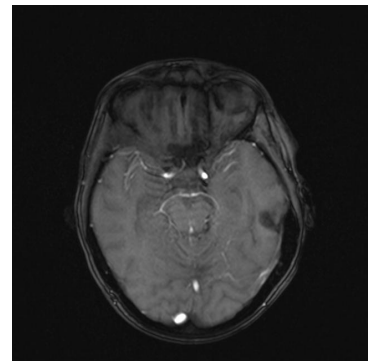
Die Untersuchung wurde nach einem standardisierten Protokoll bestehend aus sieben Sequenzen bei Patienten bzw. sechs Sequenzen bei Probanden durchgeführt. Begonnen wurde mit zwei Planungssequenzen, auch Localizer-Sequenzen genannt. Die erste Localizer-Sequenz war zur Lageerkennung des Kopfes im Gerät nötig. Es wurde je ein sagittales, axiales und koronares Basisbild erstellt, das bei der Schichtpositionierung in den folgenden Sequenzen als Vorlage diente (Abbildung 2.4 bis 2.6). Die zweite Planungssequenz war eine Phasenkontrastsequenz (Gefäßscout) in sagittaler Ebene und niedriger Auflösung, um sich einen Überblick über die anatomische Lage der hirnersorgenden Blutgefäße, Aa. carotides internae und Aa. vertebrales, auf der linken und rechten Seite zu verschaffen (Abbildung 2.7 und 2.8).



**Abbildung 2.4 Sagittaler
Localizer**



**Abbildung 2.5 Koronarer
Localizer**



**Abbildung 2.6 Axialer
Localizer**

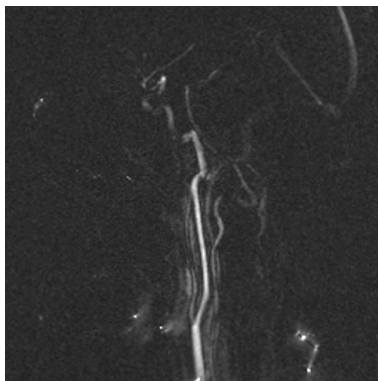


Abbildung 2.7 Gefäßscout links

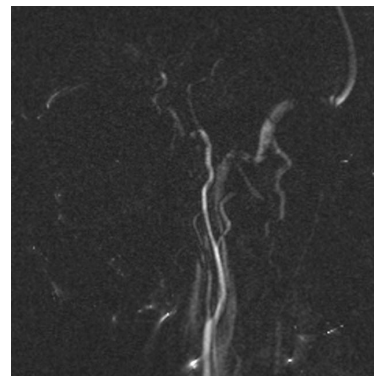


Abbildung 2.8 Gefäßscout rechts

Anschließend folgten eine T1-gewichtete sagittal akquirierte MP-RAGE-Sequenz, eine Phasenkontrastsequenz, eine MRV, und eine axial akquirierte FLAIR-Sequenz. Die MP-RAGE-Sequenz wurde bei Patienten mit und ohne Kontrastmittel, bei Probanden ohne Kontrastmittel durchgeführt. Aufgrund unterschiedlicher Erfordernisse, beispielsweise der Kontrastmittelgabe bei Patienten zur klinischen Evaluation, unterschied sich die Abfolge der Sequenzen von Patienten und Probanden leicht. In der folgenden Tabelle 2.1 sind die Protokolle für Patienten und Probanden dargestellt. Die Sequenzparameter waren für Patienten und Probanden gleich und sind in Tabelle 2.2 zu sehen. Die gesamte Untersuchungsdauer betrug ca. 30 Minuten.

Patienten	Probanden
Localizer	Localizer
Gefäßscout	Gefäßscout
T1-gewichtete MP-RAGE-Sequenz sagittal	T1-gewichtete MP-RAGE-Sequenz sagittal
Phasenkontrastsequenz	Phasenkontrastsequenz
MRV	MRV
Kontrastmittelgabe i. v.	
T2-gewichtete FLAIR-Sequenz axial	T2-gewichtete FLAIR-Sequenz axial
T1-gewichtete MP-RAGE-Sequenz sagittal	

Tabelle 2.1 Untersuchungsprotokoll für Patienten und Probanden

Sequenz	Dis- tance- factor	FOV <i>mm²</i>	Schicht- dicke <i>mm</i>	TR <i>ms</i>	TE <i>ms</i>	TA <i>min</i>	FA	Voxel- größe <i>mm³</i>	PAT
FLAIR	10%	220	3,00	7000,00	94,00	3:18	150°	0,9x0,9x3,0	off
MP-RAGE	20%	250	1,00	11,00	4,76	4:21	15°	1,0x1,0x1,0	2
PK-MRT	20%	140	4,00/6,00	40,25	7,19	*	20°	0,8x0,5x6,0	off
MRV	0%	160	2,00	23,00	5,43	2:46	45°	0,6x0,6x2,0	2

Tabelle 2.2 Sequenzparameter: FoV = Field of view, TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit, TA = Akquisitionszeit, FA = Flipwinkel, PAT = parallel acquisition technique, * = hier ist TA abhängig von der Herzfrequenz

2.3.3 Pulssequenzen

2.3.3.1 MP-RAGE-Sequenz

Die T1-gewichtete, dreidimensionale MP-RAGE-Sequenz wurde in 160 sagittalen Schnitten mit einer isotropen Voxelgröße akquiriert. Sie diente so zur Beurteilung des Gehirnvolumens bzw. des Atrophiegrades. Aus der dreidimensionalen Sequenz ließen sich alle weiteren Ebenen rekonstruieren. Bei Patienten wurde diese Sequenz sowohl vor als auch nach Kontrastmittelgabe durchgeführt, um eine Kontrastmittelanreicherung in Läsionen zu beurteilen. Sie erhielten 0,1 ml/kg Körpergewicht des Kontrastmittels Gadobutrol (Gadovist® von Bayer Healthcare, Leverkusen) intravenös als Bolus. Anschließend wurde der venöse Zugang mit 15 ml steriler Kochsalzlösung gespült.

Abbildung 2.9 zeigt die mediane Schicht einer sagittalen T1-gewichteten MP-RAGE-Sequenz.

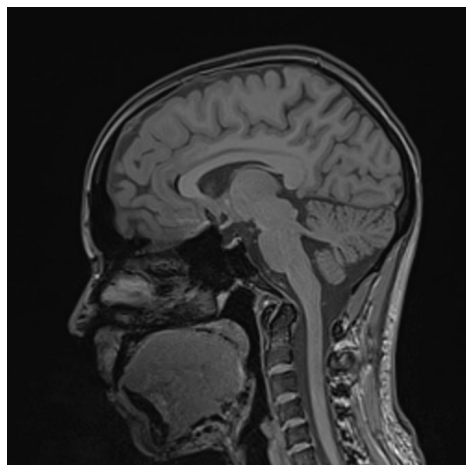


Abbildung 2.9 Sagittale T1-gewichtete MP-RAGE-Sequenz

2.3.3.2 FLAIR-Sequenz

Zur Darstellung von Läsionen diente eine FLAIR-Sequenz. In 45 axialen Schnitten wurde das gesamte Gehirn erfasst. Abbildung 2.10 zeigt eine Schicht einer axialen FLAIR-Sequenz.

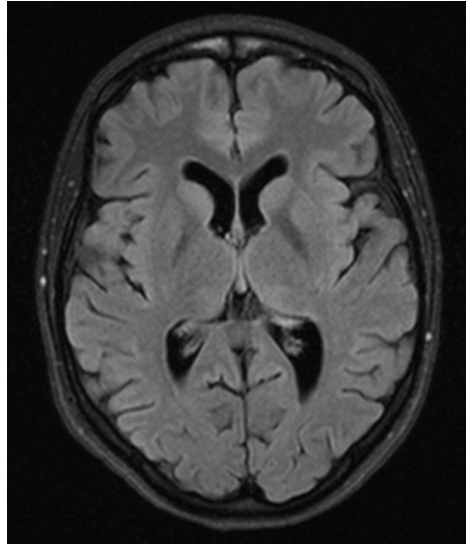


Abbildung 2.10 Axiale FLAIR-Sequenz

2.3.3.3 MRV

Die 2D time-of-flight MRV diente zur Darstellung der primären und sekundären Venen der infratentoriellen und höheren Zervikalregion. Der gescannte Bereich ist in Abbildung 2.11 in allen drei Ebenen dargestellt.

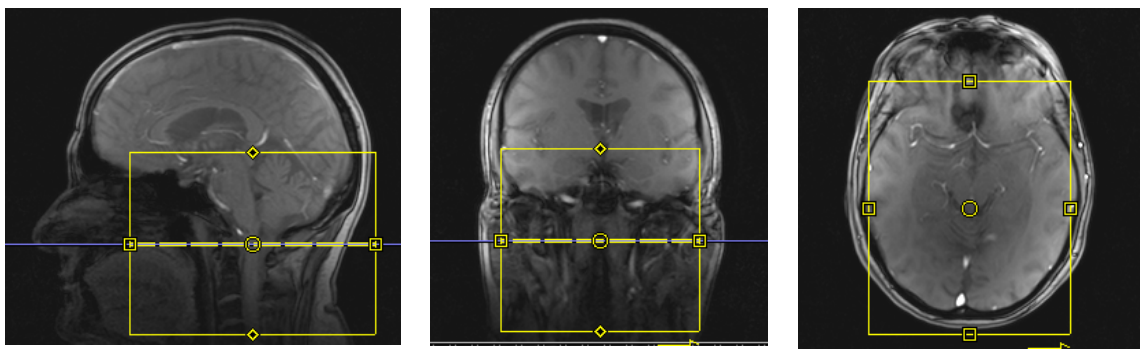


Abbildung 2.11 Planung des Scanbereiches der MRV anhand der sagittalen, koronaren und axialen Localizer-Sequenz

Aus den axialen Bildern (Abbildung 2.12) wurde mittels Computerrekonstruktion ein koronares Bild (Abbildung 2.13) erstellt. Anhand dieser Sequenz wurde das Vorhandensein von Volumenstrom beurteilt.

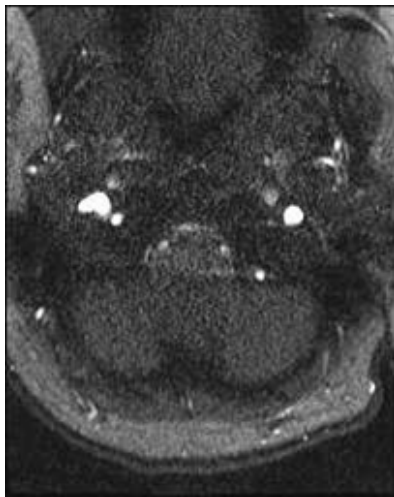


Abbildung 2.12 Axiale MRV



Abbildung 2.13 Koronare Rekonstruktion der MRV

2.3.3.4 Phasenkontrastsequenz

Die Phasenkontrastsequenz lieferte quantitative Daten über den Volumenstrom in den Blutgefäßen und im Spinalkanal. Die Akquisitionsebene wurde so gewählt, dass sie sowohl perpendicular zum Verlauf der Blutgefäße als auch perpendicular zum Spinalkanal lag. Hinsichtlich des Verlaufs der Blutgefäße diente die Gefäßscoutsequenz als Orientierung. Die Messebene sollte sich hier auf der rechten und linken Seite jeweils oberhalb der Carotisbifurkation, innerhalb der Atlasschleife der A. vertebralis und möglichst senkrecht auf den Aa. carotes internae und den Aa. vertebrales befinden (Abbildung 2.14). Nun wurde anhand der sagittalen MP-RAGE-Sequenz geprüft, ob sich die gewählte Ebene auf mittlerer Höhe des zweiten Zervikalwirbels senkrecht zur Flussrichtung im Spinalkanal befindet und gegebenenfalls korrigiert (Abbildung 2.15). Für den Blutfluss wurde der VENC auf 80 cm/Sekunde eingestellt, konnte aber falls die Bildqualität unzureichend war durch den Untersucher individuell auf Werte zwischen 70 und 100 cm/Sekunde angepasst werden. Der VENC für den cerebrospinalen Fluss wurde auf 8 cm/Sekunde eingestellt, konnte aber auf Werte zwischen 7 und 10 cm/Sekunde angepasst werden. In Abbildung 2.16 heben sich die blutführenden Gefäße deutlich vom Hintergrund ab. Der Spinalkanal mit inliegendem Rückenmark ist in Abbildung 2.17 gut erkennbar.

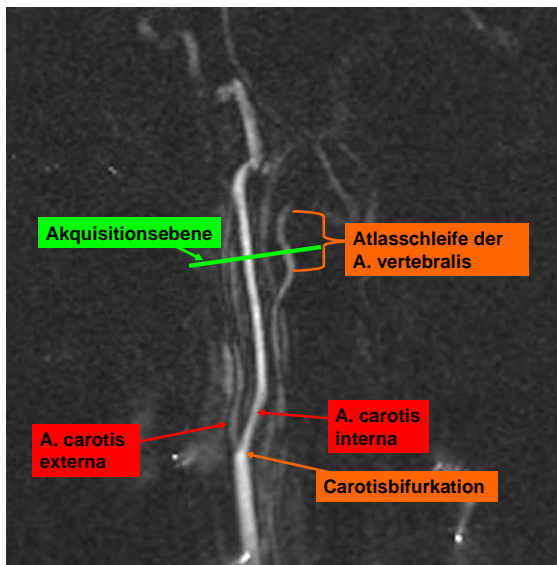


Abbildung 2.14 Sagittaler Gefäßscout mit Akquisitionsebene für die Blutflussmessung

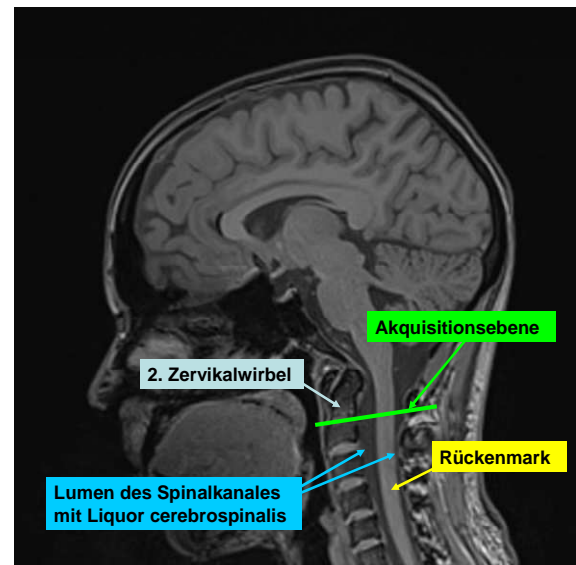


Abbildung 2.15 Sagittale MP-RAGE-Sequenz mit eingezeichneter Akquisitionsebene für die Messung des cerebrospinalen Flusses

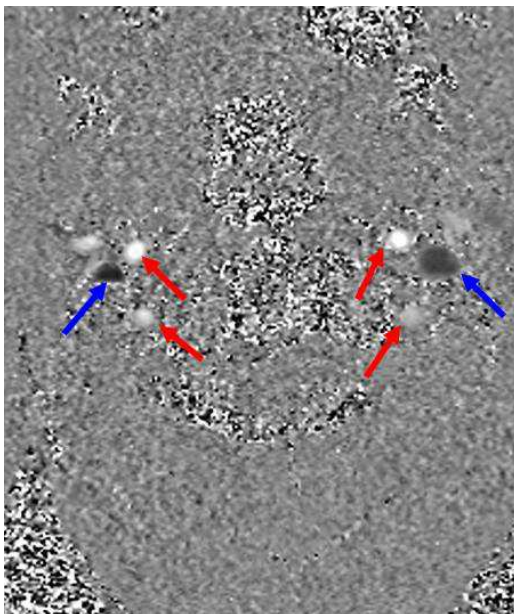


Abbildung 2.16 Phasenkontrastsequenz Blutfluss (rote Pfeile: Fluss durch Arterien, blaue Pfeile: Fluss durch Venen)

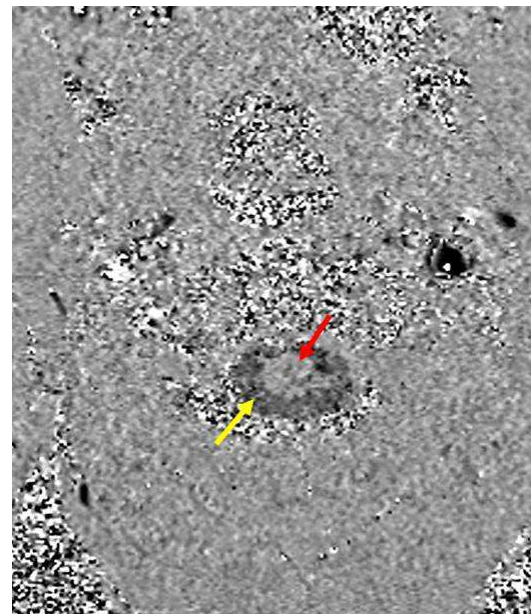


Abbildung 2.17 Phasenkontrastsequenz cerebrospinaler Fluss (roter Pfeil: Rückenmark, gelber Pfeil: Fluss durch den Spinalkanal)

2.4 Analyse der MRT-Daten

Die MRT-Daten aller Patienten und Probanden wurden anhand eines Codes aus zwei bzw. drei Buchstaben und zwei Zahlen pseudonymisiert. Patienten erhielten das Pseudonym MS_xx, Probanden erhielten das Pseudonym CTR_xx

2.4.1 Auswertung der morphologischen Sequenzen

Die visuelle Auswertung der morphologischen Sequenzen führte eine Fachärztin für Radiologie mit Schwerpunktbezeichnung Neuroradiologie durch. Die Analyse erfolgte verblindet, d.h. für die Auswerterin war nicht ersichtlich ob es sich um einen Patienten oder Probanden handelte.

2.4.1.1 MP-RAGE-Sequenz

Anhand der sagittalen und rekonstruierten axialen Bilder dieser Sequenz wurde visuell die Atrophie des Gehirns beurteilt. Ausschlaggebend waren hier die Tiefe der Sulci und die Ventrikelgröße. Die Atrophie wurde in drei Graden angegeben: keine Atrophie, leichte Atrophie, deutliche Atrophie.

Außerdem wurden bei Patienten in der MP-RAGE-Sequenz nach Kontrastmittelgabe die supra- und infratentoriell gelegenen, Kontrastmittel anreichernden Läsionen gezählt und ihre Summe als absoluter Wert angegeben.

2.4.1.2 FLAIR-Sequenz

Die T2-FLAIR-Sequenz ermöglichte die Darstellung von akuten Schädigungen, beispielsweise einem Ödem oder chronischen Läsionen, wie z. B. Marklagerläsionen. Die Läsionen wurden nach ihrer Lokalisation in supra- und infratentorielle Läsionen unterschieden. Die Läsionslast wurde visuell semiquantitativ in 6 Graden angegeben wobei 1 keine Läsionen und 6 diffus konfluierende Läsionen bedeutet.

2.4.1.3 Extrakranielle MRV

Sowohl anhand der koronaren Rekonstruktion als auch an den axialen Originalbildern wurde das Vorhandensein von Volumenstrom durch primäre Venen, d.h. rechte und linke V. jugularis interna (IJV) und sekundäre Venen,

d.h. jeweils rechte und linke V. vertebralis (VV), V. epiduralis (EV) und tiefe Zervikalvene (DCV) beurteilt. Abbildung 2.18 zeigt die beurteilten Venen in einem axialen Schnitt.

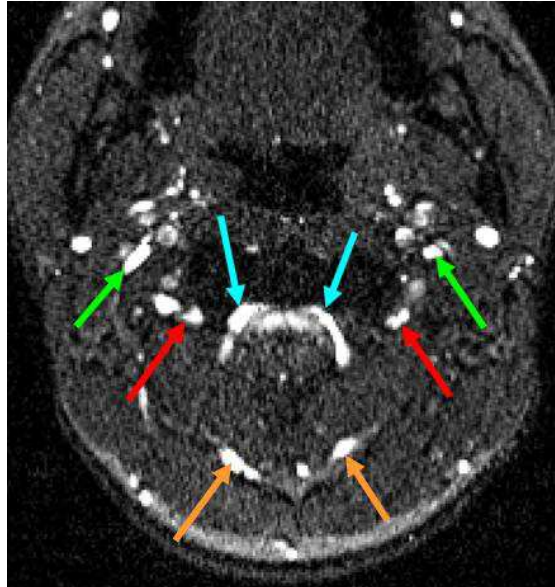


Abbildung 2.18 Venöse Abflusswege in der MRV: IJVs (grün), VV (rot), EV (blau), DCV (gelb)

Der sekundärvenöse Abstrom wurde in 6 Graden einer Ordinalskala angegeben:

- 1 = kein sekundärvenöser Abstrom, gesamter Abstrom erfolgt über die IJVs
- 2 = minimaler sekundärvenöser Abstrom in einem von drei Abflusswegen (VV, EV oder DCV)
- 3 = betonter sekundärvenöser Abstrom in einem von drei Abflusswegen (VV, EV oder DCV) nur auf einer Seite
- 4 = betonter sekundärvenöser Abstrom in einem der drei Abflusswege (VV, EV oder DCV) auf beiden Seiten
- 5 = betonter sekundärvenöser Abstrom in zwei der drei Abflusswegen (VV, EV, DCV) auf beiden Seiten
- 6 = betonter sekundärvenöser Abstrom in allen drei Abflusswegen (VV, EV, DCV) auf beiden Seiten

2.4.2 Auswertung der Phasenkontrastsequenz

Mit der Software MRIcp_1_11_10.exe (Alperin Noninvasive Diagnostics, Miami, FL) wurde die Phasenkontrastsequenz ausgewertet. Das Programm erkennt Graustufenbereiche in der axialen Messebene über einen Herzzyklus bestehend aus 32 Bildern. Da die Flussgeschwindigkeit innerhalb eines Gefäßes in einer Ebene zu einem Zeitpunkt relativ homogen ist, erscheint die Region des Gefäßschnittes in einer homogenen Graustufe und hebt sich vom umgebenden statischen Gewebe deutlich ab. Für beide gemessenen Flussgeschwindigkeiten wurden die Regions of Interest (ROIs) getrennt eingezeichnet. In der Sequenz mit höherem VENC (70-100cm/Sekunde) waren die rechte und linke A. carotis interna, die rechte und linke A. vertebralis und die rechte und linke V. jugularis interna dargestellt (Abbildung 2.20). In der Sequenz mit niedrigerem VENC (7-10 cm/Sekunde) waren der Spinalkanal sowie das darin liegende Rückenmark gut erkennbar (Abbildung 2.21). Sekundärvenen konnten je nach Flussgeschwindigkeit in einer der beiden Sequenzen dargestellt sein. Mittels automatischer Erkennung wurden die ROIs am Bildschirm umrandet. Dazu wurde mit der Mouse in die Mitte des Gefäßlumens geklickt und das Programm erkannte und markierte den umliegenden Bereich mit ähnlicher Flussgeschwindigkeit unter Berücksichtigung des gesamten Herzzyklus bestehend aus 32 Bildern. Gegebenenfalls konnte mehrmals geklickt werden um das gesamte Gefäß zu markieren, falls vom Programm nicht sofort das gesamte Lumen erkannt wurde. Auch eine manuelle Korrektur war möglich aber nur in Ausnahmefällen nötig. Die Analyse erfolgte durch die Autorin unter Supervision einer in dieser Methode erfahrenen medizinisch-technischen Radiologieassistentin. Abbildung 2.19 zeigt schematisch die zu markierenden ROIs.

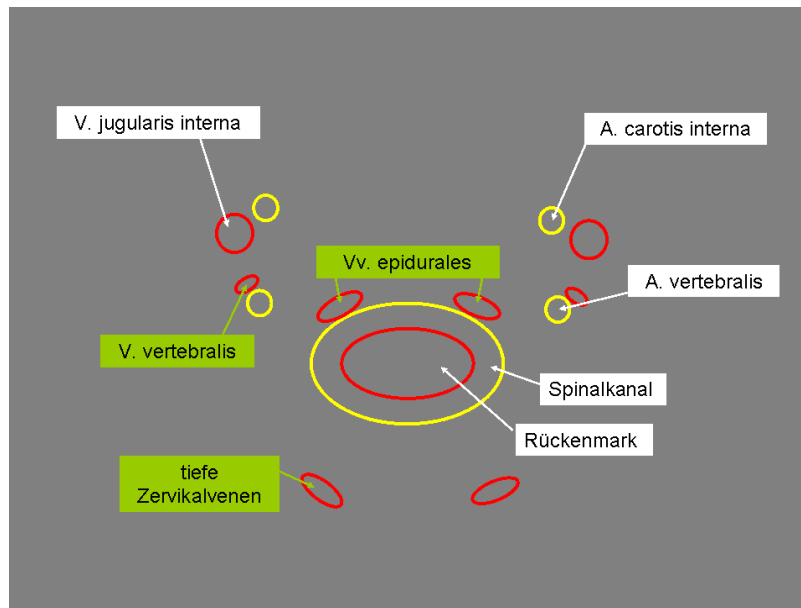


Abbildung 2.19 Regions of Interest (schematisch): Zu markieren sind die IJVs, Aa. carotes internae, Aa. vertebrales, der Spinalkanal und das Rückenmark. Sind Sekundärvenen vorhanden, so sind diese ebenfalls zu markieren (Vv. epidurales, Vv. vertebrales, tiefe Zervikalvenen)

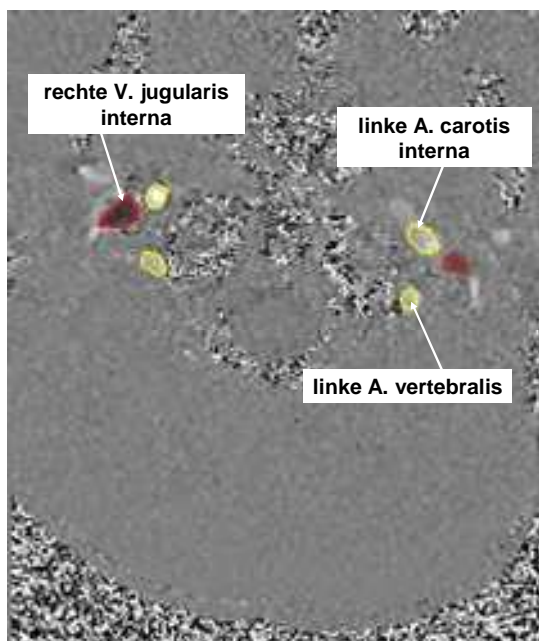


Abbildung 2.20 Regions of Interest (bearbeitet mit MRlcp_1_11_10.exe): Markiert sind hier die beiden IJVs, die beiden Aa. carotides internae und die beiden Aa. vertebrales.



Abbildung 2.21 Regions of Interest (bearbeitet mit MRlcp_1_11_10.exe): Markiert sind hier der Spinalkanal, das Rückenmark und eine rechte und eine linke DCV.

Die Entstehung von Flussartefakten bei der Messung wurde weitestgehend vermieden, indem der VENC angepasst wurde. Datensätze mit nur wenigen Alias wurden trotzdem verwendet, da es mit der Software möglich ist diese Artefakte zu korrigieren. Alias zeigen sich als gegensätzlich gefärbte Pixel im Inneren eines Gefäßes (s. 1.4.5.4). Abbildung 2.22 zeigt ein Phasenkontrastbild mit Flussartefakten, Abbildung 2.23 zeigt dasselbe Bild nach Korrektur.

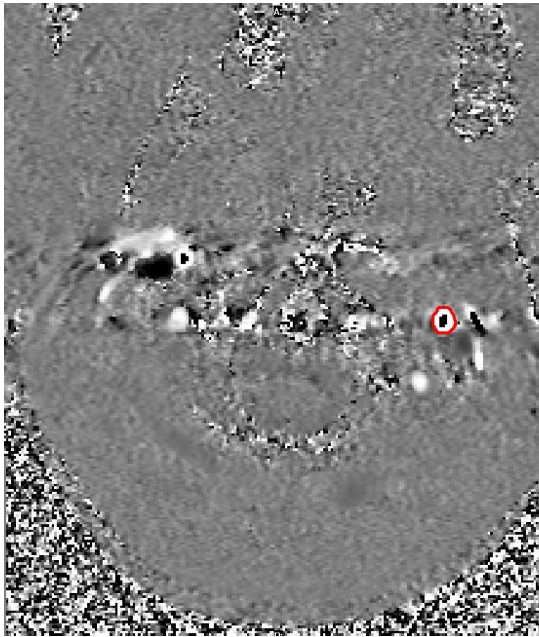


Abbildung 2.22 Flussartefakte Originalbild:
Flussartefakte in der linken A. carotis interna

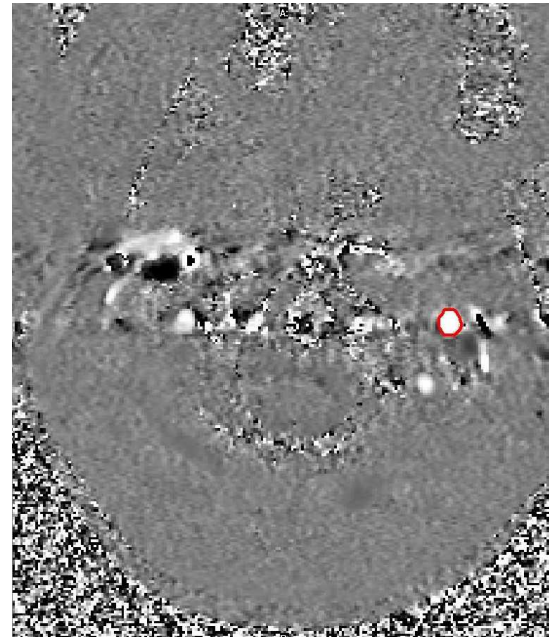


Abbildung 2.23 Flussartefakte nach Korrektur: Nach der Korrektur erscheint das markierte Gebiet gleichmäßig gefärbt und die MRIcp-Software erkennt im ganzen Gefäß dieselbe Flussrichtung.

Anhand der Graustufen der in der markierten Fläche enthaltenen Pixel, die für eine bestimmte Flussgeschwindigkeit stehen, errechnete MRIcp_1_11_10.exe den Fluss und die Fläche in der markierten ROI. Vom Programm wurde jeweils die Fläche in mm^2 und der Volumenstrom in ml/Minute für die linke und rechte EV (LEV, REV), linke und rechte VV (LVV, RVV), linke und rechte DCV (LDCV, RDCV) und die linke und rechte V. jugularis interna (LIJV, RIJV) errechnet. Aus diesen Parametern wurden weitere Werte wie der totale cerebrale Blutfluss, der totale venöse Volumenstrom, der nichterfasste venöse Ausstrom, die Querschnittsfläche des Liquorkanals, das Schlagvolumen des Liquors, die intrakranielle Volumenänderung, der Druckgradient und der intrakranielle Compliance-Index errechnet. Außerdem erstellte das Programm eine Druck-

Volumen-Kurve aus der sich der intrakranielle Druck (MRIcp) ableiten ließ. Die Berechnung der genannten Parameter wurde in 1.2.6 erläutert. In Tabelle 2.3 sind die von MRIcp_1_11_10.exe errechneten Flussparameter mit Abkürzung und Einheit angegeben.

Flussparameter	Abkürzung	Einheit
Volumenstrom durch die linke V. epiduralis	LEV flow	ml/min
Volumenstrom durch die rechte V. epiduralis	REV flow	ml/min
Volumenstrom durch die linke V. vertebralis	LVV flow	ml/min
Volumenstrom durch die rechte V. vertebralis	RVV flow	ml/min
Volumenstrom durch die linke tiefe Zervikalvene	LDCV flow	ml/min
Volumenstrom durch die rechte tiefe Zervikalvene	RDCV flow	ml/min
Volumenstrom durch die linke V. jugularis interna	LIJV flow	ml/min
Volumenstrom durch die rechte V. jugularis interna	RIJV flow	ml/min
totaler cerebraler Blutfluss	TCBF	ml/min
totaler venöser Ausstrom	TVO flow	ml/min
nichterfasster venöser Ausstrom (=Differenz zwischen arteriellem Einstrom und venösem Ausstrom als prozentualer Anteil am TCBF)	UMVOF	%
Querschnittsfläche des Liquorflusses	CSF area	cm ²
Schlagvolumen des cerebrospinalen Flusses pro cm ³ Gehirngewebe	CSF sv	ml/cm ³
intrakranielle Volumenänderung	ICVC	ml
Druckgradient	PG	mmHg/cm
MR-bestimmter intrakranieller Druck	MRIcp	mmHg

Tabelle 2.3 Flussparameter ermittelt von MRIcp_1_11_10.exe: Die Flussparameter sind jeweils mit Abkürzung und Einheit angegeben.

Das Programm gab die errechneten Werte als Excel-Datei aus. Zudem wurde ein MRIcp-Report (Abbildung 2.24) angezeigt. Diese Daten wurden durch die Auswerter auf Plausibilität geprüft. Der tolerierte UMVOF wurde auf maximal 25% begrenzt. Diese Differenz kommt zustande, wenn im venösen Ausstrom weniger Volumenstrom austritt als über die Arterien in den Schädel eintritt. Der Grund ist häufig, dass sekundäre Venen weder mit dem hohen VENC des Blutflussfensters noch mit dem niedrigen VENC des Spinalkanalfensters detektiert wurden oder, dass es sich um sehr kleine Gefäße handelt, die in der

Auflösung der Phasenkontrastmessung nicht erfasst wurden. Der Volumenstrom durch diese Venen fehlt folglich in der Berechnung. Ist der Anteil an undetektiertem Fluss zu hoch, so ist die Messung zu verwerfen.

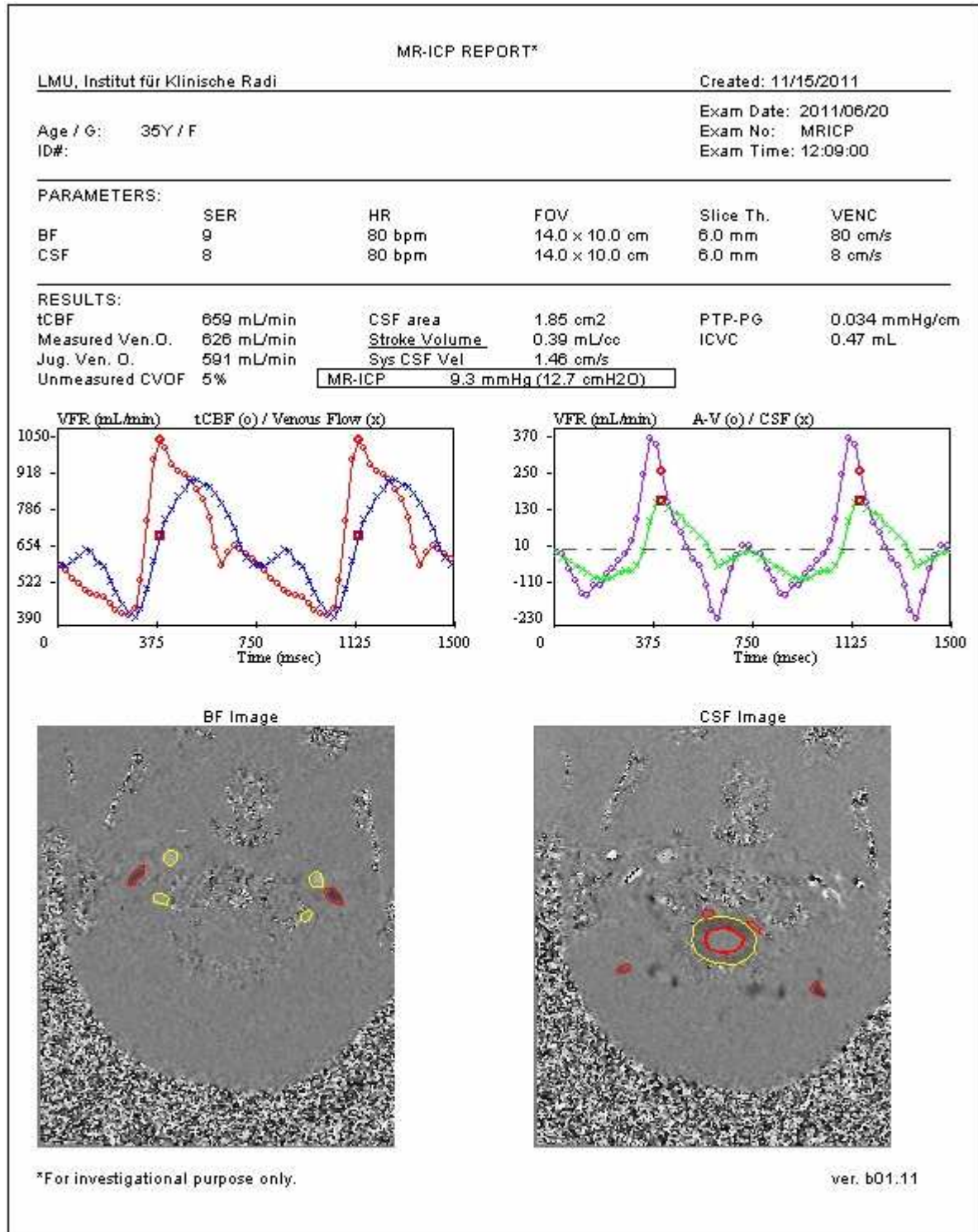


Abbildung 2.24 MRICP-Report: Beispiel für vom Programm errechnete Flussparameter und Flusskurven

2.5 Statistik

Die Befunde und Ergebnisse der Untersuchungen wurden verglichen und verschiedene statistische Zusammenhänge der einzelnen Parameter miteinander überprüft. Die statistische Auswertung wurde mit Excel (MS Office 2003) und zusammen mit einem Statistiker des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität (IBE) mittels R Version 2.13.1 erstellt.

Ein $p\text{-Wert} \leq 0,05$ (= 5%) wurde als statistisch signifikant betrachtet. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

Ob ein Zusammenhang mit dem Kollektiv (Patienten oder Probanden) und der Atrophie des Gehirnparenchyms besteht, wurde mit dem exakten Test nach Fisher untersucht. Der Zusammenhang der Atrophie mit klinischen Faktoren wurde mit der Korrelation nach Spearman überprüft.

Eine Korrelation der Zugehörigkeit zu einem Kollektiv (Patient oder Proband) und dem MRV-Grad wurde anhand des exakten Tests nach Fisher untersucht.

Um festzustellen, ob der TCBF mit dem Alter, der Zugehörigkeit zu einem Kollektiv (Patient oder Proband) oder dem Geschlecht zusammenhängt, wurde der TCBF mit einer linearen Regression modelliert. Hierbei wurde der TCBF mittels einer inversen Wurzel transformiert, um die Normalverteilungsannahme des Regressionsmodells zu erfüllen.

Da der sekundärvenöse Abstrom (SVF) ein Bruchteil des TCBF ist und in Prozent angegeben wird, wurde für die Überprüfung des Zusammenhangs mit dem Alter, der Zugehörigkeit zu einem Kollektiv (Patient oder Proband), dem Geschlecht, der klinischen Faktoren oder dem MRV-Grad eine lineare Regression verwendet. Hierbei wurde die Prozentangabe mittels einer Logit-Transformation transformiert, um der Normalverteilungsannahme des Regressionsmodells zu genügen.

Für die Testung der Volumenströme auf Unterschiede bei Patienten und Probanden wurde eine lineare Regression verwendet.

Für die Überprüfung einer Korrelation des MRIcp mit dem Alter, der Zugehörigkeit zu einem Kollektiv (Patient oder Proband), dem Geschlecht oder klinischen Faktoren wurde der MRIcp mit einer linearen Regression modelliert. Hierbei wurde der MRIcp mittels einer inversen Wurzel transformiert, um die Normalverteilungsannahme des Regressionsmodells zu erfüllen.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Ergebnisse

3.1.1 Zusammensetzung des Patientenkollektives

Im Zeitraum von 14.09.2009 bis 22.11.2011 wurden 86 Datensätze von konsekutiven Patienten mit der Diagnose MS mit dem standardisierten Studienprotokoll erhoben. Fünf Patienten wurden ausgeschlossen, da bei ihnen ein CIS vorlag. Drei Patienten wurden ausgeschlossen, da ein RDS vorlag. Bei einer Patientin lag eine NMO vor. Von ihr gab es drei Datensätze im Verlauf, die alle ausgeschlossen wurden. Elf Datensätze wurden wegen unzureichender Bildqualität aus der Studie ausgeschlossen. Die unzureichende Bildqualität wurde durch starke Schwankungen der Herzfrequenz mit resultierender Unschärfe der Gefäßränder, Bewegung des Patienten während der Messung, sowie inkorrekte Einstellung von Sequenzparametern verursacht. Für eine Patientin lag zum Zeitpunkt der statistischen Analyse kein passender Datensatz einer altersentsprechenden Kontrollperson vor, weshalb auch sie ausgeschlossen werden musste. 15 Patienten wurden im angegebenen Zeitraum zweimal untersucht. Eine Patientin wurde dreimal untersucht. Bei den Mehrfachuntersuchungen wurde jeweils nur der Datensatz mit der besten Bildqualität in die Studie eingeschlossen. In Tabelle 3.1 sind die Patientennummern der ausgeschlossenen bzw. mehrfach untersuchten Patienten aufgeführt.

Ausschluss- grund	CIS	RDS	NMO	unzureichende Bildqualität	fehlende Kontrolle	Doppel- unter- suchung	Dreifach- unter- suchung
Pseudonym	MS_34	MS_47	MS_04	MS_27	MS_31	MS_01	MS_02
	MS_41	MS_60		MS_28		MS_05	
	MS_43	MS_64		MS_29		MS_06	
	MS_49			MS_30		MS_08	
	MS_53			MS_40		MS_09	

			MS_42		MS_10	
			MS_50		MS_11	
			MS_55		MS_12	
			MS_56		MS_13	
			MS_58		MS_14	
			MS_62		MS_25	
					MS_26	
					MS_44	
					MS_46	
					MS_54	

Tabelle 3.1 Patientenpseudonym mit jeweiligem Ausschlussgrund: Fünf Patienten mit einem CIS, drei Patienten mit einem RDS und eine Patientin mit einer NMO wurden ausgeschlossen. Elf Datensätze wurden wegen unzureichender Bildqualität ausgeschlossen. Für eine Patientin gab es keinen passenden Probandendatensatz. Von 15 Patienten lagen zwei und von einem Patienten lagen drei Datensätze vor.

Insgesamt konnten 46 Datensätze in die Studie eingeschlossen werden. Der jüngste Patient war 12 Jahre und 0 Monate, der älteste Patient 63 Jahre und 8 Monate alt. Das Alter der Patienten betrug im Median 30,66 Jahre (1. Quartile ($Q_{.25}$): 17,76; 3. Quartile ($Q_{.75}$): 38,02). 14 Datensätze stammen von männlichen (30,4%) und 32 von weiblichen Patienten (69,6%). Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten ist damit 1:2 und spiegelt so die für die MS bekannte Gynäkotropie wider.

3.1.2 Klinische Patientendaten

Es wurden die MS-Typen RRMS mit kompletter Remission, mit inkompletter Remission und die SPMS unterschieden. 34 Patienten (74%) hatten eine RRMS mit kompletter Remission, zehn Patienten (22%) eine RRMS mit inkompletter Remission und zwei Patienten (4%) eine SPMS. Der EDSS der Studienpatienten reichte von minimal 0 bis maximal 8,5 (Median = 2,5; $Q_{.25}$ = 1,5; $Q_{.75}$ = 4). 39 Patienten (85%) hatten einen EDSS-Grad kleiner oder gleich 4,5 (= gehfähig ohne Hilfe und Ruhepause mind. 300 m; ganztägig arbeitsfähig, aber mit gewissen Einschränkungen wegen relativ schwerer Behinderung). In Abbildung 3.1 ist dargestellt wie viele männliche und weibliche Patienten sich im jeweiligen EDSS-Grad befanden.

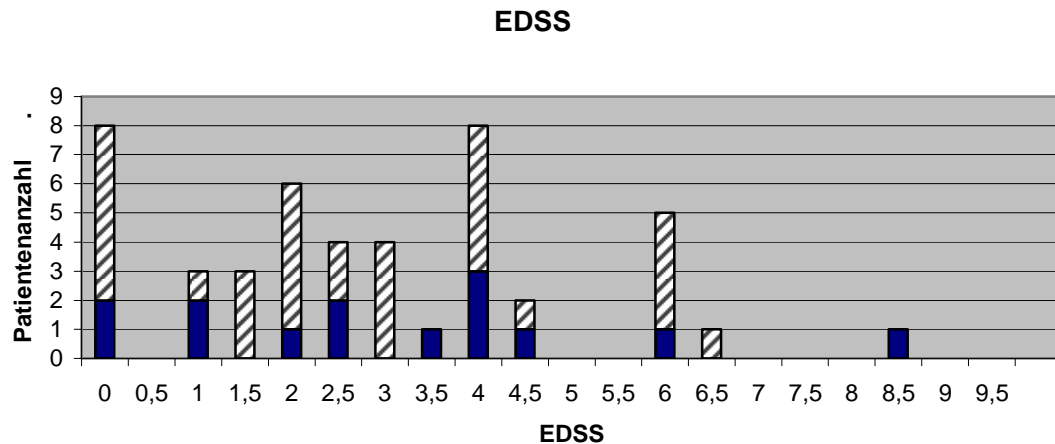


Abbildung 3.1 EDSS: Verteilung des EDSS-Grades im Patientenkollektiv (rot schraffiert: weibliche Patienten, blau: männliche Patienten)

Die MS-Erkrankung bestand im Median seit 4,00 Jahren ($Q_{.25}$: 2,00; $Q_{.75}$: 10,75). Bei dem Patienten mit der kürzesten Krankheitsdauer wurde die Diagnose zum Zeitpunkt der Untersuchung gestellt. Die längste Erkrankungsdauer betrug 30 Jahre.

Einige Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einem Schub (MS_12, MS_14, MS_19, MS_21, MS_23, MS_26, MS_44). Der letzte Schub des am längsten schubfreien Patienten lag maximal 11,4 Jahre zurück (MS_20). Im Median war der letzte Schub vor 5 Monaten ($Q_{.25}$: 1,00; $Q_{.75}$: 10,75).

31 Patienten (67,4%) erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine medikamentöse Therapie. Die eingesetzten Medikamente waren Natalizumab bei elf Patienten (35%), Mitoxantron bei einem Patienten (3%), Methylprednisolon bei drei Patienten (10%), Glatirameracetat bei neun Patienten (29%), Azathioprin bei einem Patienten (3%), Interferon- β bei drei Patienten (10%) und Fingolimod bei drei Patienten (10%). Ein Patient erhielt zusätzlich zu Methylprednisolon IVIG. Abbildung 3.2 zeigt die Anzahl der Patienten pro eingesetztes Medikament. In Tabelle 3.2 sind die Patientennummern mit den jeweils eingesetzten Medikamenten aufgeführt.

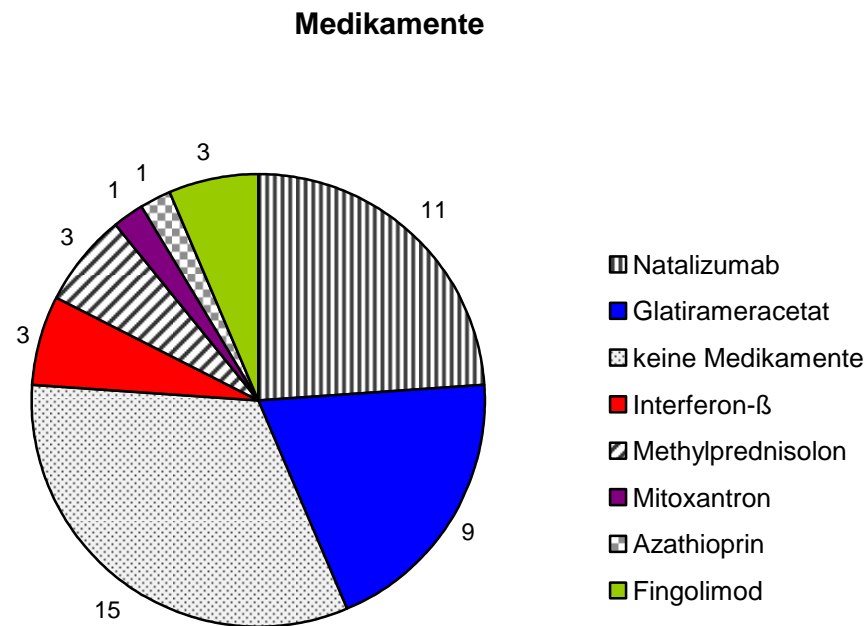


Abbildung 3.2 Medikamente: Anzahl der behandelten Patienten pro Medikament

Medi- kament	Natali- zumab	Mito- xantron	Methyl- prednisolon	Glatiramer- acetat	Aza- thioprin	Interferon -β	Fingo- limod
Pseudo- nym	MS_14	MS_23	MS_02	MS_01	MS_17	MS_05	MS_15
	MS_16		MS_13+IVIG	MS_06		MS_07	MS_66
	MS_18		MS_21	MS_08		MS_52	MS_68
	MS_20			MS_09			
	MS_22			MS_10			
	MS_24			MS_19			
	MS_26			MS_36			
	MS_32			MS_38			
	MS_35			MS_51			
	MS_39						
	MS_45						

Tabelle 3.2 Patientenpseudonym mit jeweiliger Medikation: Es wurden Natalizumab, Mitoxantron, Methylprednisolon, Glatirameracetat, Azathioprin, Interferon-β und Fingolimod eingesetzt. Ein Patient erhielt zusätzlich zu Methylprednisolon IVIG.

3.1.3 Zusammensetzung des Probandenkollektives

Als gesunde Kontrollpersonen nahmen 46 vom Alter und Geschlecht dem Patientenkollektiv entsprechende Probanden an der MRT-Untersuchung teil. Bei Probanden unter 18 Jahren war die Altersdifferenz zwischen Patient und Proband maximal 10 Monate. Probanden ab 18 Jahren unterschieden sich um maximal 14 Monate. Der jüngste gesunde Teilnehmer war 12 Jahre und 10 Monate, der Älteste war 62 Jahre und 10 Monate alt. Der Median betrug 30,23 Jahre ($Q_{.25}$: 18,30; $Q_{.75}$: 38,07).

3.2 Morphologie

3.2.1 Atrophie des Gehirnparenchyms

3.2.1.1 Atrophie bei Patienten und Probanden

Der Grad der Atrophie des Gehirnparenchyms wurde visuell anhand der MP-RAGE-Sequenz ausgewertet. Patienten und Probanden wurden in die drei Kategorien, keine Atrophie, leichte Atrophie oder deutliche Atrophie eingeteilt. Abbildung 3.3 zeigt die Verteilung auf die drei Kategorien in einem Balkendiagramm. Die Auswertung dieser Sequenz und der Vergleich der Patienten- und Probandendaten ergaben, dass die Atrophie des Hirnparenchyms in der visuellen Auswertung in unserem Patientenkollektiv stärker ausgeprägt war als bei unserem Probandenkollektiv ($p < 0,0001$).

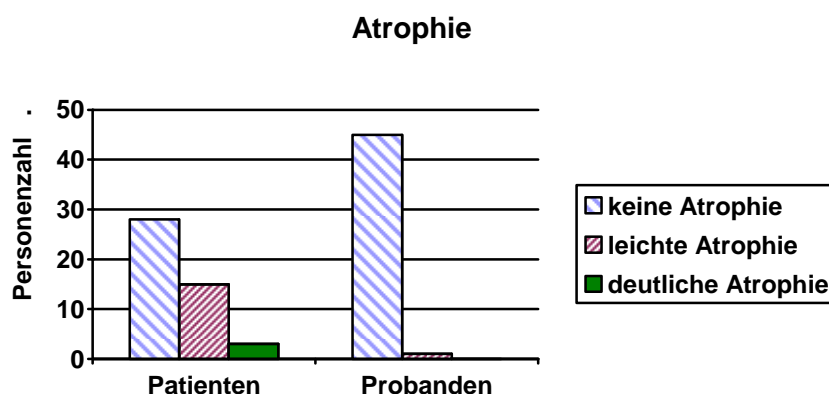


Abbildung 3.3 Atrophie des Gehirnparenchyms bei Patienten und Probanden

3.2.1.2 Atrophie im Zusammenhang mit klinischen Faktoren

Die Atrophie bei MS-Patienten korreliert mit der Dauer der Erkrankung ($p = 0,0013$) und mit dem EDSS ($p < 0,0001$). Abbildung 3.4 zeigt die Korrelation der Atrophie mit der Dauer der MS-Erkrankung. Abbildung 3.5 zeigt die Korrelation der Atrophie mit dem EDSS.

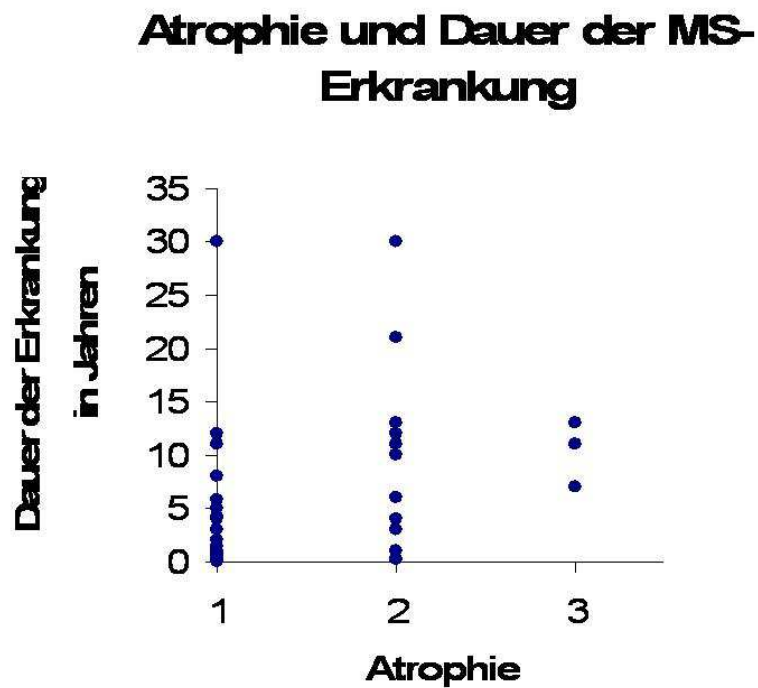


Abbildung 3.4 Atrophie und Dauer der MS-Erkrankung: Je länger die Erkrankung besteht, desto stärker ist die Atrophie ($p = 0,0013$), Korrelationskoeffizient nach Spearman: $\rho = 0,46$.

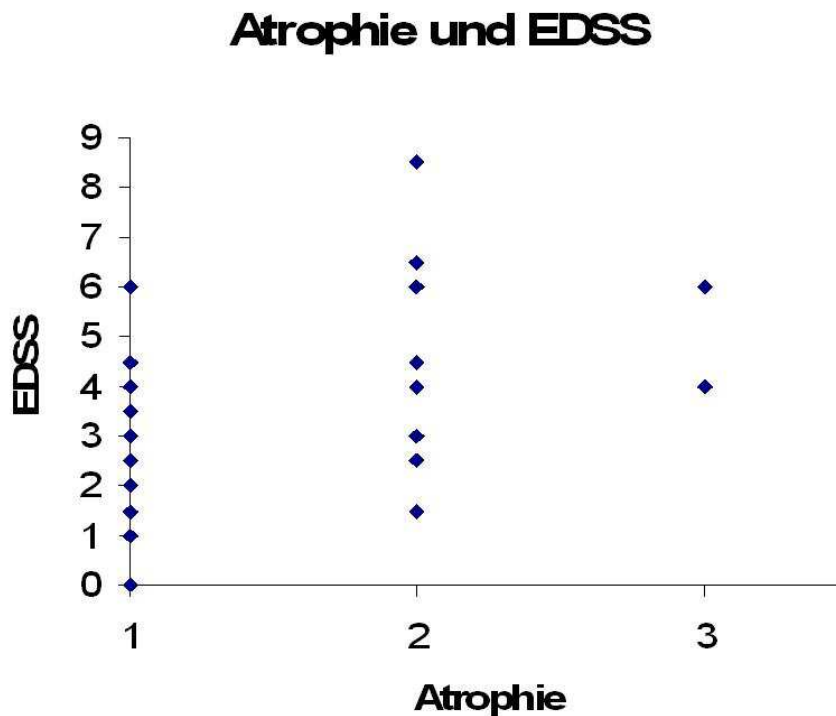


Abbildung 3.5 Atrophie und EDSS: Je höher der EDSS ist, desto stärker ist die Atrophie ($p < 0,0001$).

3.2.2 Läsionen im Marklager

Die Läsionslast wurde visuell anhand der FLAIR-Sequenz bestimmt. Die Läsionslast wurde in 6 Stufen eingeteilt, wobei Stufe 1 keine Läsion und Stufe 6 diffus konfluierende Läsionen bedeutet (supratentoriell: Median: 3,5; $Q_{.25}$: 3,0; $Q_{.75}$: 4,0 infratentoriell: Median: 2; $Q_{.25}$: 1,0; $Q_{.75}$: 3,0). Die Anzahl der Kontrastmittel anreichernden Läsionen supra- und infratentoriell bei Patienten wurde in den MP-RAGE-Sequenzen (im Vergleich der nativen zu den kontrastverstärkten Sequenzen) bestimmt und ihre Summe als absoluter Wert angegeben. Patienten hatten im Median eine Kontrastmittel anreichernde Läsion ($Q_{.25}$: 0; $Q_{.75}$: 2,75).

In der Kontrollgruppe traten in acht Fällen supratentorielle Läsionen in geringem Ausmaß (Stufe 2) auf. Infratentoriell waren bei keinem Probanden Läsionen erkennbar (Stufe 1). Da bei Probanden die Untersuchung ohne Kontrastmittel erfolgte, kann über Kontrastmittel anreichernde Läsionen keine Aussage getroffen werden.

Abbildung 3.6 zeigt eine Schicht einer axialen FLAIR-Sequenz eines Probanden ohne Läsionen. Abbildung 3.7 zeigt eine Schicht einer axialen FLAIR-Sequenz eines Patienten mit sehr vielen supratentoriellen Läsionen (Stufe 6). Die Abbildungen 3.8 und 3.9 zeigen eine axiale Schicht einer MP-RAGE-Sequenz eines Patienten vor und nach der Kontrastmittelgabe. Abbildung 3.10 zeigt eine axiale Schicht einer MP-RAGE-Sequenz eines Patienten mit einer infratentoriellen Kontrastmittel anreichernden Läsion.

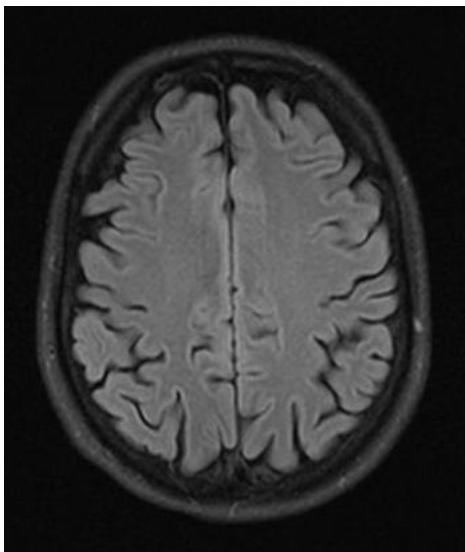


Abbildung 3.6 axiale FLAIR-Sequenz von Proband CTR_15: keine supratentoriellen Läsionen (Stufe 1)

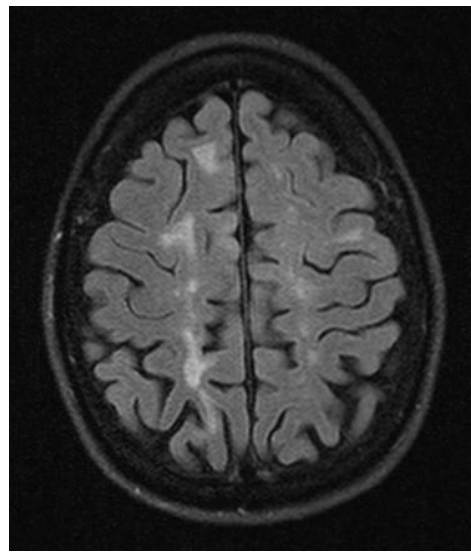


Abbildung 3.7 axiale FLAIR-Sequenz von Patient MS_12: konfluierende supratentorielle Läsionen (Stufe 6)

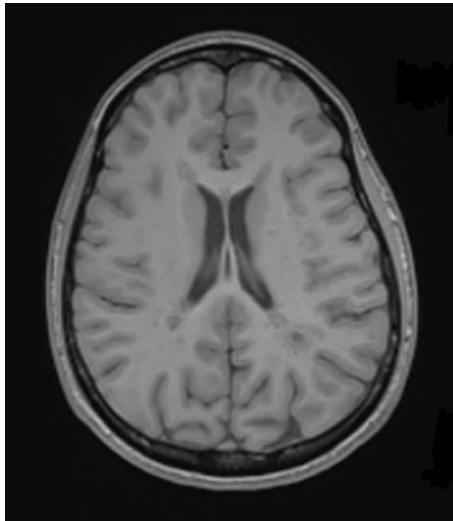


Abbildung 3.8 axiale MP-RAGE-Sequenz von Patient MS_51 vor Kontrastmittelgabe

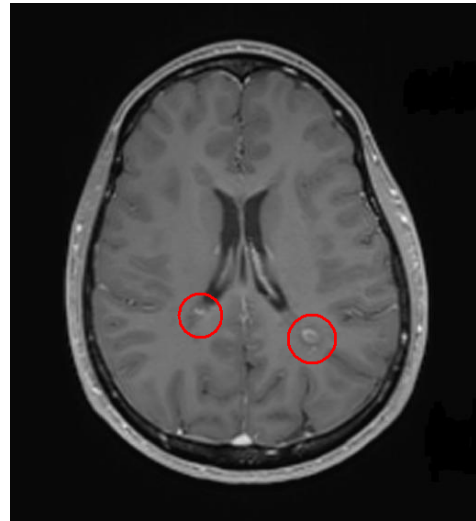


Abbildung 3.9 axiale MP-RAGE-Sequenz von Patient MS_51 nach Kontrastmittelgabe: Kontrastmittel anreichernde Läsionen zeichnen sich hyperintens ab (eingekreist)

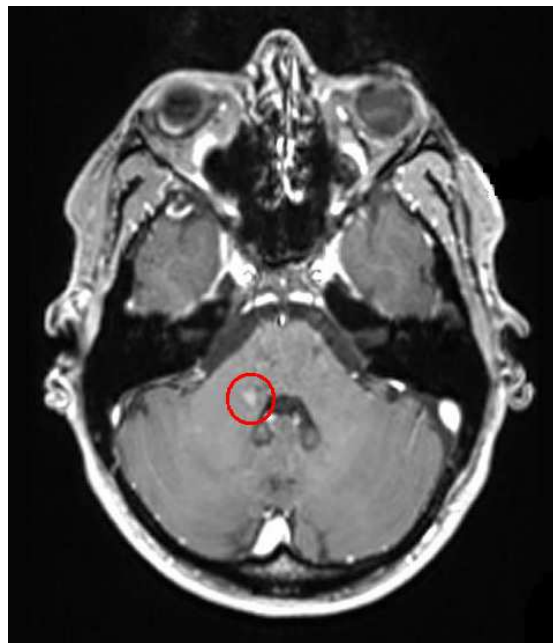


Abbildung 3.10 axiale MP-RAGE-Sequenz von Patient MS_23 nach Kontrastmittelgabe: infratentorielle Kontrastmittel anreichernde Läsion (eingekreist)

In Tabelle 3.3 sind die supra- und infratentoriellen Läsionen aller Patienten und Probanden, sowie die Summe der supra- und infratentoriell Kontrastmittel anreichernden Läsionen aller Patienten aufgeführt.

Pseudo- nym	supra- tentorielle Läsionen	infra- tentorielle Läsionen	KM anreichernde Läsionen
MS_01	4	2	1
MS_02	3	2	0
MS_03	2	1	0
MS_05	4	2	1
MS_06	4	1	0
MS_07	2	2	0
MS_08	2	2	2
MS_09	5	2	0
MS_10	3	1	3
MS_11	3	2	3
MS_12	6	5	5
MS_13	3	1	2
MS_14	3	3	1
MS_15	3	1	1
MS_16	5	4	12
MS_17	2	2	0
MS_18	2	3	0
MS_19	4	1	6
MS_20	5	3	0
MS_21	3	1	0
MS_22	4	4	0
MS_23	6	3	26
MS_24	3	5	1
MS_25	2	2	0
MS_26	3	2	3
MS_32	4	2	0
MS_33	3	3	3
MS_35	3	2	0
MS_36	5	3	2
MS_37	4	4	1
MS_38	4	1	0

Pseudo- nym	supra- tentorielle Läsionen	infra- tentorielle Läsionen
CTR_01	2	1
CTR_02	1	1
CTR_03	1	1
CTR_05	1	1
CTR_06	1	1
CTR_07	1	1
CTR_08	1	1
CTR_09	1	1
CTR_10	1	1
CTR_11	1	1
CTR_12	2	1
CTR_13	2	1
CTR_14	1	1
CTR_15	1	1
CTR_16	1	1
CTR_17	2	1
CTR_18	1	1
CTR_19	1	1
CTR_20	1	1
CTR_21	1	1
CTR_22	2	1
CTR_23	1	1
CTR_24	1	1
CTR_25	1	1
CTR_26	1	1
CTR_32	2	1
CTR_33	1	1
CTR_35	1	1
CTR_36	1	1
CTR_37	1	1
CTR_38	1	1

MS_39	4	1	0
MS_44	2	2	1
MS_45	4	4	0
MS_46	4	2	3
MS_48	2	1	0
MS_51	5	4	14
MS_52	4	2	0
MS_57	3	1	0
MS_59	4	2	1
MS_61	2	3	0
MS_63	4	1	0
MS_65	4	2	4
MS_66	4	3	0
MS_67	2	1	3
MS_68	2	1	1

CTR_39	1	1
CTR_44	1	1
CTR_45	1	1
CTR_46	1	1
CTR_48	1	1
CTR_51	2	1
CTR_52	1	1
CTR_57	1	1
CTR_59	1	1
CTR_61	1	1
CTR_63	1	1
CTR_65	1	1
CTR_66	1	1
CTR_67	1	1
CTR_68	2	1

Tabelle 3.3 Beurteilung der Läsionen anhand der FLAIR- und MP-RAGE-Sequenzen: Das Ausmaß der supratentoriellen und infratentoriellen Marklagerläsionen wurde visuell semiquantitativ in 6 Stufen (1= keine Läsionen bis 6= konfluierende Läsionen) angegeben. Bei Kontrastmittel (KM) anreichernden Läsionen in der MP-RAGE-Sequenz wurde die absolute Anzahl angegeben.

3.3 Qualitative visuelle Auswertung des sekundärvenösen Flusses

Anhand der MRV-Sequenz wurde der Blutfluss durch die sekundären Venen visuell beurteilt und in Schweregrade von 1 (vollständiger primärvenöser Abfluss) bis 6 (sekundärvenöser Abfluss in allen drei Abflusswegen auf beiden Seiten) eingeteilt. In Abbildung 3.11 ist jeweils eine koronare MRV einer Person mit MRV-Grad 1 (CTR_46) und mit MRV-Grad 6 (MS_11) zu sehen.

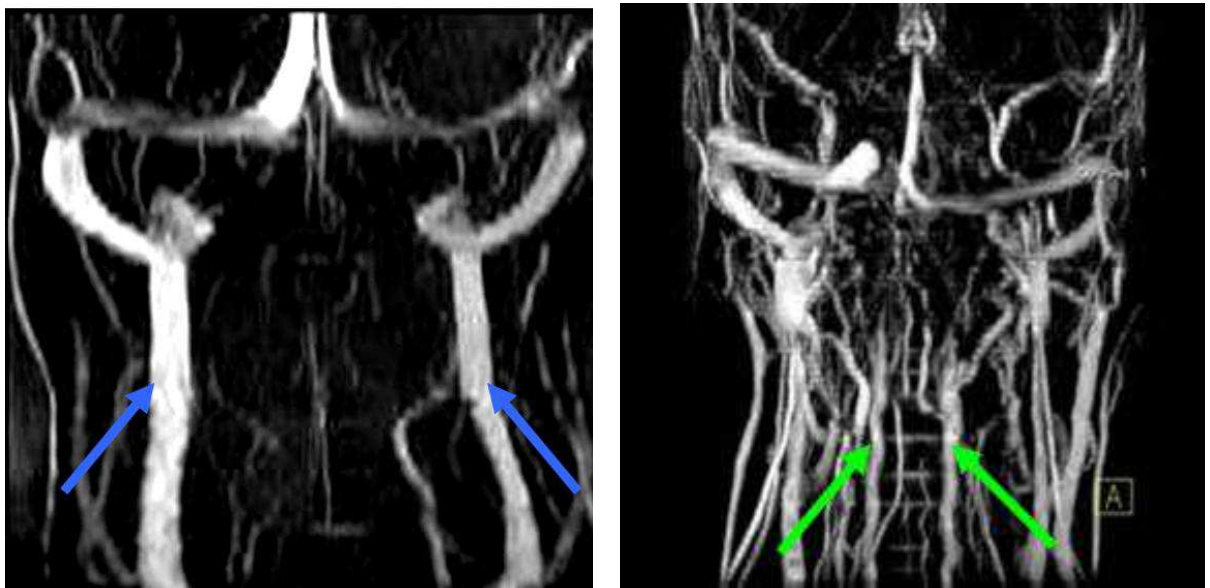


Abbildung 3.11 MRV-Grade: links: koronare Rekonstruktion eines MRV Grad 1. Die Pfeile kennzeichnen die rechte und linke V. jugularis interna. **rechts:** koronare Rekonstruktion eines MRV Grad 6 mit multiplen sekundären Venen. Stellvertretend sind die rechte und linke V. epiduralis mit Pfeilen gekennzeichnet.

Von drei Patienten (MS_01, MS_03, MS_67) und drei Kontrollen (CTR_13, CTR_36, CTR_61) war diese Sequenz nicht vorhanden. Diese sechs Personen gingen deshalb nicht in die Auswertung mit ein. Somit wurden 43 Patientensequenzen und 43 Probandensequenzen ausgewertet. Die Häufigkeit der MRV-Grade im Patienten- und Probandenkollektiv ist in Abbildung 3.12 zu sehen. Der MRV-Grad wurde dichotomisiert. Patienten und Probanden mit MRV-Grad 1 bis 3 wurden in Gruppe 0 eingeteilt. Patienten und Probanden mit MRV-Grad 4 bis 6 wurden in Gruppe 1 eingeteilt. Abbildung 3.13 zeigt die Anzahl der Patienten und Probanden in den beiden Gruppen. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der MRV-Gruppe (0 oder 1), der die Person zugeordnet wurde und dem Kollektiv (Patient oder Proband), dem diese Person angehört, festgestellt. Signifikant mehr Patienten befanden sich in Gruppe 1 mit dem höheren MRV-Grad bzw. signifikant mehr Probanden befanden sich in Gruppe 0 mit dem niedrigeren MRV-Grad ($p < 0,0001$). Im Patientenkollektiv korrelierte der MRV-Grad nicht signifikant mit der Dauer der Erkrankung ($p = 0,1505$).

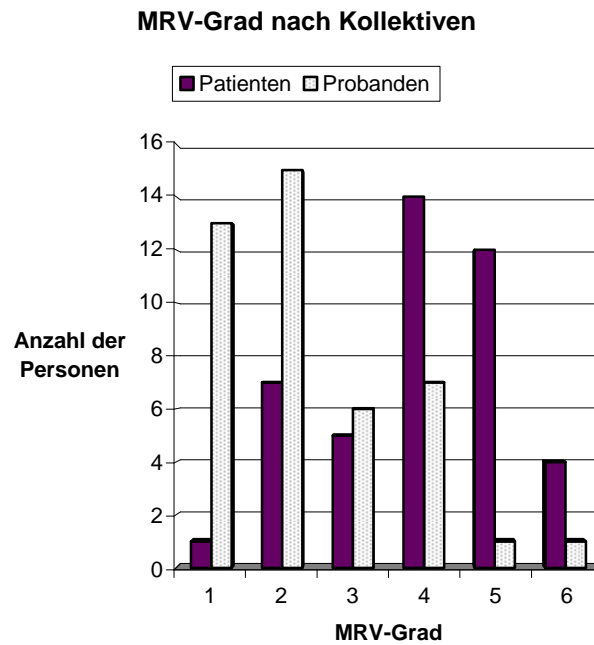


Abbildung 3.12 MRV-Grad nach Kollektiven: Anzahl der Patienten und Probanden mit den MRV-Graden 1 bis 6

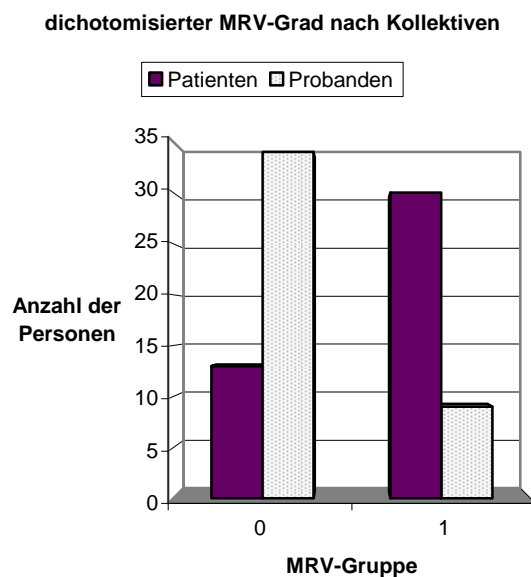


Abbildung 3.13 Dichotomisierter MRV-Grad nach Kollektiven: Anzahl der Patienten und Probanden in den MRV-Gruppen 0 und 1

3.4 Quantitative Auswertung der Flussparameter

Auf Basis der Phasenkontrast-Sequenz wurden die Parameter totaler cerebraler Fluss (TCBF), sekundärvenöser Abstrom (SVF), jugularvenöser Fluss (JVF) und der MR-tomographisch abgeschätzte intrakranielle Druck (MRlcp) quantitativ ermittelt.

3.4.1 Totaler cerebraler Fluss (TCBF)

Der TCBF von Patienten betrug $711,89 \text{ ml/min} \pm 140,89 \text{ ml/min}$. Der TCBF von Probanden betrug $752,22 \text{ ml/min} \pm 128,17 \text{ ml/min}$. Hinsichtlich des TCBF bestand zwischen Patienten und Probanden kein signifikanter Unterschied ($p = 0,0840$). Der TCBF war signifikant abhängig von Alter ($p < 0,0001$) und Geschlecht ($p = 0,0168$). Jüngere Personen hatten einen höheren TCBF als ältere Personen (Patienten < 18 Jahre $777,13 \text{ ml/min} \pm 169,49 \text{ ml/min}$, Patienten ≥ 18 Jahre $688,87 \text{ ml/min} \pm 124,09 \text{ ml/min}$, Probanden < 18 Jahre $834,82 \text{ ml/min} \pm 176,75 \text{ ml/min}$, Probanden ≥ 18 Jahre $723,06 \text{ ml/min} \pm 92,91 \text{ ml/min}$). Männer hatten einen höheren TCBF (Patienten: $767,08 \text{ ml/min} \pm 154,83 \text{ ml/min}$; Probanden: $783,46 \text{ ml/min} \pm 124,37 \text{ ml/min}$) als Frauen (Patientinnen: $687,75 \text{ ml/min} \pm 129,56 \text{ ml/ml}$; Probandinnen: $738,54 \text{ ml/min} \pm 129,33 \text{ ml/min}$). Die Abbildungen 3.14 und 3.15 zeigen den TCBF bei Patienten und Probanden in der Alters- und Geschlechterverteilung.

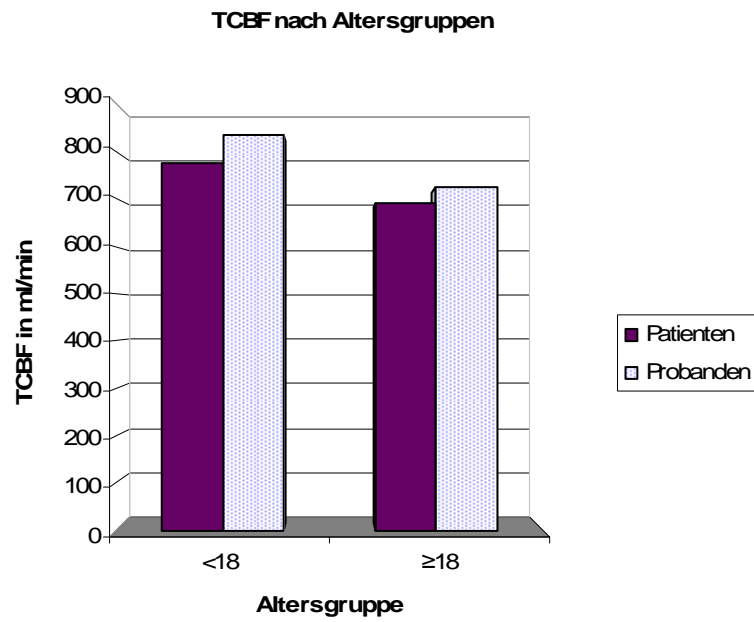


Abbildung 3.14 TCBF (Mittelwert) bei Patienten und Probanden in den Altersgruppen <18 Jahre und ≥18 Jahre

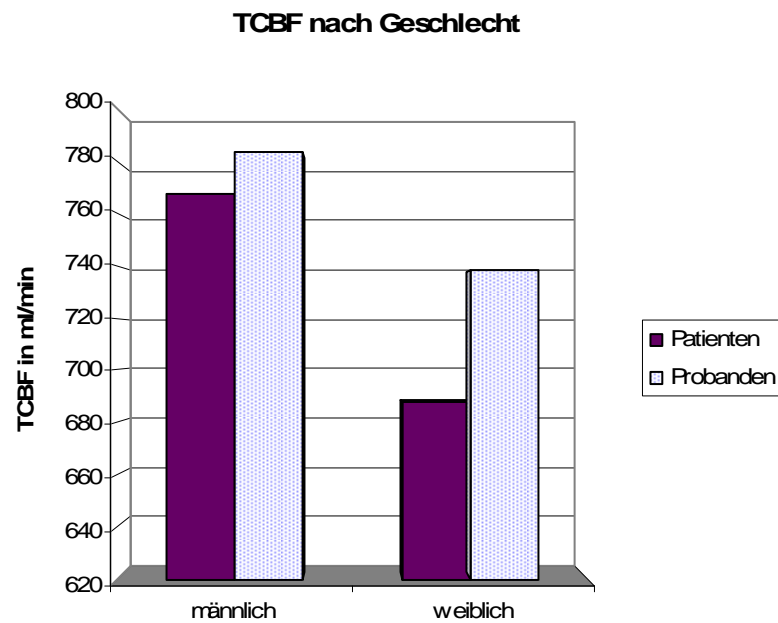


Abbildung 3.15 TCBF (Mittelwert) bei männlichen und weiblichen Patienten und Probanden

3.4.2 Sekundärvenöser Abstrom (SVF)

Die Summe des Volumenstromes durch die erfassten sekundären Venen, LEV, REV, LVV, RVV, LDCV und RDCV wurde als sekundärvenöser Abstrom (SVF) zusammengefasst. Dieser wurde als prozentualer Anteil am TCBF angegeben. Zwischen Patienten ($15,18\% \pm 17,43\%$) und Probanden ($8,96\% \pm 10,01\%$) bestand hier ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0471$). Bei Patienten war der SVF größer als bei Probanden. Dies ist in Abbildung 3.16 dargestellt. Alter und Geschlecht hatten keinen signifikanten Einfluss auf den SVF.

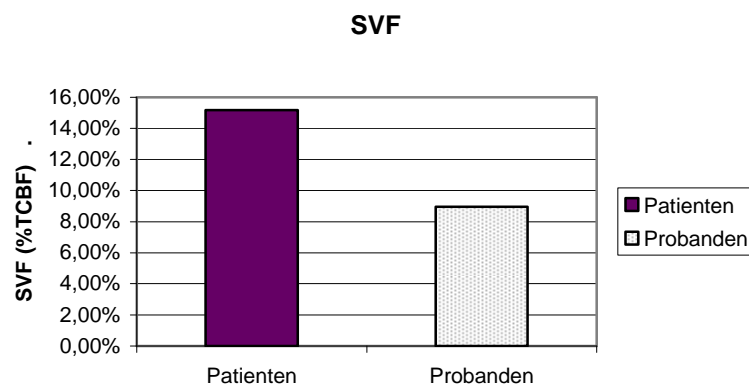


Abbildung 3.16 SVF bei Patienten und Probanden: Der SVF gibt den sekundärvenösen Fluss als prozentualen Anteil am TCBF an.

3.4.2.1 Effekt von Co-Faktoren auf den SVF

Bei alleiniger Betrachtung des Patientenkollektives wurde kein signifikanter Einfluss des MS-Typs, der Dauer der Erkrankung, dem EDSS, der Zeit seit dem letzten Schub oder der Läsionslast auf den sekundärvenösen Abstrom festgestellt ($p > 0,17$).

3.4.2.2 Korrelation des SVF mit der visuellen Auswertung

Der SVF korrelierte signifikant mit dem MRV-Grad ($p < 0,0001$). Je höher der MRV-Grad war, desto mehr Volumenstrom über sekundäre Venen ließ sich quantifizieren. In Abbildung 3.17 ist jeder Patient und Proband als Punkt entsprechend dem MRV-Grad und dem zugehörigen SVF eingezeichnet. Die Mittelwerte mit Standardabweichung zeigt Tabelle 3.4.

MRV-Grad	SVF %	Standard- abweichung
1	2,57	$\pm 2,30$
2	4,65	$\pm 4,86$
3	11,93	$\pm 5,47$
4	11,10	$\pm 9,23$
5	26,20	$\pm 21,35$
6	38,23	$\pm 23,64$

Tabelle 3.4 Mittelwerte und Standardabweichung des SVF pro MRV-Grad

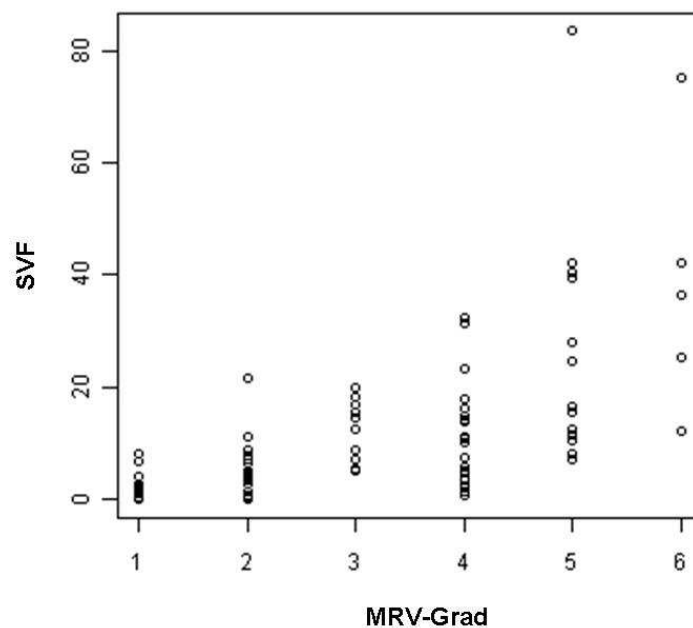


Abbildung 3.17 Scatterplot für SVF stratifiziert nach dem MRV-Grad

3.4.3 Jugularvenöser Abstrom (JVF)

Die Summe des Volumenstroms durch die rechte und linke V. jugularis interna wurde als JVF zusammengefasst und als Prozentsatz des TCBF angegeben. Alter und Geschlecht hatten keinen signifikanten Einfluss. Bei Patienten war der

JVF tendenziell geringer (MW: 69,63% \pm 19,79%) als bei Probanden (MW: 78,28% \pm 12,19%) und mit einem p-Wert von 0,0506 nahe der Signifikanzgrenze. Betrachtet man die Kollektive ergibt sich für Patienten < 18 Jahre 71,08% \pm 23,13%, für Patienten \geq 18 Jahre 69,12% \pm 18,83%, für Probanden < 18 Jahre 76,84% \pm 13,12% und für Probanden \geq 18 Jahre 78,79% \pm 12,01%. In Abbildung 3.18 ist der JVf in den vier Kollektiven dargestellt.

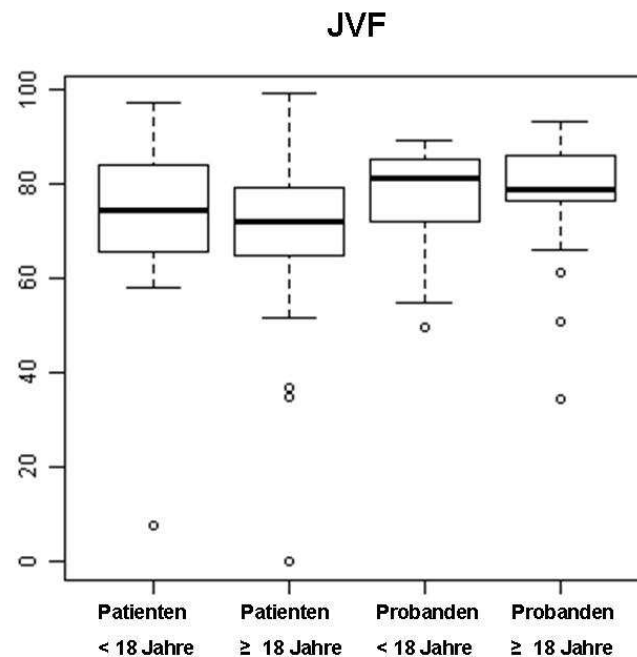


Abbildung 3.18 JVf in den Kollektiven Patienten < 18 Jahre, Patienten \geq 18 Jahre, Probanden < 18 Jahre, Probanden \geq 18 Jahre

3.4.3.1 Effekt von Co-Faktoren auf den JVf

Die Faktoren MS-Typ und Dauer der MS-Erkrankung hatten keinen signifikanten Einfluss auf den JVf ($p \geq 0,760$).

3.4.4 Flussparameter im Überblick

Die beiden nachfolgenden Tabellen 3.5 und 3.6 zeigen den TCBF in ml/min und die Volumenströme durch sekundäre Venen und die IJVs als absolute Zahlen (ml/min) sowie als prozentuale Anteile am TCBF (%) für Patienten und Probanden. Die rechte Spalte gibt den zugehörigen MRV-Grad an. In Tabelle 3.7 sind die p-Werte angegeben, die sich ergeben, wenn Patienten- und Probandenwerte auf Unterschiede getestet werden.

Pseudonym	Alter in Jahren	Geschlecht 1=m 2=w	sek.ven. Abstrom ml/min	SVF %	jug.ven. Abstrom ml/min	JVF %	TCBF ml/min	MRV Grad
MS_01	16	2	64,3	11,57	401,56	72,24	555,89	
MS_02	14	2	186,41	27,93	387,52	58,05	667,51	5
MS_03	15	2	110,43	11,81	618,33	66,12	935,18	
MS_05	16	2	725,64	75,29	75,37	7,82	963,78	6
MS_06	17	2	0	0,00	569,61	76,16	747,96	2
MS_07	13	1	176,64	18,38	753,94	78,45	961,06	3
MS_08	14	1	47,97	5,13	880,62	94,14	935,46	2
MS_09	16	1	60,42	8,76	606,12	87,92	689,38	3
MS_10	12	2	185,56	12,48	635,47	64,90	979,11	5
MS_11	23	1	106,05	12,25	577,97	66,78	865,47	6
MS_12	46	2	45,45	7,15	499,81	78,60	635,92	5
MS_13	38	2	32,43	5,31	468,56	76,67	611,12	3
MS_14	30	2	42,28	7,39	407,41	71,24	571,86	4
MS_15	23	2	29,05	3,33	646,22	74,09	872,18	2
MS_16	31	2	408,97	83,41	0	0,00	490,31	5
MS_17	59	2	232,24	39,61	216,54	36,93	586,32	5
MS_18	25	2	0	0,00	488,08	83,70	583,14	2
MS_19	43	2	171,97	24,76	363,86	52,40	694,45	5
MS_20	34	2	33,8	4,70	616,82	85,79	719,01	4
MS_21	50	1	119,04	15,60	521,98	68,39	763,25	5
MS_22	34	2	128,97	17,98	498,8	69,55	717,16	4
MS_23	28	2	20,63	2,53	711,02	87,06	816,68	4
MS_24	19	1	82,68	10,65	542,82	69,94	776,08	5
MS_25	30	2	243,32	40,61	336,06	56,09	599,19	5
MS_26	24	2	81,68	10,66	579,75	75,69	765,97	4
MS_32	56	1	181,17	25,21	410,13	57,08	718,57	6
MS_33	38	1	18,92	3,38	443,71	79,16	560,52	4
MS_35	55	2	9,07	2,04	325,34	73,23	444,3	4
MS_36	15	2	82,28	11,28	512,3	70,22	729,6	4
MS_37	63	1	47,03	11,57	300,23	73,87	406,41	5
MS_38	17	2	30,25	4,72	622,04	97,14	640,38	2
MS_39	32	1	204,37	31,21	393,38	60,07	654,89	4
MS_44	17	2	14,88	2,86	414,92	79,76	520,19	1
MS_45	47	1	2,62	0,29	799,27	89,43	893,7	2
MS_46	40	2	34,24	5,08	594,26	88,18	673,92	3
MS_48	31	1	78,98	10,24	566,65	73,48	771,15	4
MS_51	19	1	300,5	36,41	287,9	34,88	825,43	6
MS_52	31	1	13,35	1,45	812,45	88,53	917,74	4
MS_57	32	2	4,11	0,63	591,97	90,45	654,48	4
MS_59	37	2	3,53	0,48	724,13	98,89	732,24	2
MS_61	30	2	99,02	13,94	474,05	66,75	710,21	4

MS_63	48	2	91,21	16,43	376,9	67,91	554,98	5
MS_65	30	2	110,34	14,06	508,71	64,84	784,6	4
MS_66	31	2	51,03	8,03	460,28	72,43	635,44	5
MS_67	28	2	181,13	26,88	348	51,64	673,86	
MS_68	28	2	108,9	14,69	491,54	66,33	741,09	3
Mittelwert			108,76	15,18	497,01	69,63	711,89	3,95
Standardabweichung			±128,12	±17,43	±176,38	±19,79	±140,89	±1,29

Tabelle 3.5 Volumenströme Patienten: Für jeden Patienten sind der TCBF, der sekundärvenöse und jugularvenöse Volumenstrom absolut und in prozentualem Anteil am TCBF und der MRV-Grad angegeben.

Pseudonym	Alter in Jahren	Geschlecht 1=m 2=w	sek.ven. Abstrom ml/min	SVF %	jug.ven. Abstrom ml/min	JVF %	TCBF ml/min	MRV Grad
CTR_01	17	2	196,96	42,30	231,02	49,62	465,62	5
CTR_02	14	2	60,06	7,01	732,28	85,46	856,86	3
CTR_03	15	2	143,37	14,95	760,47	79,30	958,97	4
CTR_05	16	2	55,16	6,53	753,06	89,11	845,09	2
CTR_06	16	2	13,15	2,27	471,55	81,28	580,14	1
CTR_07	13	1	22,57	2,19	824,93	80,01	1030,99	1
CTR_08	14	1	30,66	3,32	747,76	80,97	923,52	2
CTR_09	16	1	183,83	21,67	464,51	54,76	848,23	2
CTR_10	12	2	39,97	4,13	822,43	84,95	968,14	2
CTR_11	24	1	63,95	8,01	741,62	92,92	798,13	1
CTR_12	45	2	20,63	2,70	591,15	77,38	763,93	2
CTR_13	37	2	29,71	4,62	477,09	74,13	643,6	
CTR_14	30	2	13,54	1,45	761,91	81,79	931,58	2
CTR_15	22	2	74,56	12,55	467,52	78,72	593,88	3
CTR_16	31	2	149,27	19,93	459,22	61,32	748,89	3
CTR_17	60	2	12,63	1,69	581,52	77,91	746,4	1
CTR_18	25	2	5,99	1,02	540,01	91,95	587,28	1
CTR_19	44	2	111,7	16,36	520,21	76,21	682,64	4
CTR_20	35	2	34,7	5,27	591	89,72	658,71	4
CTR_21	50	1	3,58	0,49	674,58	93,10	724,56	1
CTR_22	34	2	23,07	3,63	463,24	72,92	635,27	4
CTR_23	27	2	150,32	23,44	423,15	65,99	641,28	4
CTR_24	19	1	10,64	1,33	683,78	85,74	797,46	2
CTR_25	29	2	28,06	3,61	603,69	77,75	776,43	2
CTR_26	25	2	30,64	4,06	559,43	74,08	755,17	1
CTR_32	56	1	70,29	8,90	669,97	84,87	789,38	2
CTR_33	39	1	18,77	2,43	708,19	91,50	773,96	1
CTR_35	55	2	42,11	6,67	492,83	78,08	631,16	1
CTR_36	15	2	85,65	12,50	605,97	88,42	685,36	
CTR_37	62	1	2,42	0,41	464,61	79,23	586,39	1

CTR_38	17	2	0	0,00	684,53	83,37	821,04	1
CTR_39	32	1	68,54	7,75	752,03	84,98	884,92	2
CTR_44	17	2	114,51	11,08	669,72	64,78	1033,87	2
CTR_45	48	1	123,43	16,73	558,31	75,66	737,93	3
CTR_46	40	2	13,21	1,72	629,45	82,00	767,6	1
CTR_48	30	1	220,47	32,28	347,14	50,82	683,09	4
CTR_51	20	1	88,34	15,70	436,03	77,50	562,6	3
CTR_52	31	1	59,54	7,20	729,66	88,19	827,34	2
CTR_57	31	2	36,85	5,76	593,94	92,89	639,37	4
CTR_59	38	2	15,59	2,17	555,75	77,30	718,98	1
CTR_61	30	2	54,83	8,55	534,39	83,36	641,1	
CTR_63	48	2	51,01	7,07	650,23	90,16	721,16	3
CTR_65	30	2	270,74	41,99	222,95	34,58	644,73	6
CTR_66	31	2	5,91	0,72	642,89	78,79	815,97	2
CTR_67	28	2	35,62	4,58	594,16	76,35	778,22	2
CTR_68	28	2	30,68	3,43	723,28	80,82	894,95	2
Mittelwert			63,42	8,96	591,59	78,28	752,22	2,33
Standardabweichung			±63,35	±10,01	±140,60	±12,19	±128,17	±1,27

Tabelle 3.6 Volumenströme Probanden: Für jeden Probanden sind der TCBF, der sekundärvenöse und jugularvenöse Volumenstrom absolut und in prozentualen Anteil am TCBF und der MRV-Grad angegeben.

	sek.ven. Abstrom ml/min	SVF %	jug.ven. Abstrom ml/min	JVF %	TCBF ml/min	MRV Grad
p-Wert	0,139	0,0471	0,0032	0,0506	0,0840	<0,0001

Tabelle 3.7 p-Werte für die Testung der Volumenströme und des MRV-Grades auf Unterschiede bei Patienten und Probanden

3.4.5 MRIcp (MR-based intracranial pressure)

Der MRIcp betrug bei Patienten im Mittel 9,87 mmHg \pm 3,40 mmHg und bei Probanden im Mittel 9,25 mmHg \pm 2,50 mmHg. Er unterschied sich bei Patienten und Probanden nicht signifikant ($p = 0,632$). Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss von Alter (Patienten < 18 Jahre: 9,87 mmHg \pm 3,48 mmHg, Patienten \geq 18 Jahre: 9,60 mmHg \pm 3,42 mmHg, Probanden < 18 Jahre: 9,33 mmHg \pm 1,28 mmHg, Probanden \geq 18 Jahre: 9,22 mmHg \pm 2,82 mmHg), Geschlecht (Männer: 8,65 mmHg \pm 3,03 mmHg, Frauen: 9,81 mmHg \pm 2,90 mmHg), MS-Typ, MS-Dauer, Zeit seit dem letzten Schub, Gehirnatrophie

und Läsionslast auf den MRIcp ($p > 0,072$). Der EDSS hatte einen signifikanten Einfluss auf den MRIcp ($p > 0,017$). Je höher der EDSS war, desto niedriger war der MRIcp. Abbildung 3.19 zeigt einen Scatterplot des EDSS und des MRIcp in Wurzeltransformation mit Regressionsgerade. Abbildung 3.20 zeigt Boxplots für die vier Kollektive Patienten < 18 Jahre, Patienten ≥ 18 Jahre, Probanden < 18 Jahre und Probanden ≥ 18 Jahre.

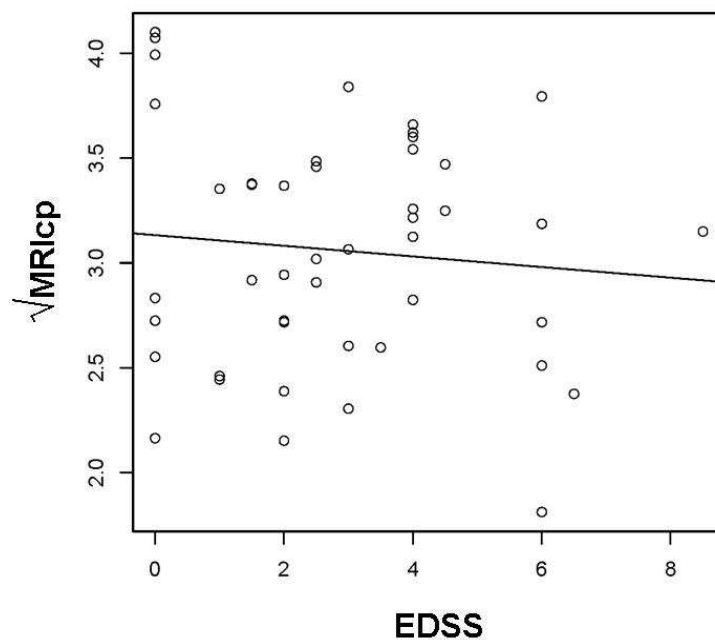


Abbildung 3.19 Scatterplot des EDSS und des MRIcp in Wurzeltransformation mit Regressionsgerade

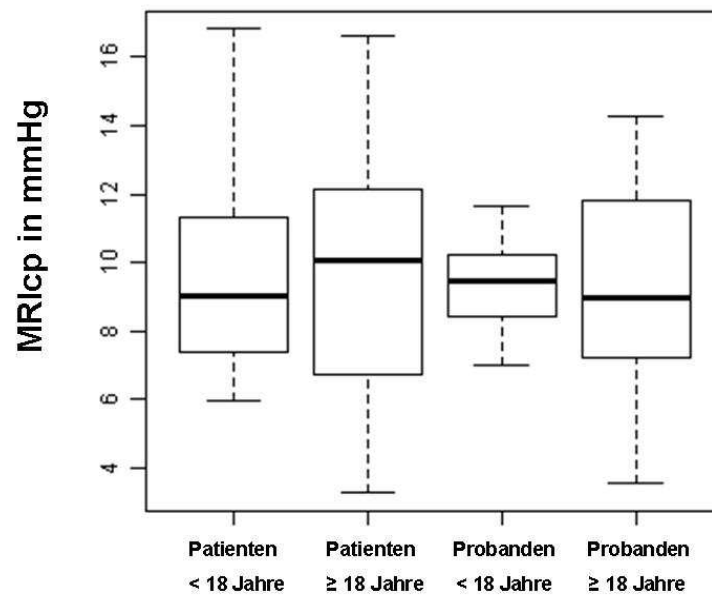


Abbildung 3.20 MRlcp in den Kollektiven Patienten < 18 Jahre, Patienten ≥ 18 Jahre, Probanden < 18 Jahre, Probanden ≥ 18 Jahre

4 Diskussion

Das in dieser Studie untersuchte in klinischen und hirnmorphologischen Eigenschaften repräsentative Kollektiv von MS-Patienten zeigte sowohl in der qualitativen als auch in der quantitativen Auswertung einen vermehrten kraniozervikalen Abstrom über sekundäre Venen im Vergleich zum Probandenkollektiv. Beeinflussende klinische Faktoren ließen sich in der vorliegenden Studie nicht ermitteln.

4.1 Klinische Ergebnisse

96% der Patienten in unserer Studie hatten einen schubförmigen Verlauf (74% mit kompletter, 22% mit inkompletter Remission). In 4% der Fälle lag eine sekundär fortschreitende Verlaufsform vor. Je nach Studie bzw. Literaturangabe sind 64% (Flachenecker, Zettl et al. 2005) bis 90% (Koch, Kingwell et al. 2010) der Verläufe der MS schubförmig und 15% (Limmroth and Sinden 2004) primär fortschreitend. 80% der schubförmigen Verlaufsformen gehen laut Kremenutzky et al. nach 20-jähriger Erkrankung in eine sekundär fortschreitende Form über (Kremenutzky, Rice et al. 2006). Auch in unserem Kollektiv ist die Gruppe der Patienten mit schubförmigem Verlauf die größte. Die Verteilung entspricht den Ergebnissen der genannten Studien (siehe Kapitel 3.1.2).

Der EDSS der Studienpatienten betrug im Median 2,5 (= leichte Behinderung in mehr als einem funktionellen System; $Q_{.25}= 1,5$; $Q_{.75}= 4$), das heißt, die Hälfte der Patienten hatte weniger Beschwerden, die andere Hälfte hatte mehr Einschränkungen als mit 2,5 beschrieben (s. 3.1.2). Flachenecker et al. stellten in ihrer Auswertung von 3223 Patientendaten bei 69,3% einen EDSS ≤ 4 und bei 60,2% einen EDSS $\leq 3,5$ fest. Der mediane EDSS war hier 3 (Flachenecker, Zettl et al. 2005). Die Verteilung des EDSS unseres Patientenkollektivs entspricht diesen Ergebnissen (siehe Kapitel 3.1.2).

31 Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie. Da sieben unterschiedliche Medikamente eingesetzt wurden, war es nicht möglich

Untergruppen zu bilden, die groß genug waren um aussagekräftige statistische Tests durchführen zu können (siehe Kapitel 3.1.2).

4.2 Morphologie

4.2.1 Atrophie des Gehirnparenchyms

Das Gehirnvolumen von Patienten war signifikant geringer als das der Probanden (s. 3.2.1.1). Die Atrophie des Gehirns bei MS-Patienten ist Schwerpunkt vieler Studien, da sie als Indikator der Krankheitsprogression dienen könnte (Pelletier, Garrison et al. 2004; De Stefano, Battaglini et al. 2007; Durand-Dubief, Belaroussi et al. 2012).

In unserer Untersuchung korrelierte das Ausmaß der Atrophie mit der Dauer der Erkrankung (s. 3.2.1.2). Je länger ein Patient erkrankt ist, desto länger finden bereits degenerative Vorgänge im Gehirnparenchym statt. Einen fortschreitenden Verlust des Gehirngewebes zeigen auch andere Studien (Ge, Grossman et al. 2000; Battaglini, Giorgio et al. 2009).

In unserer Studie korrelierte die Atrophie deutlich mit dem EDSS (s. 3.2.1.2). Viele Studien zeigen, dass eine stärkere Atrophie mit einer größeren Behinderung einhergeht (Ge, Grossman et al. 2000; Rudick, Fisher et al. 2000; Rudick, Lee et al. 2009; Shiee, Bazin et al. 2012).

4.2.2 Läsionen im Marklager

Bei allen in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurden MS-typische Marklagerläsionen gefunden (siehe Kapitel 3.2.2). Charakteristischerweise sind diese T2-hyperintensiven Läsionen periventrikulär, juxtacortikal, infratentoriell und im Rückenmark lokalisiert und spielen eine wichtige Rolle in der Diagnosestellung (s. 1.2.1) (McDonald, Compston et al. 2001; Polman, Reingold et al. 2011). Supratentoriell fand sich im Median eine Läsionslast der Stufe 3, infratentoriell wurden insgesamt weniger Marklagerläsionen (Median: Stufe 2) gefunden. Zudem reicherten bei 24 Patienten Läsionen Kontrastmittel an. Dies ist ebenfalls ein wichtiges diagnostisches Kriterium (s. 1.2.1) (McDonald, Compston et al. 2001; Polman, Reingold et al. 2011).

Marklagerläsionen können auch außerhalb einer MS-Erkrankung gefunden werden. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Beispielsweise können sie aufgrund einer Mikroangiopathie oder posttraumatisch auftreten oder die Folge einer Entzündungsreaktion sein. Bei acht Probanden der Kontrollgruppe wurde eine geringe Anzahl an Marklagerläsionen gefunden (Stufe 2). Da nur klinisch unauffällige Personen als Kontrollprobanden eingeschlossen wurden und die Läsionen nach Begutachtung durch eine erfahrene Neuroradiologin als unspezifisch und nicht MS-typisch eingestuft wurden, wurden diese acht Probanden in die Kontrollgruppe eingeschlossen. 38 Probanden waren frei von Läsionen (Stufe 1) (siehe Kapitel 3.2.2).

4.3 Qualitative visuelle Auswertung des sekundärvenösen Flusses

Ein vermehrter Abstrom über sekundäre Venen bei Patienten mit MS wurde sowohl in der MRV gesehen als auch mit der PK-MRT quantitativ gemessen. Diese Ergebnisse werden deshalb gemeinsam diskutiert (siehe Kapitel 4.4.2). Der MRV-Grad korrelierte nicht signifikant mit der Dauer der Erkrankung ($p = 0,1505$). Ebenso fand sich keine signifikante Korrelation zwischen SVF und Dauer der Erkrankung (s. 4.4.2).

4.4 Quantitative Auswertung der Flussparameter

4.4.1 TCBF

Wir bestimmten den TCBF, um den SVF und den JVF als Anteil des TCBF angeben zu können. Der TCBF weist Altersunterschiede auf (Buijs, Krabbe-Hartkamp et al. 1998; van Es, van der Grond et al. 2010). Deshalb sind Werte wie der Fluss durch sekundäre Venen oder Jugularvenen erst mit den Werten anderer Personen vergleichbar, wenn sie im Verhältnis zur Gesamtdurchblutung, also dem TCBF, angegeben werden.

In unserer Studie hatten jüngere Studienteilnehmer (Patienten und Probanden) einen höheren TCBF. Auch andere Studien zeigen eine signifikante Korrelation

zwischen TCBF und Alter (Buijs, Krabbe-Hartkamp et al. 1998; van Es, van der Grond et al. 2010). Ein Grund ist vermutlich, dass das Gehirnvolumen und damit der für die Versorgung nötige Blutfluss mit fortschreitendem Alter abnimmt. Das maximale Gehirnvolumen ist mit einem Alter von fünf Jahren erreicht (Reiss, Abrams et al. 1996). Die jüngsten Patienten und Probanden in unserer Studie waren 12 Jahre alt und hatten somit hinsichtlich aller von uns untersuchten Personen das größte Gehirnvolumen. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Atrophie des Gehirnparenchyms. Vor allem ab einem Alter von 60 Jahren steigt das Volumen der CSF und das Volumen des Parenchyms nimmt ab (Zatz, Jernigan et al. 1982; Stafford, Albert et al. 1988; Inoue, Ito et al. 2005; van Es, van der Grond et al. 2010). Die für die Blutversorgung des Gehirnparenchyms nötige Perfusion ist vom Gehirnvolumen bzw. der Gehirnmasse abhängig. Je volumengeminderter ein Gehirn ist, desto geringer ist die Masse und damit die benötigte Perfusion.

Männer hatten in unserer Studie einen höheren TCBF als Frauen. Meist wird in Studien die Gehirnperfusion, also der cerebrale Blutfluss pro Masse Gehirngewebe, bestimmt. Diese zeigen, dass Frauen eine höhere Perfusion haben (Esposito, Van Horn et al. 1996; Parkes, Rashid et al. 2004; Shin, Horowitz et al. 2007; Liu, Zhu et al. 2011). Dies ist mit unseren Ergebnissen durchaus vereinbar, wenn man annimmt, dass Männer aufgrund ihrer durchschnittlich größeren Körpermasse auch eine höhere Gehirnmasse haben. Dadurch kann es trotz niedrigerer Perfusion im Verhältnis zur Masse insgesamt zu einem höheren TCBF kommen. Aufgrund unserer Fragestellung und der von uns angewandten Methode bestimmten wir den TCBF in dieser Studie jedoch ohne Berücksichtigung der Masse.

Der TCBF war zwischen Patienten und Probanden nicht signifikant unterschiedlich. Da das Gehirn von Patienten signifikant atrophischer war, wäre zu erwarten, dass auch der TCBF signifikant geringer ist. Dies ist vermutlich aufgrund der kleinen Gruppengröße in dieser Studie nicht zu erkennen.

4.4.2 Cerebrovenöser Abstrom

Wir überprüften in unserer Studie unter anderem die Hypothese, dass der cerebrovenöse Abstrom bei MS-Patienten verändert ist und ein verstärkter

Abstrom über Kollateralen, sog. sekundäre Venen, und ein verminderter Abstrom über die Vv. jugulares internae stattfindet.

Diese Hypothese konnten wir mit den Ergebnissen unserer Studie bestätigen. Wir untersuchten Veränderungen im cerebrovenösen Abstrom. Dazu beurteilten wir das kraniozervikale Venensystem mit zwei unterschiedlichen Methoden der MRT. Die qualitative Beurteilung erfolgte mit der MRV, quantitativ beurteilten wir den venösen Abstrom mit der PK-MRT. In der MRV fanden sich bei Patienten signifikant mehr kollaterale Venen ($p < 0,0001$). In der PK-MRT war bei Patienten der SVF signifikant höher ($p = 0,0344$) als bei Probanden. Der JVF war bei Patienten geringer als bei Probanden und mit einem p-Wert von 0,0506 nahe der Signifikanzgrenze. Erwartungsgemäß zeigte der Vergleich der Ergebnisse beider Methoden eine hochsignifikante Korrelation. Je mehr sekundäre Venen man in der MRV sehen konnte, desto mehr Volumenstrom über sekundäre Venen wurde auch in der PK-MRT gemessen. Unsere Ergebnisse sprechen für eine Veränderung im venösen Abstrom bei MS-Patienten.

4.4.2.1 Veränderungen im cerebrovenösen Abstrom

4.4.2.1.1 Die CCSVI-Hypothese

Zahlreiche Forschungsgruppen beschäftigen sich in den letzten Jahren mit dem venösen Blutfluss bei MS-Patienten. Vor allem die Arbeit von Zamboni et al., die den Begriff der CCSVI prägten, erregte große Aufmerksamkeit. Sie berichteten im Rahmen ihrer Studien zum CCSVI über eine Veränderung des Abstroms über die Vv. jugulares internae (IJVs) (Zamboni, Galeotti et al. 2009; Zamboni, Menegatti et al. 2009).

Zamboni et al. postulierten, die MS sei stark mit der CCSVI assoziiert. Dazu untersuchten sie fünf Kriterien des veränderten venösen Abstromes (Reflux in den IJVs oder den VVs im Sitzen und Liegen, Reflux in den DCVs, Stenosen der IJVs, kein erkennbarer Fluss in den IJVs oder VVs im Doppler und negative Differenz aus Querschnittsfläche der IJVs im Sitzen und im Liegen). Eine CCSVI definierten sie als das Vorliegen von mindestens zwei der fünf Kriterien. 65 MS-Patienten und 235 Probanden (gesunde Probanden und Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen) wurden dopplersonographisch

untersucht. Bei MS-Patienten fanden sie insgesamt 180 positive und 145 negative Kriterien. In der Kontrollgruppe waren 33 Kriterien positiv und 1142 Kriterien negativ. Kein Proband der Kontrollgruppe hatte mehr als ein positives Kriterium. Patienten und ein Teil der Kontrollprobanden unterliefen zusätzlich einer Katheter-Venographie der IJVs und der V. azygos. Bei Personen mit mindestens zwei positiven Kriterien zeigten sich hier multiple Stenosen. Veränderungen des venösen Abstroms traten hochsignifikant häufiger bei Patienten auf (Zamboni, Galeotti et al. 2009). Bei wie vielen der Patienten allerdings tatsächlich zwei oder mehr positive Kriterien zu finden waren, wurde nicht genannt.

Nach Zamboni et al. stellten weitere Forschungsgruppen Untersuchungen mit unterschiedlichen Methoden an, um den cerebrovenösen Abstrom zu untersuchen. Neben der Dopplersonographie (Doepp, Paul et al. 2010; Dolic, Marr et al. 2012) wurden dabei die Katheter-Venographie (Simka, Latacz et al. 2011) und die MRV (Hojnacki, Zamboni et al. 2010; Wattjes, van Oosten et al. 2011; Zivadinov, Lopez-Soriano et al. 2011; Dolic, Marr et al. 2012; McTaggart, Fischbein et al. 2012) eingesetzt. Messungen von Flussvolumina erfolgten mit PK-MRT (Sundström, Wahlin et al. 2010; Wattjes, van Oosten et al. 2011; Feng, Utriainen et al. 2012).

4.4.2.1.2 Untersuchungen mit Katheter-Venographie

Die Katheter-Venographie gilt als Standardmethode zur Untersuchung von Blutgefäßen. Simka et al. untersuchten die IJVs, die Vv. brachiocephalicae und die V. azygos eines großen Kollektives aus 586 MS-Patienten mit Katheter-Venographie. Sie fanden bei 563 Patienten veränderte Abstromverhältnisse, meist verursacht durch Malformationen der Venenklappen. Die IJVs waren am häufigsten von den Veränderungen betroffen (Simka, Latacz et al. 2011). Zwar gilt die Katheter-Venographie als Standardmethode zur Gefäßuntersuchung doch als Limitation führen Zivadinov et al. an, dass beispielsweise während der Untersuchung mit dem Katheter Stenosen künstlich offen gehalten werden könnten (Zivadinov, Lopez-Soriano et al. 2011). Dies würde zur Diagnose von weniger Stenosen führen.

4.4.2.1.3 Untersuchungen mit Dopplersonographie

Auch mit anderen Methoden wurden Veränderungen im venösen Abfluss, besonders in den IJVs, gefunden. Dolic et al. kamen bei der Untersuchung von 150 MS-Patienten und 63 Probanden mit Dopplersonographie zu einer ähnlichen Feststellung. In der Doppler-Untersuchung zeigten sich signifikante Veränderungen an den IJVs bei Patienten.

Die Nachteile der Dopplersonographie liegen in ihrer starken Untersucherabhängigkeit. Auch wenn wie bei Zamboni et al. die Untersucher verblindet waren, ist die Umsetzung der Verblindung bei einem direkten Untersucher-Patienten-Kontakt, der für diese Methode notwendig ist, schwierig. Die Durchführung der Untersuchung selbst ist stark vom Untersucher und dessen Technik abhängig. So ist es möglich, dass durch den Druck der Ultraschallsonde auf die leicht komprimierbaren Venen falsche Messwerte entstehen (Krogias, Schroder et al. 2010).

4.4.2.1.4 Untersuchungen mit MRV

McTaggart et al. führten bei 19 MS-Patienten und 20 Probanden eine MRV durch und sahen bei Patienten eine signifikant stärkere Abflachung der IJVs und einen Trend zu Kollateralen (McTaggart, Fischbein et al. 2012).

Die MRV ist im Gegensatz zur Katheter-Venographie und zum Ultraschall zwar weniger untersucherabhängig, dafür stellt sie aber jeweils nur eine Momentaufnahme dar, hat ihre Limitationen somit in der Dynamik. Für eine erste Beurteilung von venösen Abflüssen ist sie aber gut geeignet.

4.4.2.1.5 Vergleich der Methoden Dopplersonographie, MRV und Katheter-Venographie

Zaharchuk et al. verglichen die MRV mit der Katheter-Venographie. Dazu untersuchten sie 39 MS-Patienten. Mit beiden Methoden wurden Veränderungen v. a. der IJVs festgestellt. Die MRV zeigte im Vergleich zur Katheter-Venographie zwar ähnliche Ergebnisse, jedoch sind die Sensitivität und Spezifität mit 0,79 und 0,76 relativ gering. Bevor man die MRV als Standard-Screeningmethode für einen veränderten cerebrovenösen Abstrom einsetzt, empfehlen die Autoren die Methode und damit ihre Spezifität und Sensitivität zu verbessern. Die Übereinstimmung der Ergebnisse der beiden

Methoden bei der Entdeckung von Stenosen war besser als bei der Entdeckung von Kollateralen (Zaharchuk, Fischbein et al. 2011).

Auch Hojnacki et al. stellten die MRV anderen Methoden gegenüber. Sie führten an einem kleinen Kollektiv aus zehn MS-Patienten und sieben Probanden eine Dopplersonographie und eine MRV zur Diagnostik der CCSVI durch. Untersucht wurden die IJVs und die VVs. Die Patienten wurden zudem mit einer Katheter-Venographie untersucht. Die Dopplersonographie zeigte im Gegensatz zur MRV eine bessere Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Katheter-Venographie (Hojnacki, Zamboni et al. 2010).

Dolic et al. untersuchten in ihrer bereits genannten Studie 150 MS-Patienten und 63 Probanden zusätzlich zur Dopplersonographie mittels MRV. Die IJVs bei Patienten zeigten sich in der Doppler-Untersuchung signifikant verändert. In der MRV war der Unterschied zwischen Patienten und Probanden zwar nicht signifikant, jedoch war ein Trend zu mehr kollateralen Venen bei Patienten zu erkennen. Die Dopplersonographie war hier für intraluminale strukturelle und funktionelle Anomalien, die MRV für Kollateralen sensitiver (Dolic, Marr et al. 2012).

4.4.2.1.6 Untersuchungen mit PK-MRT

Mit der PK-MRT bestimmten Feng et al. den quantitativen Fluss. Sie untersuchten 200 MS-Patienten und teilten sie anschließend in Gruppen mit und ohne Venenstenosen ein. Der JVF lag je nach Gruppe bei 75,12 % (ohne Stenosen), 63,93 % (Stenosen auf Höhe von C1) und 52,13 % (Stenosen auf Höhe von C6) (Feng, Utriainen et al. 2012). Würde man alle Patienten von Feng et al. in einer Gruppe zusammenfassen, ergäbe sich ein durchschnittlicher JVF von 65,08 %, was sehr gut mit dem JVF von 69,63 % der Patienten in unserer Studie übereinstimmt. Die PK-MRT ist dynamischer als die MRV, da hier Bilder über mehrere Herzzyklen aufgenommen und gemittelt werden, wodurch eine repräsentative Aufnahme eines Herzzyklus entsteht.

4.4.2.2 Unveränderter cerebrovenöser Abstrom

4.4.2.2.1 Untersuchungen mit Dopplersonographie

Einige Forschungsgruppen konnten mit den gleichen Methoden keine Veränderung im cerebrovenösen Abstrom feststellen.

Doepp et al. untersuchten 56 Patienten und 20 Probanden mit extra- und transkranieller Dopplersonographie um die Ergebnisse von Zamboni et al. zu prüfen. Der Abstrom über die IJVs und VVs wurde wie bei Zamboni et al. lageabhängig gemessen. In liegender Position ergab sich zwischen Patienten und Probanden kein signifikanter Unterschied. 68 % der Patienten und 55 % der Probanden hatten einen JVF $> \frac{2}{3}$, einen JVF $< \frac{1}{3}$ hatten je 5 % der Patienten und Probanden. Tendenziell war der JVF bei Patienten größer als bei Probanden. Dieses Ergebnis widerspricht unseren Ergebnissen, in denen der JVF bei Patienten geringer als bei Probanden ist. In aufrechter Position reduzierte sich der JVF bei Probanden stärker als bei Patienten ($p < 0,001$). Diese Feststellung, allerdings nur in aufrechter Position, widerspricht ebenso unserer Hypothese. Die Autoren vermuten, dass bei Probanden eine Orthostase-Reaktion einsetzt, die bei Patienten fehlt. Als Ursache käme eine vaskuläre Dysregulation des autonomen Nervensystems infolge von MS in Frage (Doepp, Paul et al. 2010). In dieser Studie wurden Flussvolumina ermittelt. Da die Angabe des JVF mittels Dopplersonographie jedoch nur in der sehr groben Einteilung nach $> \frac{2}{3}$ und $< \frac{1}{3}$ des TCBF erfolgte, ist ein exakter Vergleich mit den Ergebnissen unserer Studie nicht möglich. Auch hier sind die bereits genannten Limitationen der Methode zu erwähnen.

4.4.2.2.2 Untersuchungen mit MRV

Wattjes et al. untersuchten 20 Patienten und 20 Probanden mit der MRV. Die Befunde wurden in zwei Gruppen eingeteilt: normale Venen-anatomie und anomale Venen-anatomie (Stenosen, Kollateralen). Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven. Stenosen waren gleichermaßen bei Patienten und Probanden vorhanden. Quantitative Flussmessungen mit PK-MRT erbrachten ebenfalls keine Unterschiede zwischen Patienten und Probanden (Wattjes, van Oosten et al. 2011). In dieser Studie wurden die intrakraniellen Venen und der Sinus rectus mit der PK-MRT

untersucht. Da wir in unserer Studie extrakranielle Venen untersuchten, sind die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar. Möglicherweise sind die von uns gesehenen Veränderungen nur im extrakraniellen Venensystem vorhanden. Dies müsste weiter überprüft werden.

Zivadinov et al. führten an 57 Patienten und 21 Probanden eine MRV durch. Patienten und Probanden wiesen keine signifikanten Unterschiede in den IJVs, den Vv. vertebrales oder in der Anzahl der Kollateralen auf (Zivadinov, Lopez-Soriano et al. 2011). Die Studie von Zivadinov et al. wurde nur mit der MRV durchgeführt. Wie bereits zuvor erläutert ist diese Methode aufgrund ihrer Sensitivität und Spezifität als alleiniges diagnostisches Mittel nicht ausreichend.

4.4.2.3 Untersuchungen mit PK-MRT

Sundström et al. benutzten die von uns ebenfalls eingesetzte Methode der PK-MRT um 21 Patienten und 20 Probanden zu untersuchen. Sie bestimmten den Volumenstrom durch die Aa. carotides internae, Aa. vertebrales, IJVs und den CSF-Fluss. Zusätzlich untersuchten sie die Patienten mit MR-Angiographie. Hier wurde bei drei Patienten eine Venenstenose diagnostiziert. Diese korrelierte mit einem verringerten Fluss in der PK-MRT. Einen signifikanten Unterschied der Volumenströme in der PK-MRT zwischen Patienten und Probanden konnten sie nicht sehen. Allerdings fanden sie in einer post hoc-Analyse bestimmte Muster, die Hinweise auf eine Lateralisation des JVF bei Patienten geben (Sundström, Wahlin et al. 2010). Bei einer Vergrößerung des Kollektivs wäre es möglich, dass auch hier ein signifikanter Unterschied gefunden würde.

4.4.2.3 Vergleichbarkeit der Studien

Der Einsatz unterschiedlicher Methoden macht die Vergleichbarkeit der Studien schwierig und könnte eine Erklärung dafür sein, dass die Studienergebnisse so unterschiedlich ausfallen. Trotzdem konnte in einigen Studien sowohl mit der Dopplersonographie als auch der MRT und der Katheter-Venographie eine Veränderung des venösen Abflusses bei Patienten mit MS nachgewiesen werden. Jede der Methoden hat Limitationen und ist je nach Fragestellung besser oder schlechter für die Untersuchung geeignet. Dennoch ist es wichtig, die Untersuchungen mit unterschiedlichen Methoden durchzuführen. Kommt

man mit verschiedenen Verfahren zu einem ähnlichen Ergebnis, so unterstützt das die Hypothese.

So unterschiedlich die Untersuchungsmethoden in den verschiedenen Studien sind, so unterschiedlich sind auch die Bewertungskriterien des venösen Abflusses. Da es bisher keine standardisierte, allgemeingültige Definition des veränderten venösen Abstroms gibt, unterscheidet sich der Maßstab von Studie zu Studie. Wir definierten beispielsweise sechs MRV-Grade des sekundärvenösen Abstroms. McTaggart et al. legten eine vierstufige MRV-Skala fest (McTaggart, Fischbein et al. 2012). Zamboni et al. führten den Begriff der CCSVI ein und setzten fünf Diagnosekriterien fest (Zamboni, Galeotti et al. 2009). Viele Studien orientieren sich an den Kriterien der CCSVI, um eine Veränderung des venösen Abstroms zu untersuchen. Die Kriterien wurden für die Dopplersonographie erstellt und ihr Einsatz bei anderen Methoden wird selbst von den Urhebern der CCSVI-Theorie kritisch bewertet (Hojnacki, Zamboni et al. 2010). Wir fokussierten in unserer Studie nicht auf die Kriterien der CCSVI, sondern auf die Ausprägung der Kollateralen und die Volumenströme durch primäre und sekundäre Venen.

4.4.2.4 MS als Folge eines veränderten cerebrovenösen Abstroms

Veränderungen im Gefäßsystem wurden als mögliche Ursache für die MS diskutiert. Da MS-Läsionen oft venennah lokalisiert sind, vermutete man Zusammenhänge. Sowohl Schäden der Venenwand als auch Hämorrhagien werden mit MS in Verbindung gebracht (Adams 1988; Ge, Law et al. 2005). Eisenablagerungen im Gehirnparenchym als Folge von Veränderungen am Venensystem könnten eine Rolle in der Pathogenese spielen, indem sie beispielsweise eine Immunantwort provozieren (Singh and Zamboni 2009; Haacke, Garbern et al. 2010; Zivadinov, Schirda et al. 2010; Wattjes, Doepp et al. 2011; Diaconu, Conway et al. 2012). Eine lokale Ausschüttung vasoaktiver Zytokine wie Stickstoffmonoxid (NO) oder Endothelin könnte die Gefäßendothelzellen beeinflussen. Diese Zellen bilden die Blut-Hirn-Schranke, die im Normalfall nur selektiv durchlässig ist. Auch die Extravasation von aktivierten Leukozyten könnte beeinflusst werden (Engelhardt and Ransohoff 2005; Wu and Tsirka 2009; Reijerkerk, Lakeman et al. 2012).

Untersuchungen an einem Teil der Patienten und Probanden der vorliegenden Studie wurde von unserer Arbeitsgruppe bereits veröffentlicht. Hier wurde der veränderte venöse Abstrom von MS-Patienten, Migräne-Patienten und gesunden Probanden verglichen. Im Gegensatz zu Probanden war der sekundärvenöse Fluss bei MS-Patienten signifikant erhöht. Der Vergleich zwischen MS- und Migräne-Patienten zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied. Es scheint sich hierbei also nicht um ein MS-spezifisches Phänomen zu handeln. Aus diesem Grund halten die Autoren den veränderten cerebrovenösen Abstrom als alleinige Ursache für die MS für unwahrscheinlich, sondern diskutieren diesen eher als ein Epiphänomen (Ertl-Wagner, Koerte et al. 2012).

Bei Zamboni et al. geht aus der Publikation nicht hervor, ob die positiven Kriterien im Probandenkollektiv gleichermaßen bei gesunden Probanden und Probanden mit anderen neurologischen Erkrankungen gefunden wurden. Es wäre möglich, dass die positiven Kriterien vorwiegend bei Probanden mit anderen neurologischen Erkrankungen aufgetreten sind.

Zamboni et al. führten die Ausbildung von kollateralen Abflusswegen auf eine Stenose der V. jugularis interna oder V. azygos zurück. Stenosen wären als Ursachen des verringerten Flusses durch die IJVs denkbar. So zeigten Feng et al. einen signifikant geringeren JVF bei MS-Patienten mit Stenosen als bei MS-Patienten ohne Stenosen (Feng, Utriainen et al. 2012).

Dass Stenosen ursächlich für die MS sind, indem sie einen inflammatorischen Prozess in Gang bringen, ist eher unwahrscheinlich. Atkinson et al. zeigten im Mausmodell, dass eine Ligation der Jugularvenen keine Entzündungs- oder Demyelinisierungsprozesse hervorruft (Atkinson, Forghani et al. 2012). Auch wurde bei Patienten nach „neck dissection“ mit Entfernung der IJVs nie berichtet, dass neuroinflammatorische Erkrankungen als Komplikationen vermehrt auftreten (Khan, Filippi et al. 2010).

4.4.2.5 Veränderungen des cerebrovenösen Abstroms als Folge von MS

Ob die Veränderungen des Venensystems eine Folge der MS sind, wird ebenso diskutiert. Mögliche Ursachen wären die inflammatorischen Vorgänge bei der MS. Im Rahmen der Entzündung könnten Zytokine ausgeschüttet werden, die die Ausbildung von kollateralen Abflusswegen anregen könnten (Ertl-Wagner,

Koerte et al. 2012). Beispielsweise konnte in einigen Studien eine erhöhte Konzentration von VEGF (vascular endothelial growth factor) im Tiermodell gezeigt werden (Proescholdt, Jacobson et al. 2002; Kirk and Karlik 2003; Roscoe, Welsh et al. 2009). Auch im Blutserum von Patienten und in post mortem untersuchten menschlichen MS-Plaques konnte ein erhöhter Wert nachgewiesen werden. (Proescholdt, Jacobson et al. 2002; Su, Osoegawa et al. 2006)

Sekundäre Venen könnten prominent werden, weil sich der Blutstrom bereits intrakraniell verändert. Aufgrund der Atrophie, die im Verlauf einer MS auftreten kann, liegen im Gehirn andere räumliche Verhältnisse vor. Der Blutfluss über sekundäre Venen könnte dem geringeren Widerstand folgen. Dadurch bliebe weniger Volumenstrom, der über die IJVs abfließt. Hier wäre es nötig nach einer genauen Volumetrie des Gehirns zu überprüfen, ob der Grad der Atrophie mit dem SVF und dem MRV-Grad zusammenhängt.

Die MS-Läsionen haben vermutlich einen Effekt auf die Flexibilität des Gehirnparenchyms, hin zu verstärkter Rigidität. Dies könnte ebenfalls zur Umstrukturierung der venösen Drainagewege führen (Ertl-Wagner, Koerte et al. 2012).

4.4.2.6 Fazit dieser Studie zum cerebrovenösen Abstrom

Die von uns eingesetzte PK-MRT lässt eine automatisierte, sehr genaue Bestimmung der Flussvolumina zu. Die MRV, deren Beurteilung durch eine erfahrene Neuroradiologin erfolgte, lieferte ein übereinstimmendes Ergebnis. Aufgrund unserer Ergebnisse gehen wir davon aus, dass bei MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden mehr venöser Abstrom über sekundäre Venen stattfindet. Als Ursache vermuten wir eine sekundäre Reaktion auf den neuroinflammatorischen Prozess. Die Tatsache, dass, wie unsere Arbeitsgruppe zeigte, die veränderten Abstrom-Verhältnisse auch bei Patienten mit Migräne gefunden werden können, macht einen primär pathogenetischen Vorgang unwahrscheinlich (Ertl-Wagner, Koerte et al. 2012). Dennoch wäre es denkbar, dass eine Veränderung im Venensystem den Verlauf der Krankheit beeinflusst oder aber, dass verschiedene klinische Faktoren wie beispielsweise neuroinflammatorische Schübe oder die Medikation die Veränderungen modellieren.

Um in Zukunft eine bessere Vergleichbarkeit der einzelnen Studien zu ermöglichen sind einheitliche und vor allem objektive Bewertungsmaßstäbe nötig.

4.4.3 Cerebrovenöser Abstrom bei Kindern

Wir untersuchten im Weiteren die Hypothese, dass Veränderungen des kraniozervikalen venösen Abstroms sowohl Erwachsene als auch Kinder mit MS betreffen.

Unsere Ergebnisse bestätigten diese Hypothese. Wir konnten keine Korrelation des SVF mit dem Patientenalter finden. Deshalb nehmen wir an, dass sowohl junge als auch ältere Patienten von den Veränderungen betroffen sind. Das Alter ist somit als Grund für die Veränderungen bei MS-Patienten unwahrscheinlich.

Die MS beginnt am häufigsten im dritten Lebensjahrzehnt und ist bei Kindern relativ selten. Deshalb gibt es zum venösen Abstrom bei Kindern mit MS bislang kaum Daten. Wir untersuchten Patienten von 12 bis 63 Jahren mit einem mittleren Alter von 30 Jahren. Von den 46 untersuchten Patienten waren 12 jünger als 18 Jahre (26 %). In der Literatur gibt es bisher keine Studien an einem so jungen Kollektiv. Die Patienten der zuvor erwähnten Studien waren mindestens 18 Jahre alt oder hatten ein deutlich höheres Durchschnittsalter. Einzig Simka et al. schlossen in ihre Studie jüngere Patienten im Alter von 15 Jahren ein (Simka, Latacz et al. 2011). Allerdings war auch hier das mittlere Alter der Patienten 44 Jahre.

Aus unseren Ergebnissen schließen wir, dass es sich bei der veränderten venösen Drainage bei Patienten mit MS nicht um ein altersbedingtes Phänomen handelt, sondern dass sie bereits in jungen Jahren vorhanden sein kann.

4.4.4 Cerebrovenöser Abstrom und klinische Faktoren

Wir untersuchten in der vorliegenden Studie auch die Hypothese, ob es klinische Einflussfaktoren gibt, die den Ausprägungsgrad der Veränderung modulieren.

Diese Hypothese konnten wir mit den von uns untersuchten klinischen Faktoren nicht bestätigen.

Wir prüften die klinischen Faktoren *MS-Typ*, *Dauer der Erkrankung*, *EDSS*, *Dauer seit dem letzten Schub*, *MRlcp* und *Läsionslast*. Diese Faktoren zeigten keinen signifikanten Einfluss auf den SVF. Der Einfluss der Medikation ließ sich aufgrund der Größe der Untergruppen nicht testen.

In einer vorhergehenden Studie unserer Arbeitsgruppe korrelierte in einem kleineren Kollektiv der MRV-Grad signifikant mit der Erkrankungsdauer ($p = 0,0331$) (Fisch, Koerte et al. 2012). Diese Feststellung ließ sich jedoch mit unseren aktuellen Ergebnissen an einer größeren Kohorte nicht bestätigen. Diese Diskrepanz dürfte am ehesten an der unterschiedlichen – und in der ersten Studie relativ kleinen – Gruppengröße liegen.

Andere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Dauer oder Erkrankungstyp mit den venösen Veränderungen feststellen. Dolic et al. untersuchten 104 Patienten mit RRMS und 46 Patienten mit einer fortschreitenden Form. In der Doppler-Untersuchung sahen sie bei Patienten mit einer fortschreitenden Form signifikant mehr extraluminale, aber nicht mehr intraluminale oder funktionelle Veränderungen als bei RRMS-Patienten. In der MRV wiesen sie bei Patienten mit progressiver MS mehr Veränderungen nach als bei Patienten mit einer RRMS. Einen Unterschied in der Anzahl an Kollateralen bei den MS-Formen konnten sie nicht sehen (Dolic, Marr et al. 2012). Yamout et al. führten eine Katheter-Venographie bei 42 MS-Patienten durch und stellten einen signifikanten Zusammenhang von extrakraniellen Venenstenosen mit der Erkrankungsdauer fest. 29 Patienten im frühen Stadium der Erkrankung (CIS oder Krankheitsdauer unter fünf Jahren) wurden untersucht. Hier waren nur bei sieben Personen Stenosen vorhanden. Von 13 Patienten mit langer Krankheitsdauer (mehr als zehn Jahre) waren bei zwölf Stenosen zu finden. Hieraus schlossen Yamout et al., dass die Veränderungen nicht die Ursache der Erkrankung sein können, sondern dass es sich um eine sekundäre Erscheinung handeln muss, die im Laufe der Erkrankung zunimmt (Yamout, Herlopian et al. 2010).

Nimmt man an, die Ausbildung von kollateralen Abflusswegen wird durch die Ausschüttung inflammatorischer Zytokine angeregt oder ist eine Folge von

Atrophie oder Läsionslast, so könnte mit fortschreitender Erkrankung das Ausmaß der Kollateralisierung zunehmen. Es sollte eine Korrelation mit der Dauer der Erkrankung oder dem MS-Typ vorliegen. Auch wenn wir dies in unserer Studie nicht nachweisen konnten, vermuten wir, dass die Veränderungen des venösen Abstroms von Faktoren wie Erkrankungstyp oder Erkrankungsdauer abhängen. Geht man von der Hypothese der Zytokinausschüttung aus, würden diese bei einer progressiven Verlaufsform möglicherweise kontinuierlich und bei einer längeren Erkrankungsdauer bereits über einen längeren Zeitraum einwirken und so zu den Veränderungen führen. In den zuvor genannten Studien wurde ein Zusammenhang von venösen Veränderungen und der Erkrankungsdauer bzw. dem Erkrankungstyp gezeigt. In unserer Studie konnten wir eine Abhängigkeit vom MS-Typ nicht feststellen, da nur bei zwei der von uns untersuchten Patienten ein progressiver Verlauf, bei allen anderen eine RRMS vorlag. Die Dauer der Erkrankung definierten wir als die Zeit von der Erstdiagnose bis zur Bildgebung. Oft erfolgt die Diagnose erst nach bereits längerem Bestehen der Erkrankung. Diese Angabe der Krankheitsdauer ist daher ungenau. Womöglich ist auch die Gruppengröße für solch eine Analyse zu gering.

Da wir die Veränderungen bereits bei Kindern mit RRMS und einer relativ kurzen Erkrankungsdauer gesehen haben, muss die Theorie allerdings noch weiter überprüft werden. Wir untersuchten in dieser Studie die klinischen Einflussfaktoren *MS-Typ*, *Dauer der Erkrankung*, *EDSS*, *Dauer seit dem letzten Schub*, *MRlcp* und *Läsionslast*. Allerdings ist es möglich, dass weitere von uns nicht geprüfte Faktoren, wie beispielsweise die medikamentöse Therapie, Einfluss auf den cerebrovenösen Abstrom haben.

4.5 MRlcp

In der vorliegenden Studie haben wir darüber hinaus die Hypothese überprüft, dass der MRlcp als Schätzwert des intrakraniellen Drucks bei MS-Patienten erhöht ist.

Diese Hypothese ließ sich in der vorliegenden Studie nicht bestätigen.

Der normale intrakranielle Druck liegt unter 15 mmHg. Eine Steigerung des Hirndrucks kann entstehen, wenn eines der drei intrakraniellen Kompartimente

Parenchym, Liquor oder Blut an Volumen zunimmt. Das Parenchym schwillt beispielsweise durch einen raumfordernden Prozess oder ein Ödem an. Das Liquorkompartiment kann sich durch einen Hydrozephalus oder eine venöse Druckerhöhung vergrößern. Das Blutkompartiment kann beispielsweise durch Hypertonie oder Thrombosen an Volumen zunehmen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008).

Der MRIcp war bei allen Probanden im Normalbereich von unter 15 mmHg. Bei drei Patienten war der MRIcp leicht erhöht (max. 16,81 mmHg). Jedoch unterschied sich der MRIcp bei Patienten und Probanden statistisch nicht signifikant.

Newman et al. und Williams et al. berichten von insgesamt vier Fällen, in denen parallel zur MS ein idiopathisch erhöhter ICP bzw. Pseudotumor cerebri vorlag. Skoromets et al. berichten von einem Liquor-Hochdruck bei 40 MS-Patienten während eines Schubes (Skoromets, Ermolenko et al. 1991; Newman, Selzer et al. 1994; Williams, Skinner et al. 2008).

Es gibt unterschiedliche Theorien zur Entstehung einer möglichen intrakraniellen Druckerhöhung bei MS. So beschreiben Butler et al. einen obstruktiven Hydrozephalus aufgrund von MS-Läsionen (Butler and Gilligan 1989). Andere fanden tumorähnliche demyelinisierende Läsionen mit umgebendem Ödem (Kepes 1993; Basic Kes, Cesarik et al. 2012). Eine Störung der Liquor-Resorption oder eine verstärkte Liquor-Produktion halten Newman et al. für eine weitere mögliche Ursache (Newman, Selzer et al. 1994). Eine Erhöhung des intrakraniellen Venendrucks führt möglicherweise zu einem gesteigerten ICP. Für die Venendruckerhöhung könnte eine Venenstenose verantwortlich sein, die zu einem venösen Rückstau führt (Zamboni and Galeotti 2010). Meyer-Schwickerath et al. untersuchten den intrakraniellen Venendruck bei 29 MS-Patienten, 28 gesunden Probanden und 19 Patienten mit einem erhöhten ICP. Nur die Patienten mit einem erhöhten ICP hatten einen erhöhten Venendruck. Bei MS-Patienten und gesunden Probanden war kein erhöhter Venendruck feststellbar (Meyer-Schwickerath, Haug et al. 2011).

Da viele MS-Patienten unter einer Optikusneuritis mit daraus resultierender Optikusatrophy leiden und der ICP oft anhand der Papillenuntersuchung (Stauungspapille) beurteilt wird, könnte dies hier zu falschen Befunden führen

und eine intrakranielle Druckerhöhung unbemerkt bleiben, befürchten Newman et al. (Newman, Selzer et al. 1994).

Unsere Methode ist unabhängig von einer Papillenuntersuchung. Wir bestimmten den MRIcp, der eine gute Näherung des ICP ist (Alperin, Lee et al. 2000), konnten im Gruppenvergleich aber keine Druckerhöhung feststellen.

Der ICP bei kleinen Kindern ist in der Regel niedriger als bei Erwachsenen (Albeck, Borgesen et al. 1991; Dunn 2002). In unserer Studie zeigte das Alter keinen signifikanten Einfluss. Der Grund liegt vermutlich in der Altersverteilung und der Größe unserer Gruppe. Wir untersuchten Patienten ab 12 Jahren und eine deutliche Mehrheit der Patienten und Probanden waren Erwachsene. So wurde der Zusammenhang mit dem Alter nicht erkennbar. Geschlecht, Dauer der Erkrankung, Erkrankungstyp, Dauer seit dem letzten Schub und Läsionslast ergaben ebenfalls keine signifikante Korrelation mit dem MRIcp. Einzig der EDSS zeigte eine schwache Korrelation mit dem MRIcp. Je höher der EDSS war, desto niedriger war der MRIcp. Ausgehend von unserer Hypothese wäre eigentlich das Gegenteil zu erwarten gewesen. In unserer Studie waren nur Patienten mit einem relativ niedrigen EDSS eingeschlossen. Dies entspricht zwar, wie in 4.1 bereits erwähnt der normalen Verteilung bei MS-Patienten; um die Relevanz und Richtigkeit dieses Ergebnisses beurteilen zu können, wären jedoch Studien an einem Patientenkollektiv nötig, in dem auch Patienten mit einem höheren EDSS eingeschlossen sind. Derzeit gibt es keine veröffentlichten Studien, die den Zusammenhang des EDSS mit dem ICP untersuchen.

Auch wenn nicht davon auszugehen ist, dass der ICP bei MS-Patienten regelhaft erhöht ist, erscheint es denkbar, dass es bei bestimmten Gegebenheiten zu einer Druckerhöhung kommen kann. Es ist bekannt, dass Symptome wie Kopfschmerzen oder Migräne bei MS-Patienten gehäuft auftreten (D'Amico, La Mantia et al. 2004; Martinelli Boneschi, Colombo et al. 2008; Nick, Roberts et al. 2012; Villani, De Giglio et al. 2012). Diese Symptome sind auch typisch bei einem erhöhten ICP zu finden. Wir schließen einen erhöhten ICP als Ursache dieser Symptome nicht aus. Ob der ICP im Falle solcher Symptome tatsächlich, wenn auch nur vorübergehend, erhöht ist, muss in weiteren Studien herausgefunden werden.

5 Limitationen

Die Methode zur Bestimmung des Atrophiegrades limitiert möglicherweise die Aussagekraft einiger unserer Ergebnisse. Die in unserer Studie eingesetzte visuelle Auswertung und Gliederung in drei Grade ist eine im Gegensatz zu aufwändigen Segmentierungsmethoden einfache Einteilung. Für die longitudinale Beobachtung eines Krankheitsverlaufes oder gar die Verwendung der Atrophie als prognostisches Mittel ist sie zu grob. Trotzdem zeigt sich eine klare Tendenz zur Atrophie bei MS-Patienten. Dies war allerdings nicht der Focus der vorliegenden Studie. Für diese Studie erscheint eine visuelle Einschätzung des Atrophiegrades ausreichend. Da aber alle für eine genaue Volumetrie notwendigen MRT-Sequenzen erhoben wurden, ist eine Auswertung innerhalb nachfolgender Studien möglich.

Die semiquantitative Auswertungsmethode der Läsionslast und deren Einteilung in sechs Schweregrade sind insgesamt subjektiv. Im klinischen Alltag wird jedoch die Läsionslast ebenso bewertet und eingeteilt, weshalb wir uns entschlossen haben, diese Auswertung in unsere Ergebnisse mit aufzunehmen.

Eine weitere Limitation besteht in der Inhomogenität unseres untersuchten Kollektivs. Wir untersuchten Patienten mit einer breiten Altersspanne und unterschiedlichen Ausprägungen von klinischen Faktoren. Für einen guten Vergleich zwischen Patienten und gesunden Probanden achteten wir auf eine genaue Geschlechter- und Altersübereinstimmung. Für die Untersuchung eines möglichst großen Spektrums an klinischen Faktoren wäre es sinnvoll Untergruppen zu bilden, was bei unserer relativ kleinen Patientenzahl nicht möglich war.

Aufgrund unserer Methode war es uns im Gegensatz zu Dopplersonographie-Studien nicht möglich, die Lageabhängigkeit unserer Ergebnisse zu testen. Die Messungen erfolgten ausschließlich in liegender Position. Hier wurde aber streng auf eine standardisierte Lagerung aller Patienten und gesunden Probanden im MR-Tomographen geachtet.

6 Ausblick

6.1 Standardisierung der Untersuchungsmethoden

Um die Ursachen und Auswirkungen einer veränderten kraniozervikalen venösen Drainage zu ermitteln und zu verstehen, sind weitere Untersuchungen nötig. Dazu ist es wichtig, einheitliche Untersuchungsmethoden und Diagnosekriterien zu etablieren. Eine Einigung auf eine einheitliche, objektive, bestenfalls quantitative Bewertung des SVF ist wünschenswert. Mit der PK-MRT sind sehr genaue Messungen der Flussvolumina möglich. Aufgrund ihrer Noninvasivität, weitgehenden Untersucherunabhängigkeit und dem Einsatz der MRT in der MS-Diagnostik bietet sich diese Methode für Untersuchungen an.

6.2 Parallele Bestimmung von Entzündungsparametern

Es muss herausgefunden werden, wodurch die Veränderungen im venösen Abfluss entstehen und inwieweit sie eine Rolle bei der MS-Erkrankung spielen. Die Bestimmung inflammatorischer Zytokine und Immunglobuline im Blut und Liquor parallel zur Beurteilung des venösen Abflusses könnte Aufschluss darüber geben, ob der Entzündungsprozess die Ausbildung von kollateralen Abflusswegen beeinflusst.

6.3 Volumetrie zur Bestimmung des Atrophiegrades

Um zu erfahren, ob die Veränderungen im venösen Abstrom physikalische Ursachen haben und der Blutstrom sich den räumlichen Verhältnissen anpasst, wäre eine exakte Volumetrie des Gehirnes nötig. So könnte ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Atrophie und dem SVF bzw. dem MRV-Grad überprüft werden.

6.4 Untersuchung von klinischen Faktoren an einem großen MS-Patientenkollektiv

Da wir davon ausgehen, dass klinische Faktoren wie Erkrankungstyp oder Erkrankungsdauer den venösen Abstrom beeinflussen, sind weitere Untersuchungen an einem größeren Kollektiv nötig. Vor allem unterschiedliche MS-Typen müssen verglichen werden. Zudem wäre es sinnvoll an einem großen homogenen Kollektiv den Einfluss der Medikation auf den venösen Abstrom und den ICP zu überprüfen. Longitudinale Studien in der der individuelle Verlauf der Veränderungen in der Krankheitsgeschichte der Patienten dokumentiert wird, würde Aufschluss über den Einfluss der Erkrankungsdauer und des Krankheitsverlaufs geben. Da die Veränderungen bereits bei Kindern auftreten, ist es wichtig, Kinder in diese Studien mit einzubeziehen.

6.5 Untersuchung des cerebrovenösen Abstroms und des ICP an Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen

Bei Migräne-Patienten konnte ein ähnliches Phänomen gefunden werden (Ertl-Wagner, Koerte et al. 2012). Eine Untersuchung von Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen könnte Aufschluss darüber geben, inwieweit das vaskuläre System neurologische Symptome beeinflusst.

Die Untersuchung des ICP insbesondere bei MS-Patienten und Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen mit Hirndrucksymptomen wie Kopfschmerzen, Migräne, Übelkeit oder Sehstörungen könnte aufzeigen, ob ein erhöhter ICP für diese Symptome verantwortlich ist. In vorangegangenen Studien wird von einem erhöhten ICP während eines Schubes berichtet. Auch dies sollte überprüft werden. Mit der PK-MRT ist die Messung des MRIcp nichtinvasiv möglich. Deshalb bietet sich diese Methode für eine Messung im Rahmen der Routine-MRT-Untersuchung an.

7 Zusammenfassung

Der cerebrovenöse Abstrom bei Patienten mit Multipler Sklerose ist Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte. Bisher publizierte Studienergebnisse sind sehr unterschiedlich und zum Teil widersprüchlich. Die Existenz der Abstromveränderungen ist nicht eindeutig belegt und diese konnte nicht als ursächlich für die MS identifiziert werden. Trotzdem gibt es therapeutische Ansätze, die diesen Veränderungen entgegenwirken sollen. Da die Therapiemethode ein hohes Risiko birgt, ist ihr Einsatz außerordentlich umstritten und auf Basis der derzeitigen Studienlage nicht zu empfehlen; sie wird aber dennoch weiterhin in verschiedenen Zentren durchgeführt. Es ist deshalb wichtig, den venösen Abstrom bei Patienten mit MS weiter zu untersuchen.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Veränderung von cerebrovenösen Flussparametern bei MS-Patienten. Der Schwerpunkt lag auf dem sekundärvenösen und dem jugularvenösen Abstrom, sowie dem nichtinvasiv, mittels MR bestimmten intrakraniellen Druck (MRIcp: MR based intracranial pressure). Unser Kollektiv umfasste 46 Patienten mit MS und 46 gesunde Probanden im Alter von 12 bis 63 Jahren. Eingeschlossen wurden Patienten mit unterschiedlichen MS-Typen, unterschiedlicher Erkrankungsdauer, EDSS, Medikation und Dauer seit dem letzten Schub. Wir führten eine MRT-Untersuchung durch und bestimmten semiquantitativ den Grad der Atrophie und die Läsionslast anhand von anatomischen Sequenzen, den Grad des Abstroms über kollaterale Venen anhand der MRV und quantitative Flussparameter und den MRIcp anhand der PK-MRT.

Die Läsionslast und der Grad der Hirnatrophie sind bei MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant höher. Der cerebrovenöse Abstrom ist in unserem Patientenkollektiv signifikant verändert, wobei mehr Blut über sekundäre Venen und weniger über die IJVs fließt. Dies konnte anhand zweier unterschiedlicher Methoden, der PK-MRT und der MRV gezeigt werden. Die Veränderungen finden sich bereits bei Kindern mit einer MS. Zusammenhänge mit klinischen Faktoren, Hirnatrophie und Läsionslast konnten

wir nicht nachweisen. Eine Erhöhung des MRIcp bei Patienten mit MS wurde nicht festgestellt.

Die Analyse der klinischen Eigenschaften und der morphologischen Daten unseres Patienten- und Probandenkollektivs zeigte, dass die Studienteilnehmer für ihre jeweilige Gruppe repräsentativ waren.

Unsere Untersuchungen ergaben einen signifikant vermehrten Abstrom über sekundäre Venen bei MS-Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv. In der Literatur gibt es sowohl ähnliche als auch widersprechende Ergebnisse. Da meist unterschiedliche Untersuchungsmethoden und Bewertungskriterien für den cerebrovenösen Abstrom zum Einsatz kamen, ist ein direkter Vergleich der Studienergebnisse schwierig.

Wir konnten zeigen, dass auch junge Patienten Veränderungen aufweisen. Es handelt sich also wahrscheinlich nicht um ein altersbedingtes Phänomen.

Zusammenhänge mit klinischen Einflussfaktoren konnten wir in dieser Studie nicht zeigen. Zugrunde liegt vermutlich die Inhomogenität und Größe des untersuchten Kollektivs. Aus diesem Grund konnte auch der Einfluss von Medikamenten nicht getestet werden.

Beim MRIcp konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Probanden festgestellt werden. Klinische Faktoren zeigten keinen signifikanten Einfluss auf den MRIcp. In der Literatur wird über einzelne Fälle von erhöhtem ICP bei MS-Patienten berichtet. Möglicherweise gibt es Faktoren, die unter bestimmten Umständen zu einer Erhöhung des ICP führen.

Welche Rolle unsere Ergebnisse bei MS spielen, muss in weiteren Studien untersucht werden. Zum jetzigen Zeitpunkt sehen wir die Veränderungen des cerebrovenösen Abstroms als unspezifisches Epiphänomen der MS-Erkrankung und nicht als deren Ursache.

Für nachfolgende Studien sind standardisierte Untersuchungsmethoden und Diagnosekriterien nötig, um die Ergebnisse vergleichbar zu machen. Wir konnten die Veränderung des Abstroms nicht-invasiv mit der PK-MRT messen und quantifizieren. Dies macht es uns möglich, Vergleichswerte für weitere Studien anzugeben. Unsere Ergebnisse und weitere klinische Faktoren, wie beispielsweise Entzündungsparameter, sollten an einem größeren Kollektiv

geprüft werden. Auch der cerebrovenöse Abstrom und der ICP bei MS-Patienten im akuten Schub und bei Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen müssen untersucht werden, um mögliche Ursachen für Veränderungen identifizieren zu können.

Quellenangaben

- Adams, C. W. (1988). "Perivascular iron deposition and other vascular damage in multiple sclerosis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51(2): 260-265.
- Albeck, M. J., S. E. Borgesen, et al. (1991). "Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects." *J Neurosurg* 74(4): 597-600.
- Alperin, N. J., S. H. Lee, et al. (2000). "MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study." *Radiology* 217(3): 877-885.
- Amato, M. P. and G. Ponziani (1999). "Quantification of impairment in MS: discussion of the scales in use." *Mult Scler* 5(4): 216-219.
- Ascherio, A. and K. L. Munger (2007a). "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection." *Ann Neurol* 61(4): 288-299.
- Ascherio, A. and K. L. Munger (2007b). "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors." *Ann Neurol* 61(6): 504-513.
- Atkinson, W., R. Forghani, et al. (2012). "Ligation of the jugular veins does not result in brain inflammation or demyelination in mice." *PLoS One* 7(3): e33671.
- Baracchini, C., J. M. Valdueza, et al. (2012). "CCSVI and MS: a statement from the European Society of neurosonology and cerebral hemodynamics." *J Neurol*.
- Basic Kes, V., M. Cesarik, et al. (2012). "Tumor-like multiple sclerosis." *Acta Clin Croat* 51(1): 113-116.
- Battaglini, M., A. Giorgio, et al. (2009). "Voxel-wise assessment of progression of regional brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis." *J Neurol Sci* 282(1-2): 55-60.
- Berlit, P. (1999). *Klinische Neurologie: 378 Tabellen und 206 Übersichten*. Berlin [u.a.].
- Berrouschot, J. (2009). *Klinikleitfaden Neurologie*. J. Klingelhöfer. München, Elsevier, Urban & Fischer: XIV, 1146 S.
- Bitar, R., G. Leung, et al. (2006). "MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask." *Radiographics* 26(2): 513-537.
- Blinkenberg, M., P. Akeson, et al. (2012). "Chronic cerebrospinal venous insufficiency and venous stenoses in multiple sclerosis." *Acta Neurol Scand*.
- Buijs, P. C., M. J. Krabbe-Hartkamp, et al. (1998). "Effect of age on cerebral blood flow: measurement with ungated two-dimensional phase-contrast MR angiography in 250 adults." *Radiology* 209(3): 667-674.
- Burton, J. M., K. Alikhani, et al. (2011). "Complications in MS Patients after CCSVI Procedures Abroad (Calgary, AB)." *Can J Neurol Sci* 38(5): 741-746.
- Butler, E. G. and B. S. Gilligan (1989). "Obstructive hydrocephalus caused by multiple sclerosis." *Clin Exp Neurol* 26: 219-223.
- Calabrese, P. and I. K. Penner (2007). "Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis--a "multiple disconnection syndrome"?" *J Neurol* 254 Suppl 2: II18-21.
- Casetta, I., G. Iuliano, et al. (2009). "Azathioprine for multiple sclerosis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(2): 131-132; discussion 132.

- D'Amico, D., L. La Mantia, et al. (2004). "Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis." *Cephalalgia* 24(11): 980-984.
- Dake, M. D., N. Dantzker, et al. (2012). "Endovascular correction of cerebrovenous anomalies in multiple sclerosis: a retrospective review of an uncontrolled case series." *Vasc Med* 17(3): 131-137.
- Damadian, R. V. and D. Chu (2011). "The possible role of cranio-cervical trauma and abnormal CSF hydrodynamics in the genesis of multiple sclerosis." *Physiol Chem Phys Med NMR* 41: 1-17.
- De Stefano, N., M. Battaglini, et al. (2007). "Measuring brain atrophy in multiple sclerosis." *J Neuroimaging* 17 Suppl 1: 10S-15S.
- Delank, H. W. and W. Gehlen (2006). *Neurologie*, Thieme.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2008). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart ;, New York.
- Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (2012).
- Diaconu, C. I., D. Conway, et al. (2012). "Chronic cerebrospinal venous insufficiency as a cause of multiple sclerosis: controversy and reality." *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 14(2): 203-214.
- Doepp, F., F. Paul, et al. (2010). "No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis." *Ann Neurol* 68(2): 173-183.
- Dolic, K., K. Marr, et al. (2012). "Intra- and extraluminal structural and functional venous anomalies in multiple sclerosis, as evidenced by 2 noninvasive imaging techniques." *AJNR Am J Neuroradiol* 33(1): 16-23.
- Dua, T. and P. Rompani (2008). *Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World 2008*. Geneva, Switzerland, World Health Organization; http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf (16.06.2014)
- Dunn, L. T. (2002). "Raised intracranial pressure." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73 Suppl 1: i23-27.
- Durand-Dubief, F., B. Belaroussi, et al. (2012). "Reliability of Longitudinal Brain Volume Loss Measurements between 2 Sites in Patients with Multiple Sclerosis: Comparison of 7 Quantification Techniques." *AJNR Am J Neuroradiol*.
- Elovaara, I., H. Kuusisto, et al. (2011). "Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse." *Clin Neuropharmacol* 34(2): 84-89.
- Engelhardt, B. and R. M. Ransohoff (2005). "The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms." *Trends Immunol* 26(9): 485-495.
- Ertl-Wagner, B., I. Koerte, et al. (2012). "Non-specific alterations of craniocervical venous drainage in multiple sclerosis revealed by cardiac-gated phase-contrast MRI." *Mult Scler* 18(7): 1000-1007.
- Esposito, G., J. D. Van Horn, et al. (1996). "Gender differences in cerebral blood flow as a function of cognitive state with PET." *J Nucl Med* 37(4): 559-564.
- Feng, W., D. Utriainen, et al. (2012). "Quantitative flow measurements in the internal jugular veins of multiple sclerosis patients using magnetic resonance imaging." *Rev Recent Clin Trials* 7(2): 117-126.
- Filippi, M., M. A. Rocca, et al. (2011). "Multiple sclerosis and chronic cerebrospinal venous insufficiency: the neuroimaging perspective." *AJNR Am J Neuroradiol* 32(3): 424-427.

- Firth, D. (1941). "The Case of Augustus d'Este (1794-1848): The First Account of Disseminated Sclerosis: (Section of the History of Medicine)." *Proc R Soc Med* 34(7): 381-384.
- Fisch, B., I. Koerte, et al. (2012). "Secondary cerebrovenous outflow in relation to duration of disease in patients with multiple sclerosis." *Neuropediatrics* 43(02).
- Flachenecker, P., U. K. Zettl, et al. (2005). "[MS registry in Germany--design and first results of the pilot phase]." *Nervenarzt* 76(8): 967-975.
- Flögel U., J. C. "NMR-Bildgebung und -Spektroskopie am Institut für Molekulare Kardiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; <http://www.nmr.uni-duesseldorf.de/sets/theorie3.html>."
- Fox, R. J. and A. Rae-Grant (2011). "Chronic cerebrospinal venous insufficiency: Have we found the cause and cure of MS?" *Neurology*.
- Gale, C. R. and C. N. Martyn (1995). "Migrant studies in multiple sclerosis." *Prog Neurobiol* 47(4-5): 425-448.
- Ge, Y., R. I. Grossman, et al. (2000). "Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis." *Radiology* 214(3): 665-670.
- Ge, Y., M. Law, et al. (2005). "Prominent perivenular spaces in multiple sclerosis as a sign of perivascular inflammation in primary demyelination." *AJNR Am J Neuroradiol* 26(9): 2316-2319.
- Ge, Y., V. M. Zohrabian, et al. (2008). "Seven-Tesla magnetic resonance imaging: new vision of microvascular abnormalities in multiple sclerosis." *Arch Neurol* 65(6): 812-816.
- Geurts, J. J., M. Calabrese, et al. (2012). "Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis." *Lancet Neurol* 11(12): 1082-1092.
- Gilmore, C. P., I. Donaldson, et al. (2009). "Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(2): 182-187.
- Gourraud, P. A., J. P. McElroy, et al. (2011). "Aggregation of multiple sclerosis genetic risk variants in multiple and single case families." *Ann Neurol* 69(1): 65-74.
- Grossman, R. I., F. Gonzalez-Scarano, et al. (1986). "Multiple sclerosis: gadolinium enhancement in MR imaging." *Radiology* 161(3): 721-725.
- Guthrie, T. C. and D. A. Nelson (1995). "Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential." *J Neurol Sci* 129(1): 1-8.
- Haacke, E. M., J. Garbern, et al. (2010). "Iron stores and cerebral veins in MS studied by susceptibility weighted imaging." *Int Angiol* 29(2): 149-157.
- Hein, T. and W. Hopfenmüller (2000). "[Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]." *Nervenarzt* 71(4): 288-294.
- Herrera, B. M., S. V. Ramagopalan, et al. (2007). "Parental transmission of MS in a population-based Canadian cohort." *Neurology* 69(12): 1208-1212.
- Hojnacki, D., P. Zamboni, et al. (2010). "Use of neck magnetic resonance venography, Doppler sonography and selective venography for diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency: a pilot study in multiple sclerosis patients and healthy controls." *Int Angiol* 29(2): 127-139.

- Inoue, K., H. Ito, et al. (2005). "Apparent CBF decrease with normal aging due to partial volume effects: MR-based partial volume correction on CBF SPECT." *Ann Nucl Med* 19(4): 283-290.
- Kappos, L., E. W. Radue, et al. (2010). "A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis." *N Engl J Med* 362(5): 387-401.
- Kepes, J. J. (1993). "Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis? A study of 31 patients." *Ann Neurol* 33(1): 18-27.
- Khan, O., M. Filippi, et al. (2010). "Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis." *Ann Neurol* 67(3): 286-290.
- Khan, O. and A. Tselis (2011). "Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: science or science fiction?" *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(4): 355.
- Kirk, S. L. and S. J. Karlik (2003). "VEGF and vascular changes in chronic neuroinflammation." *J Autoimmun* 21(4): 353-363.
- Koch, M., E. Kingwell, et al. (2010). "The natural history of secondary progressive multiple sclerosis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81(9): 1039-1043.
- Kremenutzky, M., G. P. Rice, et al. (2006). "The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease." *Brain* 129(Pt 3): 584-594.
- Krogias, C., A. Schroder, et al. (2010). "[Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: critical analysis and first observation in an unselected cohort of MS patients]." *Nervenarzt* 81(6): 740-746.
- Kurtzke, J. F. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)." *Neurology* 33(11): 1444-1452.
- Limmroth, V. and E. Sindern (2004). *Multiple Sklerose: Taschenatlas spezial*. Stuttgart [u.a.], Thieme.
- Lin, V. W. (2010). *Spinal cord medicine*. New York, Demos Medical.
- Liu, Y., X. Zhu, et al. (2011). "Arterial spin labeling MRI study of age and gender effects on brain perfusion hemodynamics." *Magn Reson Med*.
- Lucchinetti, C. F. and R. Hohlfeld (2009). *Multiple sclerosis 3*. Philadelphia, Elsevier Saunders.
- Madsen, L. S., E. C. Andersson, et al. (1999). "A humanized model for multiple sclerosis using HLA-DR2 and a human T-cell receptor." *Nat Genet* 23(3): 343-347.
- Martinelli Boneschi, F., B. Colombo, et al. (2008). "Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis." *Mult Scler* 14(4): 514-521.
- Mattle, H. and M. Mumenthaler (2011). *Kurzlehrbuch Neurologie: 119 Tabellen*. Stuttgart, New York, NY, Thieme.
- Mayer, C. A., W. Pfeilschifter, et al. (2011). "The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(4): 436-440.
- McDonald, W. I., A. Compston, et al. (2001). "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis." *Ann Neurol* 50(1): 121-127.
- McTaggart, R. A., N. J. Fischbein, et al. (2012). "Extracranial Venous Drainage Patterns in Patients with Multiple Sclerosis and Healthy Controls." *AJNR Am J Neuroradiol*.

- Meyer-Schwickerath, R., C. Haug, et al. (2011). "Intracranial venous pressure is normal in patients with multiple sclerosis." *Mult Scler* 17(5): 637-638.
- Murray, T. J. (2009). "The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries." *J Neurol Sci* 277 Suppl 1: S3-8.
- National Multiple Sclerosis Society. "Clinically Isolated Syndrome (CIS)." from <http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/diagnosing-ms/cis/index.aspx>.
- Newman, N. J., K. A. Selzer, et al. (1994). "Association of multiple sclerosis and intracranial hypertension." *J Neuroophthalmol* 14(4): 189-192.
- Nick, S. T., C. Roberts, et al. (2012). "Multiple sclerosis and pain." *Neurol Res*.
- Parkes, L. M., W. Rashid, et al. (2004). "Normal cerebral perfusion measurements using arterial spin labeling: reproducibility, stability, and age and gender effects." *Magn Reson Med* 51(4): 736-743.
- Patti, F., A. Nicoletti, et al. (2012). "Multiple Sclerosis and CCSVI: A Population-Based Case Control Study." *PLoS One* 7(8): e41227.
- Pearce, J. M. (2005). "Historical descriptions of multiple sclerosis." *Eur Neurol* 54(1): 49-53.
- Pelletier, D., K. Garrison, et al. (2004). "Measurement of whole-brain atrophy in multiple sclerosis." *J Neuroimaging* 14(3 Suppl): 11S-19S.
- Polman, C. H., S. C. Reingold, et al. (2011). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria." *Ann Neurol* 69(2): 292-302.
- Proescholdt, M. A., S. Jacobson, et al. (2002). "Vascular endothelial growth factor is expressed in multiple sclerosis plaques and can induce inflammatory lesions in experimental allergic encephalomyelitis rats." *J Neuropathol Exp Neurol* 61(10): 914-925.
- Pucci, E., G. Giuliani, et al. (2011). "Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis." *Cochrane Database Syst Rev* 10: CD007621.
- Raine, C. S., H. F. McFarland, et al. (2008). *Multiple sclerosis: A comprehensive text*. Edinburgh ;, New York, Saunders/Elsevier.
- Ramunni, A., F. De Robertis, et al. (2008). "A case report of double filtration plasmapheresis in an acute episode of multiple sclerosis." *Ther Apher Dial* 12(3): 250-254.
- Reijerkerk, A., K. A. Lakeman, et al. (2012). "Brain endothelial barrier passage by monocytes is controlled by the endothelin system." *J Neurochem* 121(5): 730-737.
- Reiser, M. and W. Semmler (2002). *Magnetresonanztomographie*. Berlin, Springer.
- Reiss, A. L., M. T. Abrams, et al. (1996). "Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study." *Brain* 119 (Pt 5): 1763-1774.
- Rieckmann, P. (2006). "[Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis. Update (September 2006)]." *Nervenarzt* 77(12): 1506-1518.
- Roscoe, W. A., M. E. Welsh, et al. (2009). "VEGF and angiogenesis in acute and chronic MOG((35-55)) peptide induced EAE." *J Neuroimmunol* 209(1-2): 6-15.
- Rudick, R. A., E. Fisher, et al. (2000). "Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon beta-1a." *Mult Scler* 6(6): 365-372.

- Rudick, R. A., J. C. Lee, et al. (2009). "Gray matter atrophy correlates with MS disability progression measured with MSFC but not EDSS." *J Neurol Sci* 282(1-2): 106-111.
- Rummeny, E. J., P. Reimer, et al. (2006). *Ganzkörper MR-Tomographie*. Stuttgart, Thieme.
- Sadovnick, A. D., I. M. Yee, et al. (1998). "Effect of age at onset and parental disease status on sibling risks for MS." *Neurology* 50(3): 719-723.
- Salvi, F., I. Bartolomei, et al. (2012). "Venous angioplasty in multiple sclerosis: neurological outcome at two years in a cohort of relapsing-remitting patients." *Funct Neurol* 27(1): 55-59.
- Samson, K. (2010). "Experimental multiple sclerosis vascular shunting procedure halted at Stanford." *Ann Neurol* 67(1): A13-15.
- Schilling, S., R. A. Linker, et al. (2006). "[Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]." *Nervenarzt* 77(4): 430-438.
- Schmidt, R. M. and F. Hoffmann (2006). *Multiple Sklerose*. München, Elsevier, Urban & Fischer.
- Schumacher, G. A., G. Beebe, et al. (1965). "Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis." *Annals of the New York Academy of Sciences* 122(1): 552-568.
- Sellner, J., J. Kraus, et al. (2011). "The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis--a critical analysis of potential environmental factors." *Autoimmun Rev* 10(8): 495-502.
- Shiee, N., P. L. Bazin, et al. (2012). "Revisiting brain atrophy and its relationship to disability in multiple sclerosis." *PLoS One* 7(5): e37049.
- Shin, W., S. Horowitz, et al. (2007). "Quantitative cerebral perfusion using dynamic susceptibility contrast MRI: evaluation of reproducibility and age- and gender-dependence with fully automatic image postprocessing algorithm." *Magn Reson Med* 58(6): 1232-1241.
- Simka, M., P. Latacz, et al. (2011). "Prevalence of extracranial venous abnormalities: results from a sample of 586 multiple sclerosis patients." *Funct Neurol* 26(4): 197-203.
- Singh, A. V. and P. Zamboni (2009). "Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis." *J Cereb Blood Flow Metab* 29(12): 1867-1878.
- Singh, M., G. Cugati, et al. (2011). "Fingolimod: The first oral drug approved by food and drug administration; A breakthrough in treatment of multiple sclerosis." *J Pharm Bioallied Sci* 3(3): 460-461.
- Skoromets, A. A., I. N. Ermolenko, et al. (1991). "[Efferent methods of the treatment of cerebrospinal fluid hypertension in exacerbation of multiple sclerosis]." *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 91(2): 23-26.
- Stafford, J. L., M. S. Albert, et al. (1988). "Age-related differences in computed tomographic scan measurements." *Arch Neurol* 45(4): 409-415.
- Su, J. J., M. Osoegawa, et al. (2006). "Upregulation of vascular growth factors in multiple sclerosis: correlation with MRI findings." *J Neurol Sci* 243(1-2): 21-30.
- Sundström, P., A. Wahlin, et al. (2010). "Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: A case-control study." *Ann Neurol* 68(2): 255-259.

- Tain, R. W., B. Ertl-Wagner, et al. (2009). "Influence of the compliance of the neck arteries and veins on the measurement of intracranial volume change by phase-contrast MRI." *J Magn Reson Imaging* 30(4): 878-883.
- van Es, A. C., J. van der Grond, et al. (2010). "Associations between total cerebral blood flow and age related changes of the brain." *PLoS One* 5(3): e9825.
- Villani, V., L. De Giglio, et al. (2012). "Determinants of the severity of comorbid migraine in multiple sclerosis." *Neurol Sci*.
- Wansapura, J. P., S. K. Holland, et al. (1999). "NMR relaxation times in the human brain at 3.0 tesla." *J Magn Reson Imaging* 9(4): 531-538.
- Wattjes, M. P., F. Doepp, et al. (2011). "[Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency] in Multiple Sclerosis - Is Multiple Sclerosis a Disease of the Cerebrospinal Venous Outflow System?]." *Rofo* 183(6): 523-530.
- Wattjes, M. P., B. W. van Oosten, et al. (2010). "No association of abnormal cranial venous drainage with multiple sclerosis: a magnetic resonance venography and flow-quantification study." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Wattjes, M. P., B. W. van Oosten, et al. (2011). "No association of abnormal cranial venous drainage with multiple sclerosis: a magnetic resonance venography and flow-quantification study." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(4): 429-435.
- Williams, B. J., H. J. Skinner, et al. (2008). "Increased intracranial pressure in a case of pediatric multiple sclerosis." *J Child Neurol* 23(6): 699-702.
- Wu, M. and S. E. Tsirka (2009). "Endothelial NOS-deficient mice reveal dual roles for nitric oxide during experimental autoimmune encephalomyelitis." *Glia* 57(11): 1204-1215.
- Yamout, B., A. Herlopian, et al. (2010). "Extracranial venous stenosis is an unlikely cause of multiple sclerosis." *Mult Scler* 16(11): 1341-1348.
- Zaharchuk, G., N. J. Fischbein, et al. (2011). "Comparison of MR and contrast venography of the cervical venous system in multiple sclerosis." *AJNR Am J Neuroradiol* 32(8): 1482-1489.
- Zamboni, P. and R. Galeotti (2010). "The chronic cerebrospinal venous insufficiency syndrome." *Phlebology* 25(6): 269-279.
- Zamboni, P., R. Galeotti, et al. (2009). "Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(4): 392-399.
- Zamboni, P., R. Galeotti, et al. (2011). "Venous Angioplasty in Patients with Multiple Sclerosis: Results of a Pilot Study." *Eur J Vasc Endovasc Surg*.
- Zamboni, P., E. Menegatti, et al. (2009). "The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis." *J Neurol Sci* 282(1-2): 21-27.
- Zatz, L. M., T. L. Jernigan, et al. (1982). "Changes on computed cranial tomography with aging: intracranial fluid volume." *AJNR Am J Neuroradiol* 3(1): 1-11.
- Ziemssen, T. and W. Schrempf (2007). "Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis." *Int Rev Neurobiol* 79: 537-570.
- Zivadinov, R., A. Lopez-Soriano, et al. (2011). "Use of MR venography for characterization of the extracranial venous system in patients with multiple sclerosis and healthy control subjects." *Radiology* 258(2): 562-570.
- Zivadinov, R., M. Ramanathan, et al. (2011). "Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: diagnostic, pathogenetic, clinical and treatment perspectives." *Expert Rev Neurother* 11(9): 1277-1294.

Zivadinov, R., C. Schirda, et al. (2010). "Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study." *Int Angiol* 29(2): 158-175.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Prävalenz der MS weltweit pro 100 000 Einwohner aus (Dua and Rompani 2008)	9
Abbildung 1.2 Verlaufsformen der MS	13
Abbildung 1.3 axiale FLAIR-Sequenz von Patient MS_23	16
Abbildung 1.4 axiale FLAIR-Sequenz von Patient MS_12	16
Abbildung 1.5 Medikamentöse Therapie bei MS	18
Abbildung 1.6 Ausbildung einer longitudinalen Magnetisierung M_z und Präzession (modifiziert nach (Flögel U.))	20
Abbildung 1.7 Ausbildung einer transversalen Magnetisierung M_{xy} und Phasensynchronizität (modifiziert nach (Flögel U.))	21
Abbildung 1.8 T1 Relaxation.	21
Abbildung 1.9 T2 Relaxation	21
Abbildung 1.10 T1-gewichtete Sequenz	24
Abbildung 1.11 T2-gewichtete Sequenz	24
Abbildung 1.12 T1-gewichtete Sequenz ohne Kontrastmittel	25
Abbildung 1.13 T1-gewichtete Sequenz mit Kontrastmittel	25
Abbildung 1.14 Sagittale MP-RAGE-Sequenz	26
Abbildung 1.15 axiale FLAIR-Sequenz	27
Abbildung 1.16 MRV	28
Abbildung 1.17 links Phasenkontrastsequenz Blutfluss	30
Abbildung 1.18 rechts Phasenkontrastsequenz cerebrospinaler Fluss	30
Abbildung 1.19 Graphische Darstellung des arteriellen Zuflusses (rot) und des venösen Abflusses (blau) während zwei Herzzyklen	31
Abbildung 1.20 Graphische Darstellung des Netto-Zuflusses (lila) und kompensatorische Oszillation des Liquors (grün) während zwei Herzzyklen	31
Abbildung 2.1 MAGNETOM® Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland	41
Abbildung 2.2 Head Matrix Coil, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland und Neck Matrix Coil, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland	42
Abbildung 2.3 MR-kompatibles Pulsoxymeter Model No. 07389567, Siemens AG München (links) und MR-kompatibles EKG Model No. 07386910, Siemens AG München (rechts)	42
Abbildung 2.4 Sagittaler Localizer	43
Abbildung 2.5 Koronarer Localizer	43
Abbildung 2.6 Axialer Localizer	43
Abbildung 2.7 Gefäßscout links	43
Abbildung 2.8 Gefäßscout rechts	43
Abbildung 2.9 Sagittale T1-gewichtete MP-RAGE-Sequenz	45

Abbildung 2.10 Axiale FLAIR-Sequenz	46
Abbildung 2.11 Planung des Scanbereiches der MRV anhand der sagittalen, koronaren und axialen Localizer-Sequenz	46
Abbildung 2.12 Axiale MRV	47
Abbildung 2.13 Koronare Rekonstruktion der MRV	47
Abbildung 2.14 Sagittaler Gefäßscout mit Akquisitionsebene für die Blutflussmessung	48
Abbildung 2.15 Sagittale MP-RAGE-Sequenz mit eingezeichneter Akquisitionsebene für die Messung des cerebrospinalen Flusses	48
Abbildung 2.16 Phasenkontrastsequenz Blutfluss	48
Abbildung 2.17 Phasenkontrastsequenz cerebrospinaler Fluss	48
Abbildung 2.18 Venöse Abflusswege in der MRV	50
Abbildung 2.19 Regions of Interest (schematisch)	52
Abbildung 2.20 Regions of Interest (bearbeitet mit MRlcp_1_11_10.exe): Markiert sind hier die beiden IJVs, die beiden Aa. carotides internae und die beiden Aa. vertebrales.	52
Abbildung 2.21 Regions of Interest (bearbeitet mit MRlcp_1_11_10.exe): Markiert sind hier der Spinalkanal, das Rückenmark und eine rechte und eine linke DCV	52
Abbildung 2.22 Flussartefakte Originalbild	53
Abbildung 2.23 Flussartefakte nach Korrektur.	53
Abbildung 2.24 MRlcp-Report: Beispiel für vom Programm errechnete Flussparameter und Flusskurven	55
Abbildung 3.1 EDSS	60
Abbildung 3.2 Medikamente	61
Abbildung 3.3 Atrophie des Gehirnparenchyms bei Patienten und Probanden	62
Abbildung 3.4 Atrophie und Dauer der MS-Erkrankung.	63
Abbildung 3.5 Atrophie und EDSS.	64
Abbildung 3.6 axiale FLAIR-Sequenz von Proband CTR_15	65
Abbildung 3.7 axiale FLAIR-Sequenz von Patient MS_12	65
Abbildung 3.8 axiale MP-RAGE-Sequenz von Patient MS_51 vor Kontrastmittelgabe	66
Abbildung 3.9 axiale MP-RAGE-Sequenz von Patient MS_51 nach Kontrastmittelgabe	66
Abbildung 3.10 axiale MP-RAGE-Sequenz von Patient MS_23 nach Kontrastmittelgabe	66
Abbildung 3.11 MRV-Grade	69
Abbildung 3.12 MRV-Grad nach Kollektiven	70
Abbildung 3.13 Dichotomisierter MRV-Grad nach Kollektiven	70
Abbildung 3.14 TCBF (Mittelwert) bei Patienten und Probanden in den Altersgruppen <18 Jahre und ≥18 Jahre	72
Abbildung 3.15 TCBF (Mittelwert) bei männlichen und weiblichen Patienten und Probanden	72
Abbildung 3.16 SVF bei Patienten und Probanden	73

Abbildung 3.17 Scatterplot für SVF stratifiziert nach dem MRV-Grad	74
Abbildung 3.18 JVF in den Kollektiven	75
Abbildung 3.19 Scatterplot des EDSS und des MRIcp in Wurzeltransformation mit Regressionsgerade	79
Abbildung 3.20 MRIcp in den Kollektiven	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Häufigkeit der Leitsymptome nach Poser (modifiziert n. (Berrouscho 2009))	10
Tabelle 1.2 Expanded Disability Status Scale (EDSS) (modifiziert nach (Kurtzke 1983; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft 2012))	14
Tabelle 1.3 Revidierte McDonald Kriterien (modifiziert nach (Polman, Reingold et al. 2011))	16
Tabelle 1.4 Durchschnittliche Relaxationszeiten des Gehirngewebes für B ₀ = 3 Tesla (Wansapura, Holland et al. 1999)	22
Tabelle 1.5 Darstellung von Körpergeweben in verschiedenen Wichtungen	23
Tabelle 2.1 Untersuchungsprotokoll für Patienten und Probanden	44
Tabelle 2.2 Sequenzparameter	44
Tabelle 2.3 Flussparameter ermittelt von MRIcp_1_11_10.exe.	54
Tabelle 3.1 Patientenpseudonym mit jeweiligem Ausschlussgrund	59
Tabelle 3.2 Patientenpseudonym mit jeweiliger Medikation	61
Tabelle 3.3 Beurteilung der Läsionen anhand der FLAIR- und MP-RAGE- Sequenzen	68
Tabelle 3.4 Mittelwerte und Standardabweichung des SVF pro MRV-Grad.....	74
Tabelle 3.5 Volumenströme Patienten.	76
Tabelle 3.6 Volumenströme Probanden.	77
Tabelle 3.7 p-Werte für die Testung der Volumenströme und des MRV- Grades auf Unterschiede bei Patienten und Probanden	78

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei jenen Menschen bedanken, die das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht und unterstützt haben.

An erster Stelle danke ich Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser für die Möglichkeit in seinem Institut zu promovieren.

Vielen herzlichen Dank möchte ich meiner Doktormutter Frau Professor Dr. med. Birgit Ertl-Wagner aussprechen, deren unermüdliches Engagement ich sehr bewundere. Sie hatte stets ein offenes Ohr für mich.

Ganz besonderer Dank gebührt meiner Mentorin Professor Dr. med. Inga Koerte, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Dank ihrer Motivation und ihrer konstruktiven Kritik hatte ich im Entstehungsprozess meiner Arbeit immer einen klaren Weg vor Augen.

Danken möchte ich auch Denise Steffinger, die mir zu einer guten Freundin geworden ist. Ihre fachliche Kompetenz und ihre uneingeschränkte Hilfsbereitschaft schätze ich sehr.

Herrn Professor Dr. med. Reinhard Hohlfeld, Frau PD Dr. med. Tania Kümpfel und ihren Mitarbeitern und Frau Dr. med. Astrid Blaschek danke ich für die Bereitstellung der klinischen Daten und die Beratung in klinischen Fragen.

Herrn Dipl.-Verw.wiss. Rüdiger Laubender, MPH danke ich für die Beratung und die Beantwortung aller Fragen zur Statistik.

Meine Familie gibt mir immer wieder den Rückhalt, den ich brauche um meinen Weg zu gehen. An dieser Stelle möchte ich besonders meinen Eltern danken, die mich auf meinem langen Weg immer unterstützt haben und mir so meine Ausbildung ermöglichen. Auch in schwierigen Zeiten halten sie mir stets den Rücken frei. Ich danke Georg der mir immer ermutigend und beratend zur Seite steht und mein Ruhepol ist.

Herzlichen Dank allen Patienten und Probanden für ihre Teilnahme an der Studie ohne die ein Zustandekommen meiner Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Eidesstattliche Versicherung

Fisch, Barbara

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„MR-tomographische Evaluation hämo- und hydrodynamischer Parameter

bei Patienten mit Multipler Sklerose“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Petersberg, 30.07.2014