

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian F. Reiser, FACR, FRCR

Dynamische kontrastmittelunterstützte MRT

Zur Bestimmung von zerebralen
Perfusionsparametern bei intakter Blut-Hirn-
Schranke

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

vorgelegt von
Sina Herberich
aus Schwabach
im Jahr 2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin:	<u>Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner</u>
Mitberichterstatter:	<u>Priv. Doz. Dr. Janusch Blautzik</u>
	<u>Priv. Doz. Dr. Dr. Manfred Uhr</u>
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	<u>Dr. Michael Ingrisch</u>
Dekan:	<u>Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel</u>
Tag der mündlichen Prüfung:	<u>17.11.2016</u>

Abkürzungsverzeichnis V

1. Einleitung	1
1.1. <i>Allgemeine Grundlagen der Magnetresonanztomographie</i>	1
1.1.1. Kernspin	1
1.1.2. Quer- und Längsmagnetisierung.....	2
1.1.3. Repetitions- und Echozeit.....	3
1.1.4. Schichtfestlegung.....	4
1.1.5. Frequenz- und Phasenkodierung	6
1.1.6. k-Raum	7
1.1.7. Pulssequenzen.....	9
1.1.8. Kontrastmittel	11
1.2. <i>Dynamische kontrastmittelunterstützte MRT-Messungen</i>	11
1.2.1. Parameter.....	12
1.2.2. Messmethode.....	12
1.3. <i>Physiologische Hirndurchblutung</i>	14
1.3.1. Anatomie der GehirngefäÙe	14
1.3.2. Zerebraler Blutfluss.....	14
1.3.3. Zerebrales Blutvolumen.....	15
1.4. <i>Multiple Sklerose</i>	15
1.4.1. Epidemiologie und Ätiologie.....	15
1.4.2. Pathogenese.....	16
1.4.3. Verlaufsformen und klinisches Erscheinungsbild	19
1.4.4. Diagnostik	20
1.4.5. Therapie	22
2. Zielsetzung der Arbeit	26
3. Material und Methoden.....	27
3.1. <i>Probandenkollektiv</i>	27
3.1.1. Kontrollgruppe	27
3.1.2. Patientengruppe.....	28
3.2. <i>MR-Bildgebung</i>	34
3.3. <i>Datenauswertung</i>	37
3.3.1. Messung der arteriellen Inputfunktion.....	37
3.3.2. Definition der Geweberegionen.....	44
3.3.3. Quantifizierung der Gewebepерfusion	46

4.	Ergebnisse	48
5.	Diskussion	55
5.1.	<i>Studiendesign und Auswahl der Patienten.....</i>	55
5.2.	<i>MR-Bildgebung</i>	56
5.3.	<i>Datenauswertung.....</i>	61
5.4.	<i>Interpretation der Ergebnisse.....</i>	64
5.5.	<i>Limitationen der Arbeit.....</i>	68
6.	Zusammenfassung	74
7.	Literaturverzeichnis.....	75
8.	Abbildungsverzeichnis.....	85
9.	Tabellenverzeichnis.....	87
10.	Danksagung	88
11.	Lebenslauf	89

Abkürzungsverzeichnis

A./Aa.	Arteria/Arteriae (dt.: Arterie/Arterien)
AIC	Akaike information criterion (dt.: Akaike Informationskriterium)
AIF	Arterielle Inputfunktion
ARWMC-Score	Age-Related-White-Matter-Changes-Score
AUC	Area under the curve (dt.: Fläche unter der Kurve)
CBF	Cerebral blood flow (dt.: zerebraler Blutfluss)
CBV	Cerebral blood volume (dt.: zerebrales Blutvolumen)
CNR	Contrast-to-noise-ratio (dt.: Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis)
DCE MRI	Dynamic contrast-enhanced MRI (dt.: dynamische kontrastmittelunterstützte MR-Bildgebung)
DSC MRI	Dynamic susceptibility contrast MRI (dt.: dynamische suszeptibilitätsgewichtete MR-Bildgebung)
EDSS	Expanded Disability Status Scale (dt.: Kurtzke-Skala)
FLAIR-Sequenz	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz
FS	Funktionssystem(e)
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MTT	Mean transit time (dt.: mittlere Durchgangszeit)
PF	Plasmafluss
PP-MS	Primär-progrediente Multiple Sklerose
PS	Permeability-surface area product (dt.: Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt)
PV	Plasmavolumen
RIS	Radiologisch isoliertes Syndrom
ROI	Region of interest (dt.: interessierende Region)
RR-MS	Relapsing-Remitting (rezidivierend-remittierende) Multiple Sklerose
SAR	Specific absorption rate (dt.: spezifische Absorptionsrate)
SD	Standard deviation (dt.: Standardabweichung)
SNR	Signal-to-noise-ratio (dt.: Signal-zu-Rausch-Verhältnis)
SP-MS	Sekundär-progrediente Multiple Sklerose
TE	Echo time (dt.: Echozeit)
TR	Repetition time (dt.: Repetitionszeit)
TWIST	Time-resolved Angiography With Interleaved Stochastic Trajectories
VOF	Venöse Outputfunktion
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Grundlagen der Magnetresonanztomographie

1.1.1. Kernspin

Die Grundlage für die Magnetresonanztomographie (MRT) ist die magnetische Eigenschaft von Atomkernen. Atome bestehen aus einer Hülle mit negativ geladenen Elektronen und einem Kern. Im Kern befinden sich positiv geladene Protonen und ungeladene Neutronen, die beide für die MR-Bildgebung eine wichtige Eigenschaft haben: eine Eigenrotation, den sogenannten Spin. In einem Magnetfeld beginnt der Spin wie ein Kreisel zu rotieren (Präzession). Die Frequenz dieser Eigenrotation ist direkt abhängig von der Feldstärke, der Spin präzediert dort mit der sogenannten Larmorfrequenz ω_0 :

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

γ ist das gyromagnetische Verhältnis, eine Konstante, die für jedes Teilchen einen spezifischen Wert hat. Protonen haben das gyromagnetische Verhältnis $\gamma = 42,58 \text{ MHz/T}$. B_0 ist die Stärke des Magnetfelds.

Durch den Spin entsteht ein Magnetismus in eine bestimmte Richtung. In einem feldfreien Raum ordnen sich je zwei Spins antiparallel an, wenn mehrere Teilchen mit Spin vorhanden sind, da „zwei identische Teilchen [...] innerhalb des Atomkerns nicht im gleichen Zustand sein“ können (Pauli-Ausschließungs-Prinzip). [1] Wenn ein Atomkern eine gerade Anzahl an Teilchen hat, dann hebt sich die magnetische Wirkung auf, während bei einer ungeraden Anzahl ein resultierender Kernspin entsteht. Das Wasserstoffatom besteht nur aus einem einzelnen Proton und hat somit einen resultierenden Kernspin. Als häufigstes Element im menschlichen Körper spielt es die wichtigste Rolle in der MR-Bildgebung [2].

Bei Anlage eines äußeren statischen Magnetfelds richten sich die Spins parallel und antiparallel zu den Feldlinien aus. Da die parallele Ausrichtung weniger Energie benötigt, gibt es einen geringen Überschuss von parallelen Spins. Durch diese wenigen überschüssigen parallelen Spins baut sich eine nach außen hin wirksame Magnetisierung auf, die parallel zum externen Magnetfeld steht. Diese Magnetisierung ist stärker, je stärker das externe Magnetfeld ist, je mehr Protonen in dem untersuchten Gewebe sind und je niedriger die Temperatur ist. Die Spins präzedieren parallel und antiparallel

ausgerichtet mit der gleichen Frequenz, aber mit unterschiedlicher Phase, wodurch sich eine Magnetisierung nur längs aufbaut, nicht jedoch quer zu den Feldlinien. Durch die Einbringung eines rotierenden Magnetfelds, das die gleiche Frequenz wie die Spins hat, kann man diese und damit auch die Magnetisierung in einen bestimmten Anregungswinkel kippen. Der Anregungswinkel ist umso größer, je höher die Energie des Hochfrequenz-Impulses ist und je länger der Puls dauert. Die Auslenkung der Magnetisierung von der Magnetfeldachse weg reduziert die longitudinale Komponente der Magnetisierung. Da die ausgelenkten Spins direkt nach der Anregung phasengleich präzedieren, entsteht eine rotierende Quermagnetisierung. Ein rotierendes magnetisches Moment im Magnetfeld emittiert ein Radiofrequenzfeld. Dieses bildet das MR-Signal, das als Wechselspannung in einer Empfangsspule aufgenommen werden kann [1].

1.1.2. **Quer- und Längsmagnetisierung**

Wie oben beschrieben lenkt der Hochfrequenz-Impuls die Magnetisierung aus. Wie ein bewegter Magnet erzeugt die Kippung der Spins in einer Spule eine Spannung, das MR-Signal. Es fällt wegen Spin-Spin- und Spin-Gitter-Wechselwirkungen schnell wieder ab, wobei die Spins zurück in den Grundzustand gehen (Relaxation). Die Zeitkonstante, in der die Quermagnetisierung eines bestimmten Gewebes bis auf 37% der ursprünglichen Quermagnetisierung abgesunken ist, heißt T_2 , die Zeitkonstante, in der sich die Längsmagnetisierung auf 63% wieder aufgebaut hat, T_1 . Unterschiedliche Gewebe haben unterschiedliche Zeitkonstanten (Tab. 1), weshalb eine Differenzierung der Gewebe in den MR-Bildern möglich ist. Die Helligkeit eines Gewebes auf dem MR-Bild wird neben der T_1 - und der T_2 -Zeit noch von der Protonendichte beeinflusst.

Tab. 1: Zeitkonstanten (in ms) für verschiedene Gewebe bei 1,5 T nach [3]

Gewebe	T_1 [ms]	T_2 [ms]
Liquor	> 4000	> 2000
Weißer Hirnschicht	780	90
Graue Hirnschicht	920	100
Fettgewebe	260	80

Die Quermagnetisierung zerfällt schneller (transversale Relaxation) als sich die Längsmagnetisierung wieder aufbaut (longitudinale Relaxation).

Bei der Relaxation der longitudinalen Magnetfeldkomponente wird die durch den Hochfrequenz-Impuls erlangte Energie an die Umgebung abgegeben (Spin-Gitter-Relaxation). Die Ursache sind lokal schwankende Magnetfelder, die durch Molekularbewegung entstehen. Da Fettmoleküle relativ gering beweglich sind, wirken sich hier die Feldschwankungen stärker auf die Spins aus. T_1 ist dementsprechend in Fettgewebe kurz, während Flüssigkeiten ein langes T_1 haben. T_1 nimmt außerdem mit steigender Feldstärke zu. Nach einer Zeitspanne von etwa $5 T_1$ ist die Längsmagnetisierung wieder nahezu vollständig aufgebaut [1].

Bei der transversalen Relaxation geraten die Spins außer Phase. Ursache sind hier Spin-Spin-Wechselwirkungen: Da die Spins selbst magnetische Wirkung besitzen, ändern sie ständig das lokale Magnetfeld. Dies verursacht eine zufällige Schwankung der Rotationsfrequenz der benachbarten Spins, was zu einer Dephasierung, also einem Auseinanderlaufen des Phasenwinkels führt. Zusätzlich bestehen statische Inhomogenitäten des äußeren Magnetfelds, die sowohl durch den MR-Tomographen als auch durch das Gewebe im Magnetfeld zustande kommen. Daher zerfällt die Quermagnetisierung schneller als T_2 , nämlich mit der Zeitkonstante T_2^* , die auch freier Induktionsabfall genannt wird. Auch T_2 ist gewebespezifisch: Fettgewebe hat ein kurzes T_2 , Wasser hingegen ein langes T_2 . T_2 ist im Gegensatz zu T_1 unabhängig von der Feldstärke.

Die longitudinale Relaxation und die transversale Relaxation laufen gleichzeitig ab, sind aber unabhängig voneinander [3].

1.1.3. Repetitions- und Echozeit

Eine Abfolge von mehreren Hochfrequenz-Pulsen in Kombination mit zusätzlichen Magnetfeld-Schaltungen nennt man Pulssequenz.

Wenn man nach einem Hochfrequenz-Impuls (90° -Puls) die Protonen erneut mit einem 180° -Puls anregt, werden die Spins damit um 180° gedreht. Schnellere Spins, die zuvor in ihrer Phase vor den langsameren Spins waren, sind nach diesem Impuls nun hinter den langsameren und holen diese wieder ein. Nach dem Hochfrequenz-Impuls entsteht somit nach der Zeit TE (echo time; dt.: Echozeit) ein neues Signal als Echo des alten, das Spinecho.

Wie oben beschrieben zerfällt die Quermagnetisierung und damit das Signal durch Magnetfeldinhomogenitäten mit der Zeit T_2^* . Durch wiederholte 180° -Pulse entstehen mehrere Echos hintereinander. Diese werden langsam schwächer, da durch die 180° -Pulse nur statische Feldinhomogenitäten ausgeglichen werden können, inkonstante Inhomogenitäten bringen die Spins weiterhin außer Phase. Die Quermagnetisierung

zerfällt so nicht mehr mit der Zeitkonstanten T_2^* , sondern langsamer mit der längeren Zeitkonstanten T_2 [4].

Neben dem 180° -Puls gibt es noch eine andere Methode ein Echo zu erzeugen: Nach der Anregung der Protonen durch einen Hochfrequenz-Impuls wird das Magnetfeld mit einem Gradienten überlagert, d.h. die Feldstärke (B) steigt zu einer Seite hin an und fällt auf der anderen Seite ab (Abb. 1); dadurch ist sie nicht mehr wie zuvor überall gleich. Da die Larmorfrequenz (ω) der Spins von der Feldstärke abhängt, präzedieren die Spins nun überall mit unterschiedlicher Frequenz und geraten so schneller außer Phase. Durch die darauffolgende Umpolung des Gradienten werden die Spins wieder in Phase gebracht, wodurch das Echo entsteht.

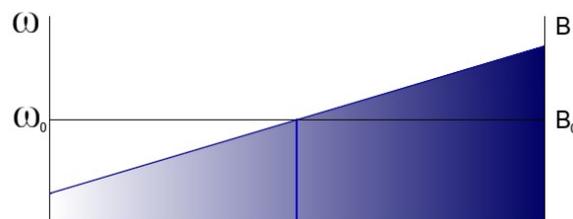


Abb. 1: Überlagerung des Magnetfelds mit einem Gradienten (nach [1])

Das Gradientenecho kann mit kürzeren Echozeiten als das Spinecho erzeugt werden, da der 180° -Impuls wegfällt [1].

1.1.4. Schichtfestlegung

Magnetfeldgradienten können auch zur Selektion von einzelnen Schichten verwendet werden. Durch zwei gegensinnig gepolte, gegenüberliegende Spulen bildet man vor der Anregung durch einen Hochfrequenz-Puls einen Magnetfeldgradienten durch den Körper des Patienten. Für transversale Schichten bildet man den Gradienten in der z-Achse (zwischen Kopf- und Fußende), für sagittale Schichten in der x-Achse (zwischen rechter und linker Seite des Patienten) und für koronare Schichten in der y-Achse (zwischen Vorder- und Hinterseite) (Abb. 2). Durch Kombination verschiedener Spulen können auch schräge Schichten erzeugt werden.

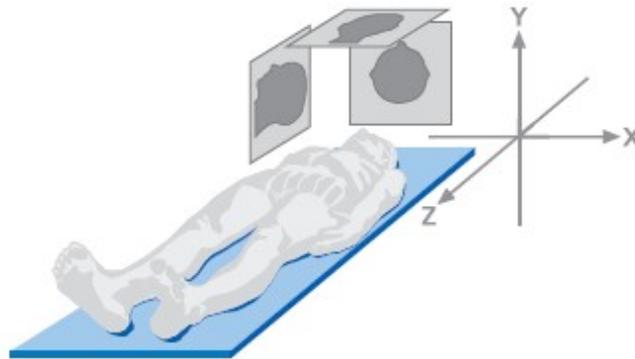


Abb. 2: x-, y- und z-Achse mit sagittaler, koronarer und transversaler Schicht [1]

Das Magnetfeld ist entlang der Achse an keiner Stelle gleich stark, es steigt von dem einen Körperende hin zum anderen an. Da die Spinpräzession direkt proportional zur Feldstärke ist, variiert die Frequenz von Schicht zu Schicht. Der HF-Puls ist mit nur einer Schicht resonant und regt damit nur die Spins dieser einen Schicht an.

Die Dicke der Schicht kann durch die Bandbreite des HF-Pulses ($\Delta\omega_0$) und durch die Stärke des Magnetfeldgradienten festgelegt werden: Je kleiner die Bandbreite und je steiler der Gradient, desto dünner ist die Schicht (Abb. 3) [1].

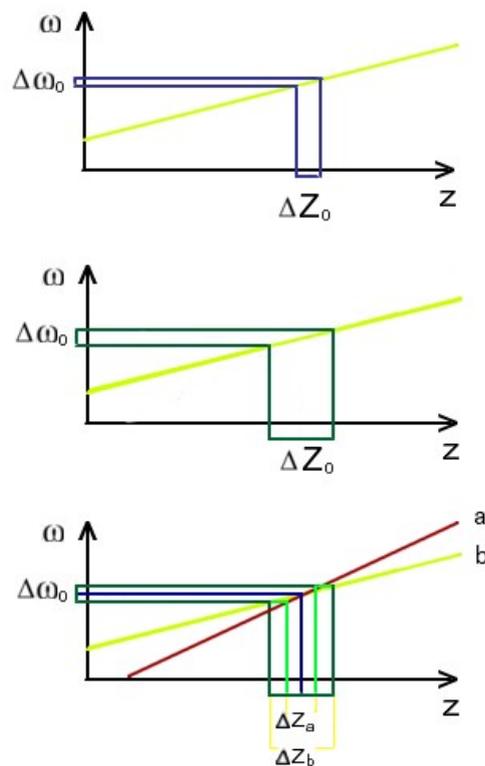


Abb. 3: Beeinflussung der Schichtdicke ΔZ durch die Bandbreite des HF-Pulses $\Delta\omega_0$ und durch die Steilheit des Gradienten (nach [1])

1.1.5. Frequenz- und Phasenkodierung

Um unterscheiden zu können von welchem Volumenelement (Voxel) der Schicht genau welches Signal kommt, werden noch zwei weitere Gradienten verwendet: der Frequenzkodier- und der Phasenkodiergradient. Um ein Bild mit der Matrixgröße von 256 x 256 Bildpunkten (Pixel) zu füllen und um jedem Pixel das entsprechende Signal zuzuordnen zu können, werden die einzelnen Voxel nach der Anregung in ihrer Frequenz bzw. in ihrer Phase aufgefächert.

In x-Richtung wird während der Aufnahme des Echos ein Gradient geschaltet. Da das Magnetfeld nun an keiner Stelle gleich ist, haben die Spins der verschiedenen Voxel unterschiedliche Frequenzen.

In y-Richtung kann nicht dieselbe Art der Kodierung stattfinden, da sonst die Möglichkeit besteht, dass verschiedene Spins die gleiche Frequenz haben. Hier wird nur in der Zeit zwischen der Anregung durch den HF-Impuls und der Messung des Echos kurz der Phasenkodiergradient geschaltet. Die Spins werden durch die unterschiedliche Frequenz in ihrer Phase aufgefächert, haben dann bei der Messung aber wieder die gleiche Frequenz, da der Gradient wieder abgeschaltet wird. Für 256 Voxel entlang der y-Richtung muss die Messung mit unterschiedlichen Gradienten 256-mal mit der Repetitionszeit TR wiederholt werden.

Somit ist jedes Voxel durch seine eigene Spinfrequenz und durch seine eigene Spinphase charakterisiert (Abb. 4).

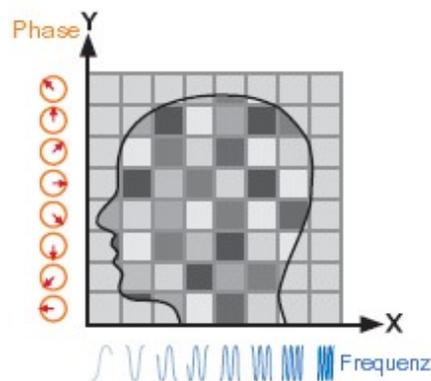


Abb. 4: Frequenzkodierung entlang der x-Richtung und Phasenkodierung entlang der y-Richtung [1]

Aus dem Signal für die gesamte Schicht lässt sich durch die Kodierung mit einem mathematischen Verfahren, der Fourier-Transformation, jedem Voxel sein Signal zuordnen.

Für eine höhere Ortsauflösung müssen mehrere Phasenkodierschritte stattfinden, wodurch die Messung länger dauert.

Um Zeit zu sparen, können mehrere Schichten auf einmal gemessen werden (Mehrschichtsequenz): Zwischen dem letzten Echo und der erneuten Anregung durch einen HF-Puls einer Schicht kann bereits eine neue Schicht angeregt werden.

Wenn man nicht nur eine Schicht, sondern ein ganzes Volumen anregt, können zusätzlich die Voxel in z-Richtung mit einem Phasenkodiergradienten codiert werden. Damit sind Aufnahmen von 3D-Datensätzen und Rekonstruktionen von dreidimensionalen Bildern möglich [1].

1.1.6. *k*-Raum

Der *k*-Raum ist eine Rohdatenmatrix für die Signalinformationen, die bei einer MRT-Messung entstehen. Bei jeder Messung ergibt sich als Signal eine Kurve, die eine Überlagerung von allen Wellen des gesamten Bildes, also von allen Signalen der einzelnen Voxel, darstellt (Abb. 5) [1].

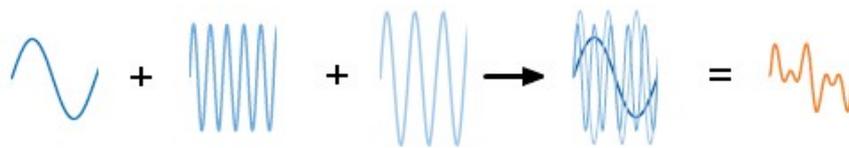


Abb. 5: Wellen einzelner Voxel bilden ein komplexes Signal [1]

Der *k*-Raum speichert die Signale aller Messungen: Die Helligkeit gibt die Größe der Amplitude an, der Ort im *k*-Raum die Frequenz und die Phase (Abb. 6) [1, 3].

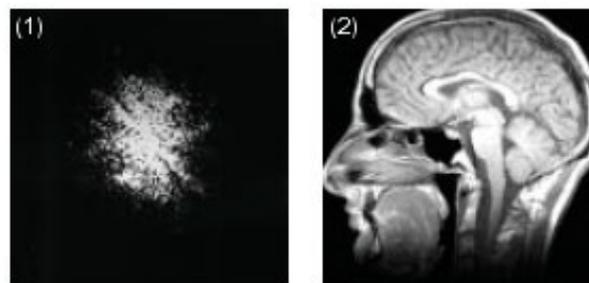


Abb. 6: (1) *k*-Raum; (2) MRT-Bild nach der Fourier-Transformation [1]

Der *k*-Raum hat typischerweise so viele Zeilen und Spalten wie das fertige Bild. Für jeden der verschiedenen Phasengradienten, also pro TR, wird eine Zeile des *k*-Raums mit Informationen gefüllt. Die Zeile auf der x-Achse entspricht einer Messung ohne Phasengradienten (Abb. 7) [3].

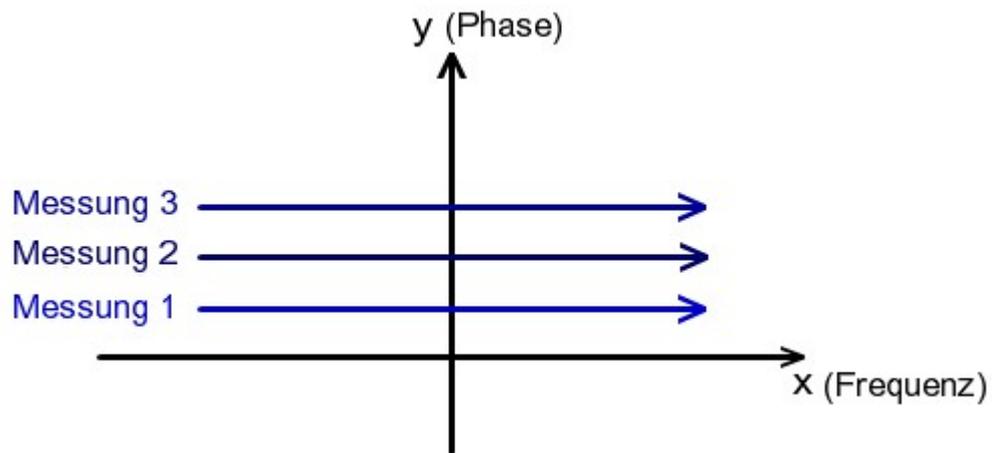


Abb. 7: Jede Zeile des k-Raums entspricht einer Messung mit einem bestimmten Phasengradienten (nach [3])

Jedes Pixel des k-Raums enthält Informationen über das ganze Bild. In der Nähe des Zentrums des k-Raums werden v. a. niedrige Frequenzen codiert und damit Informationen über die grobe Struktur und den Kontrast des Bildes. Weiter in der Peripherie finden sich wegen der höheren Frequenzen Informationen über die feinere Struktur und die Auflösung des Bildes (Abb. 8) [1].

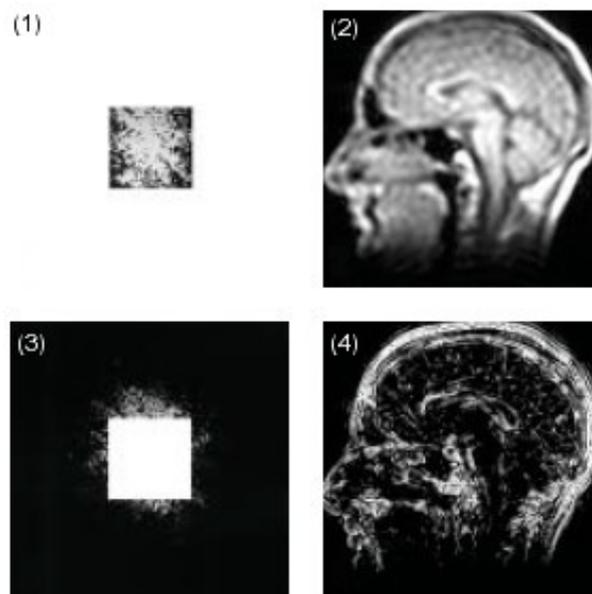


Abb. 8: (1) k-Raum-Zentrum; (2) MRT-Bild mit geringer Auflösung aus den Informationen des k-Raum-Zentrums; (3) k-Raum-Peripherie; (4) Detailreiches MRT-Bild mit Informationen der k-Raum-Peripherie [1]

Anhand der Fourier-Transformation kann aus diesen Informationen ein MRT-Bild rekonstruiert werden. Das Signal von jedem Punkt des k-Raums wird dabei in die einzelnen Wellen der Voxel zerlegt. Durch die bei der Messung durchgeführte Frequenz- und Phasenkodierung kann jede Welle dem entsprechenden Voxel im fertigen MRT-Bild zugeordnet werden. Der Grauwert spiegelt die Signalstärke wider [1].

1.1.7. Pulssequenzen

Als grundlegende Pulssequenzen sind die Spinecho-, die Gradientenecho- und die Inversion-Recovery-Sequenz zu nennen.

Der allgemeine Ablauf einer Sequenz beginnt mit dem Anschalten des Schichtselektionsgradienten, um eine Schicht auszuwählen. Nachdem der Hochfrequenz-Puls mit der entsprechenden Frequenz die Spins dieser einen Schicht angeregt hat, wird der Schichtselektionsgradient wieder abgeschaltet. Bevor das Echo erzeugt wird, wird die Phasenkodierung vorgenommen. Nach Abschalten dieses Gradienten wird das MR-Signal ausgelesen. Während dieser Messung wird der Frequenzkodiergradient für die Charakterisierung der Voxel in x-Richtung angeschaltet.

Dieser Ablauf wird mehrmals durchgeführt, der Phasenkodiergradient muss, je nachdem in wie viele Voxel die y-Richtung unterteilt werden soll, mehrmals mit unterschiedlicher Stärke geschaltet werden. Die Repetitionszeit (repetition time, TR) ist die Zeit zwischen zwei Anregungspulsen.

Bei kurzen Repetitionszeiten (unter 600 ms) erhält man MR-tomographische Bilder mit einer starken T_1 -Gewichtung, bei langen Echozeiten (im Bereich der T_2 -Werte der Gewebe) MR-tomographische Bilder mit einer starken T_2 -Gewichtung.

Je nach Sequenz gibt es im allgemeinen Ablauf kleine Unterschiede. Ein wesentliches Charakteristikum ist die Art, wie das Echo erzeugt wird [3].

Spinecho-Sequenz

Die Spinecho-Sequenz besteht aus einem 90° -Puls, auf den ein 180° -Puls folgt. Wie bereits in Kapitel 1.1.2 erklärt, entsteht durch den 90° -Puls die Quermagnetisierung, die daraufhin durch Feldinhomogenitäten in der Zeit T_2^* zerfällt, da die Spins dephasieren. Die statischen Inhomogenitäten können nach der Hälfte der gewünschten Echozeit durch den darauffolgenden 180° -Puls neutralisiert werden, indem die Spins um 180° gedreht werden. Die schnelleren Spins können nun die langsameren einholen, wodurch ein Echo entsteht. Die Quermagnetisierung zerfällt so nur in der Zeit T_2 und nicht in der Zeit T_2^* [3].

Inversion-Recovery-Sequenz

Inversion-Recovery-Sequenzen sind Sequenzen, denen ein 180° -Puls vorgeschaltet wird. Durch den initialen 180° -Puls wird die Längsmagnetisierung in die Gegenrichtung, in die negative z-Richtung, gekippt. Anschließend relaxiert sie mit der T_1 -Zeit zurück zum Gleichgewichtswert. Die Auslese erfolgt, nachdem ein 90° -Anregungspuls die Magnetisierung quer gekippt hat. Durch die Inversion-Recovery-Sequenz können Gewebe mit unterschiedlichen T_1 -Zeiten mit deutlichem Kontrast dargestellt werden, da diese Gewebe zum Zeitpunkt der Anregung unterschiedliche Längsmagnetisierungen haben [1]. Eine häufig genutzte IR-Sequenz ist die Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz (FLAIR-Sequenz). Die Zeit zwischen dem 180° -Puls und dem darauffolgenden 90° -Puls wird so lange gewählt (lange Inversionszeit), dass die Longitudinal-Komponente des Liquors zum Zeitpunkt der Anregung gerade verschwindet. Dadurch erreicht man eine Unterdrückung des zerebrospinalen Liquorsignals. Flüssigkeiten, die im Gewebe gebunden sind, haben dagegen eine hohe Signalintensität. Diese Sequenz kann im Gehirngewebe Läsionen, die normalerweise wenig Kontrast haben, besonders gut darstellen (Abb. 9) [3].

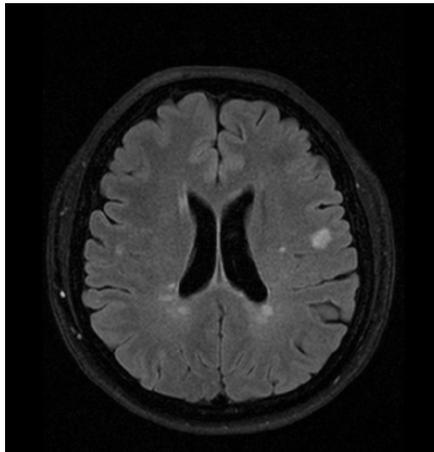


Abb. 9: FLAIR-Sequenz: Der Liquor ist dunkel, Läsionen erscheinen hell

Gradientenecho-Sequenz

Wie in Kapitel 1.1.3 erklärt, wird das Gradientenecho nicht durch einen 180° -Refokussierungspuls, sondern durch einen zusätzlichen Magnetfeldgradienten erzeugt. Nach dem 90° -Puls wird ein Magnetfeldgradient geschaltet, der zu einer Dephasierung der Spins führt. Anschließend wird der Gradient umgepolt, sodass die Spins wieder rephasiert werden und ein Echo entsteht [3]. Gradientenechosequenzen erlauben sehr kurze Repetitionszeiten, weil kein 180° -Puls notwendig ist.

1.1.8. Kontrastmittel

Als Kontrastmittel werden in der MR-Bildgebung paramagnetische Substanzen verwendet, also Stoffe, die in einem Magnetfeld magnetisch werden. Diese Kontrastmittel verkürzen die Relaxationszeiten der benachbarten Protonen und ändern so die Signalintensität der Gewebe. Ein Beispiel für häufig verwendete MR-Kontrastmittel sind Gadolinium-Chelate. Durch die Verkürzung von T_1 zeigen Gewebe bei Kontrastmittelanreicherung auf T_1 -gewichteten Bildern mehr Signal, auf T_2 -gewichteten Bildern sinkt durch die T_2 -Verkürzung die Signalintensität. Da höhere Signalintensitäten leichter zu erkennen sind, werden für die Kontrastmittelbildgebung T_1 -gewichtete Bilder bevorzugt.

Gadolinium bleibt im Gehirn in den Blutgefäßen, solange die Blut-Hirn-Schranke intakt ist. Bei Störungen der Blut-Hirn-Schranke gelangt das Kontrastmittel auch in das Gewebe, wodurch zum Beispiel aktive entzündlich-demyelinisierende Läsionen nachgewiesen werden können [4].

1.2. Dynamische kontrastmittelunterstützte MRT-Messungen

Die dynamische kontrastmittelunterstützte MR-Bildgebung (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE MRI) wird angewandt, um Parameter zur Hämodynamik eines Gewebes zu bestimmen. Sie beruht auf einer zeitaufgelösten Messung während und nach der Gabe von Kontrastmittel. Das Kontrastmittel verändert die T_1 -Relaxationszeiten im Gewebe, wodurch Konzentrations-Zeit-Kurven des Kontrastmittels bestimmt werden können. Anschließend können anhand dieser Konzentrationskurven verschiedene Perfusionsparameter berechnet werden [5, 6].

In Geweben außerhalb des Gehirns ist die DCE MRI die Methode der Wahl, v. a. zur Tumordiagnostik [6, 7]. Im Gehirn wird sie traditionell vor allem zur Messung des Permeabilitäts-Oberflächen-Produkts (siehe 1.2.1) verwendet [5, 6].

Für die Messung von Blutvolumen und Blutfluss im Gehirn wird häufig die dynamische suszeptibilitätsgewichtete MR-Bildgebung (dynamic susceptibility contrast MRI, DSC MRI) verwendet. Dies ist eine Methode, bei der T_2 - oder T_2^* -gewichtete Sequenzen für die Bestimmung von Konzentrations-Zeit-Kurven verwendet werden. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (signal-to-noise-ratio, SNR), das die Wechselwirkungen zwischen MR-Signal und Bildrauschen beschreibt, ist bei der DSC MRI höher als bei der DCE MRI und damit lässt sich die Methode bei dem geringen Blutvolumen im Gehirn einfacher anwenden [3, 6, 8]. Die absolute Quantifizierung der Perfusion ist mit DSC-Sequenzen

allerdings schwierig, u. a. weil sich die Relaxivitäten des Kontrastmittels im Blut und im Gewebe unterscheiden, sodass sich die Konzentrationen nur schwer messen lassen [9]. Die DCE MRI eignet sich besser zur Quantifizierung von absoluten Werten und kann im Gegensatz zur DSC MRI auch in Geweben mit gestörter Blut-Hirn-Schranke benutzt werden [5, 6, 8, 10].

Bei der funktionellen MRT werden die Wechselwirkungen zwischen MR-Signal und Hintergrundrauschen anstelle des SNR besser durch das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (contrast-to-noise-ratio, CNR) dargestellt. Es beschreibt die maximale durch das Kontrastmittel verursachte Signaländerung im Verhältnis zur Standardabweichung (Standard deviation, SD) des Signals vor Ankunft des Kontrastmittels [6, 11].

1.2.1. Parameter

Mit einer DCE-Messung können hämodynamische Parameter wie das zerebrale Blutvolumen (cerebral blood volume, CBV), der zerebrale Blutfluss (cerebral blood flow, CBF) und das Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt (permeability-surface area product, PS) bestimmt werden.

Das CBV charakterisiert das Blutvolumen in den Kapillaren und wird in Milliliter Blut pro 100 g Gewebe angegeben. Der CBF ist die Menge an Blut in Millilitern, die in einer Minute durch 100 g Gewebe fließen und ist eine Größe für die Gewebedurchblutung. Das PS ist ein Parameter für die Extravasion, also für den Blutfluss über die Blut-Hirn-Schranke aus dem Gefäß heraus. Die Einheit ist wie bei dem CBF Milliliter pro Minute pro 100 g Gewebe. Bei einer intakten Blut-Hirn-Schranke ist PS gleich null [5, 6].

1.2.2. Messmethode

Die DCE-Bildgebung beruht auf einer dynamischen, kontrastverstärkten Messung. Vor, während und nach der Injektion des Kontrastmittels wird das Signal mit einer geeigneten T_1 -gewichteten Messsequenz zeitaufgelöst aufgenommen, sodass man die räumliche und zeitliche Verteilung des Kontrastmittels im Gewebe beurteilen kann [12].

Das Kontrastmittel führt zu einer Verkürzung der T_1 -Zeit und damit zu einer Erhöhung des MR-Signals. Zwischen der Signalintensität und der Kontrastmittelkonzentration besteht, solange die Konzentration nicht zu groß ist, ein linearer Zusammenhang [13, 14], sodass die Konzentration aus der Signaländerung abgeschätzt werden kann [11, 12].

Für die absolute Quantifizierung der Perfusion wird neben der Konzentrations-Zeit-Kurve des zu untersuchenden Gewebes auch die Konzentrations-Zeit-Kurve in einer

zuführenden Arterie benötigt. Diese Konzentrations-Zeit-Kurve wird arterielle Inputfunktion (AIF) genannt (siehe auch Kapitel 3.3.1).

Die arterielle Kontrastmittelkonzentration ($c_a(t)$) und die Gewebekonzentration ($c_t(t)$) sind über eine sogenannte Faltung mit einer Impulsantwortfunktion verknüpft:

$$c_t(t) = F_p R(t) \otimes c_a(t)$$

\otimes ist das mathematische Zeichen für eine Faltung und $F_p R(t)$ die Impulsantwortfunktion. Die Impulsantwortfunktion umfasst die Residuenfunktion $R(t)$ und den Plasmafluss F_p . Sie stellt die hämodynamischen Eigenschaften eines Gewebes und die Reaktion auf die Blutzufuhr durch eine AIF dar. Die Residuenfunktion beschreibt die Kinetik eines bestimmten Kontrastmittels und beinhaltet alle Parameter eines Gewebes, die die Verteilung des Kontrastmittels beeinflussen [15, 16]. Da sie die hämodynamischen Eigenschaften des Gewebes enthält, können die Perfusionsparameter anhand von ihr ermittelt werden. Die Residuenfunktion wird mit den Methoden der Tracerkinetik bestimmt [5, 6].

In der Tracerkinetik gibt es zur Auswertung modellfreie Methoden, Ein-Kompartiment- und Mehr-Kompartiment-Modelle. Die Methoden werden angewandt, um die Verteilung von Substanzen, wie zum Beispiel Kontrastmittel, in Geweben zu untersuchen und dadurch Rückschlüsse auf die Perfusions- und Permeabilitätseigenschaften des entsprechenden Gewebes zu ziehen. Als Kompartiment bezeichnet man eine gewählte anatomische Region, typische Beispiele sind der intravasale oder der extravasale, extrazelluläre Raum [6]. Ein Kompartiment ist dadurch charakterisiert, dass die Kontrastmittelkonzentration zu jedem Zeitpunkt räumlich konstant ist und dass der Kontrastmittelfluss aus dem Kompartiment heraus proportional zur Konzentration im Kompartiment ist.

Modellfreie Methoden basieren auf einer numerischen Entfaltung und machen keine Annahmen über die interne Struktur des Gewebes. Dadurch sind sie allgemeiner anwendbar, erlauben aber entsprechend nur wenige Rückschlüsse über die hämodynamischen Eigenschaften des Gewebes. Im Gegensatz dazu setzen sogenannte Kompartiment-Modelle eine bestimmte Physiologie des Gewebes voraus, wodurch mehrere unabhängige Parameter, wie zum Beispiel CBF, CBV und PS, bestimmt werden können [6].

Die Residuenfunktion kann mit geeigneten numerischen Verfahren wie z.B. dem Levenberg-Marquard-Algorithmus (siehe [17]) bestimmt werden, wenn die Konzentrations-Zeit-Kurven in Gewebe und Arterie bekannt sind.

Bei der Wahl des richtigen Modells spielt neben dem zu untersuchenden Gewebetyp auch die Datenqualität (zum Beispiel das Injektionsprotokoll und die zeitliche Auflösung) eine

wichtige Rolle. Für die Perfusions- und Permeabilitätsmessungen im Gehirn werden meist Zwei-Kompartiment-Modelle wie das Uptake-Modell (3.3.3) verwendet [5, 6, 10].

1.3. Physiologische Hirndurchblutung

1.3.1. Anatomie der Gehirngefäße

Das Gehirn wird von drei jeweils paarig angelegten großen Arterien versorgt. Das Blut gelangt vom Herzen über die beiden paarig angelegten Arteria (A.) carotis interna und A. vertebralis in das Schädelinnere. Die A. carotis interna setzt sich dort im Bereich des Circulus arteriosus cerebri als A. cerebri media fort, die als erste große Arterie den größten Teil der Konvexität des Gehirns, die Basalganglien und die Capsula interna versorgt. Die beiden Arteriae (Aa.) cerebri mediae geben jeweils eine A. cerebri anterior als zweite große Arterie des Gehirns ab. Diese durchblutet den Hauptteil der medialen Hemisphären und im Bereich der Mantelkante auch einen Teil der Konvexität des Gehirns.

Die beiden Aa. vertebrales vereinigen sich zur A. basilaris, welche sich dann in die beiden Aa. cerebri posteriores teilt. Die A. cerebri posterior versorgt als dritte große Arterie den okzipitalen Anteil des Gehirns und die unteren Anteile des Temporallappens jeder Hemisphäre.

Der Rückfluss des Blutes zum Herzen erfolgt über ein venöses System, das aus den zerebralen Venen und dem Sinus durae matris besteht. Die zerebralen Venen münden in den Sinus, der wie folgt aufgebaut ist: Der Sinus sagittalis superior, der Sinus rectus, in den der Sinus sagittalis inferior mündet, und der Sinus occipitalis treffen sich im Confluens sinuum und bilden den paarig angelegten Sinus rectus, der im Verlauf zum Sinus sigmoideus wird. Das Blut fließt über die Vena jugularis interna und die vertebralen Venen aus dem Kopf heraus zum Herzen [18].

1.3.2. Zerebraler Blutfluss

15 % des Herzminutenvolumens fließen durch das Gehirn. Das entspricht ca. 750 ml Blut pro Minute. Die graue Substanz wird drei- bis fünfmal mehr durchblutet als die weiße. Außerdem hängt die Durchblutung von der funktionellen Aktivität der einzelnen Areale ab. Die Gesamtdurchblutung ist dagegen relativ konstant [19].

In Studien wurde mittels Positronen-Emissions-Tomographie für die graue Gehirns substanz ein CBF zwischen 40 und 60 Milliliter pro 100 g Gewebe in einer Minute gemessen [20–23]. Für die weiße Gehirns substanz ergaben sich Werte um 20 Milliliter pro 100 g Gewebe in einer Minute [20, 22].

1.3.3. Zerebrales Blutvolumen

Das CBV ist die zu einem Zeitpunkt in 100 g Gehirngewebe vorhandene Menge an Blut in den Kapillaren [5, 6].

Anhand von Positronen-Emissions-Tomographie-Messungen wurde das CBV für die graue Gehirnsubstanz zwischen 3,8 und 5,2 Milliliter pro 100 g Gewebe und für die weiße Substanz mit 2 bis 3 Milliliter pro 100 g Gewebe angegeben [20–23].

1.4. Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch Demyelinisierung und Zerstörung von Neuronen häufig schon im jungen Erwachsenenalter zu Behinderungen führt [24].

1.4.1. Epidemiologie und Ätiologie

Laut Schätzungen der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft sind ca. 2,5 Millionen Menschen weltweit und 130.000 in Deutschland an MS erkrankt, wobei etwa doppelt so viele Frauen wie Männer betroffen sind. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr [25].

Die Ätiologie ist bisher ungeklärt, bei der Krankheitsentstehung spielen viele Faktoren eine Rolle.

1.4.1.1. Genetische Faktoren

Für eine genetische Komponente spricht eine familiäre Häufung der MS: So liegt die Prävalenz der MS bei Verwandten ersten Grades ca. 20-fach höher als die Prävalenz in der Bevölkerung. [26]. Bei monozygoten Zwillingen liegt die Konkordanzrate zwischen 18 und 30 % [26–30], bei dizygoten Zwillingen zwischen 3 und 6 % [27–29] und bei Geschwistern zwischen 2,7 und 4 % [26, 28, 30].

1.4.1.2. Umweltfaktoren

Bei der Prävalenz und Inzidenz von MS zeigen sich geographische Unterschiede: Nahe des Äquators finden sich weniger erkrankte Menschen als weiter polwärts. In einer Studie von Kurtzke zeigte sich 1975 ein Zusammenhang zwischen dem Breitengrad und der MS-Prävalenz [31]. Seither gibt es in diesem Bereich viele Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen [32–38].

Als Ursache der geographischen Unterschiede sind Umweltfaktoren wahrscheinlicher als ein genetisches Verteilungsmuster, da sich die Prävalenz und die Inzidenz bei Immigranten in der zweiten Generation ändern [40].

Studien zeigten außerdem, dass sich das Erkrankungsrisiko von Immigranten selbst an das Risiko der Einheimischen anpassen kann, womöglich aber nur, wenn die Auswanderung in jungen Jahren erfolgt [41]. Der Kontakt zu einem bestimmten Umweltfaktor in der Kindheit könnte dementsprechend ein Risikofaktor für MS sein. Eine australische Studie konnte dieses Ergebnis nicht bestätigen. Es zeigte sich zwar eine Anpassung an das Risiko des neuen Landes, jedoch unabhängig vom Alter [42].

Wegen der geographischen Unterschiede der Erkrankungshäufigkeit wurde ein Zusammenhang mit Vitamin-D-Mangel untersucht. MS ist in den Gegenden häufig, in welchen die Vitamin-D-Versorgung entweder aufgrund von geringem Angebot in der Nahrung oder wegen geringer Sonneneinstrahlung schlechter ist [43]. Außerdem wurden auf T-Lymphozyten und Makrophagen Vitamin-D-Rezeptoren gefunden. Das Vitamin scheint selektiv auf diese Zellen immunsuppressiv zu wirken und ein Mangel scheint damit eine Rolle bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen zu spielen. Im Tierversuch konnte durch die Vitamin-D-Gabe die experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis bei Mäusen verhindert oder zumindest der Krankheitsverlauf gemildert werden [44, 45]. Auch zeigte sich in Studien, dass ein höherer Wert von Vitamin-D-Metaboliten im Blut den Erkrankungsverlauf günstig beeinflusst bzw. das Risiko an MS zu erkranken vermindert [46, 47].

Als weitere mögliche Umweltfaktoren werden Infektionen als Ursache der MS diskutiert. Gestützt wird diese Theorie durch das Auftreten von MS-Epidemien wie auf den Faröer Inseln und in Island [48]. Patienten mit MS wurden auf verschiedene Viren getestet, u. a. auf Herpes-simplex-Viren, Humanes Herpes Virus 6, Epstein-Barr-Virus und Chlamydia pneumoniae. Während es bei den anderen Erregern widersprüchliche Ergebnisse gibt, erscheint ein Zusammenhang zwischen dem Epstein-Barr-Virus und der MS möglich [49–54]. Studien konnten bei MS-Patienten eine Durchseuchung mit dem Epstein-Barr-Virus von 99-100 % feststellen, während gesunde Probanden im Vergleich etwa zu 90 % mit dem Virus infiziert waren [55–57].

Zigarettenrauch konnte in mehreren Studien als weiterer beteiligter Umweltfaktor bestätigt werden. Es beschleunigt auch die Progression bei bereits Erkrankten [58–61].

1.4.2. Pathogenese

Vermutlich entsteht die Erkrankung bei Menschen mit einer genetischen Veranlagung, die Kontakt mit bestimmten, bisher unklaren Umweltfaktoren haben. Es kommt zum Verlust

der immunologischen Toleranz, wodurch körpereigene Proteine vom Immunsystem angegriffen werden [62].

Antigenpräsentierende Zellen werden durch einen unklaren Auslöser veranlasst, im Blut und in den Lymphknoten Makrophagen und T-Lymphozyten zu aktivieren. Die Immunzellen können dann anhand von Adhäsionsmolekülen an das Endothel der Blut-Hirn-Schranke binden und diese überwinden (Transmigration) [63].

Im ZNS werden die T-Lymphozyten erneut durch ortsständige antigenpräsentierende Makrophagen, Mikroglia und Astrozyten aktiviert. Daraufhin setzen die T-Lymphozyten und die Makrophagen Zytokine, u. a. Tumornekrosefaktor- α und Interferon- γ , frei, aktivieren damit weitere Immunzellen und werden selbst zur Proliferation angeregt. Die Immunzellen und auch die Zytokine führen zu entzündlichen Schäden an den Myelinscheiden, den Axonen und in geringerem Maße auch an den Neuronen [64, 65].

Durch die Entzündungsherde entstehen im Gehirn unregelmäßig verteilt Läsionen, die als Plaques bezeichnet werden. Prädilektionsstellen der Plaques sind das periventrikuläre Marklager, der Nervus opticus, das Kleinhirn und das zervikale Rückenmark.

Bei frischen, aktiven Läsionen werden die Myelinscheiden geschädigt, es entstehen ein Ödem und ein Schaden der Blut-Hirn-Schranke. Diese Störung der Blut-Hirn-Schranke kann in der MRT anhand einer fokalen Kontrastmittelaufnahme diagnostiziert werden. Bei chronischen, inaktiven Läsionen, die sich v. a. nach längerem Krankheitsverlauf finden, findet kein aktiver Myelinabbau mehr statt; chronische Läsionen unterscheiden sich von aktiven Läsionen durch eine intakte Blut-Hirn-Schranke. In der MRT können beide Arten von Läsionen mit T₂-gewichteten oder FLAIR-Sequenzen nachgewiesen werden [24, 65]. In beiden Arten von Läsionen finden sich zerstörte Axone und eine durch Astrozyten gebildete Fasergliose [66].

Klinische Symptome entstehen bei Patientin mit MS einerseits durch die Demyelinisierung: Es kommt zur Unterbrechung der saltatorischen Erregungsleitung bis hin zum Leitungsblock. Durch Reorganisation des ZNS remittieren die Symptome anfangs teilweise oder komplett. In frühen Stadien der MS kommt es außerdem zu Remyelinisierungen, allerdings mit dünneren Markscheiden, wodurch eine langsamere Nervenleitgeschwindigkeit bestehen bleibt [65]. Da im Spätstadium die Differenzierung zu reifen Oligodendrozyten unterbrochen wird, bleibt die Remyelinisierung aus [67]. Symptome, die sich nach Therapiebeginn rasch wieder zurückbilden, sind in der Regel durch ein begleitendes Ödem entstanden [65].

Andererseits führen die Demyelinisierung und die Immunreaktion zu Schäden an den Axonen bis hin zur Durchtrennung dieser. In Folge einer Durchtrennung kommt es neben einem Leitungsblock zu einer retrograden und anterograden Degeneration (Wallerische Degeneration) und daraufhin zum Untergang des Axons [68]. Der Schwund der Axone ist die hauptsächliche Ursache für bleibende Symptome [69].

Im Gehirn von MS-Patienten wurden Änderungen der Perfusion beschrieben [70–81]. In Läsionen konnte eine Durchblutungssteigerung bereits 6 Wochen vor einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke mit einer Kontrastmittelaufnahme in der Läsion festgestellt werden. Diese Perfusionsänderungen könnten die frühesten Zeichen für die Entwicklung einer Läsion sein [70, 71]. In akuten Läsionen kommt es durch die Entzündungsmediatoren zu einer Vasodilatation mit verstärkter Durchblutung [70, 72]. In chronischen Plaques, die nach Axonverlust eine Gliose entwickelt haben, wurde dagegen eine verminderte Perfusion beobachtet [73].

Außerdem zeigte sich bei Patienten mit MS sowohl in der vermeintlich gesunden weißen Gehirnsubstanz als auch in der grauen Substanz global eine geringere Perfusion als bei Gesunden [74–81]. Noch ist unklar, ob diese Hypoperfusion eine Ursache oder eine Folge der Erkrankung ist. Die Hypoperfusion könnte eine Folge der Axondegeneration sein, die auch in der gesund erscheinenden weißen Substanz („normal appearing white matter“) gefunden werden kann. Saindane et al. zeigten durch eine Korrelation von Perfusion und Diffusion, dass es wahrscheinlicher ist, dass die Hypoperfusion primär vorhanden ist [82]. Möglicherweise kommt es durch eine Dysfunktion der Astrozyten, die mit einer Stoffwechselstörung einhergeht, zu einer verminderten Vasodilatation und damit zu einer geringeren Durchblutung [83]. Auch könnte ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Konzentration des Vasokonstriktors Endothelin-1 im Plasma von MS-Patienten und der verminderten zerebralen Perfusion bestehen [80, 84].

Die klinische Bedeutung der Hypoperfusion ist noch unklar. Die Demyelinisierung einer Untergruppe der MS-Läsionen ähnelt der von ischämischen Läsionen, wie sie bei Patienten nach einem Schlaganfall gefunden werden können. Es könnte sein, dass ein Teil der Läsionen direkt durch die Hypoperfusion entsteht [85]. Die Hypoperfusion könnte außerdem die Ursache für das erhöhte Schlaganfallrisiko von MS-Patienten sein [83]. Für therapeutische Ansätze ist es wichtig herauszufinden, ob die Hypoperfusion primär vorhanden ist oder erst sekundär im Verlauf der Erkrankung entsteht [82].

Die These, dass MS eine Autoimmunerkrankung ist, kann nicht alle Beobachtungen erklären.

Es zeigte sich in einer Studie durch den Nachweis von Amyloid-Precursor-Protein, einem Marker für Axonschäden, dass die Axondegeneration nicht nur in entzündlich-demyelinisierten Bereichen stattfindet, sondern auch in der gesund-erscheinenden weißen Substanz und in Bereichen mit Remyelinisierung [86]. Die Degeneration scheint teilweise unabhängig von der Demyelinisierung abzulaufen und auch die Mechanismen, die in beiden Fällen eine Rolle spielen, könnten sich unterscheiden [86–88]. Bo et al. zeigten, dass sich die Anzahl von Lymphozyten in intrakortikalen Läsionen nicht von der Anzahl der Lymphozyten im Kortex von gesunden Kontrollen unterschied [89].

Außerdem gibt es v. a. bei den progredienten Formen der MS bisher keine Möglichkeit den Verlauf zu stoppen [90]. Wegen der geringen Wirkung von immunsuppressiven Therapien (u. a. Stammzelltransplantation) auf das Fortschreiten der Erkrankung, trotz wirksamer Unterdrückung der Entzündung, wurde die Beteiligung von neurodegenerativen Mechanismen diskutiert [91–94].

1.4.3. Verlaufsformen und klinisches Erscheinungsbild

Typisch ist für die MS ein Verlauf in Schüben, die sich anfangs meistens wieder komplett zurückbilden. Ein Schub ist ein neues Symptom oder die Reaktivierung eines bereits bestehenden Symptoms über mindestens 24 Stunden, ohne dass der Patient begleitend Fieber oder eine Infektion hat. Zu einem vorangegangenen Schub muss ein Abstand von mindestens 30 Tagen liegen [95].

Die Schubrate ist interindividuell sehr variabel und wird im Verlauf seltener. Bei einer Studie von Scalfari et al. lag die Schubrate in den ersten zwei Jahren nach Erkrankungsbeginn bei 0,93 Schüben pro Jahr, insgesamt bis zum Übergang in eine sekundär progrediente Form bei 0,65 Schüben pro Jahr [96].

Ca. 85 % der Patienten haben zu Beginn einen primär schubförmig-remittierenden Verlauf (rezidivierend-remittierende MS, RR-MS), d.h. dass die Patienten wiederkehrende Symptome haben, die sich meist vollständig zurückbilden. Ein Großteil davon entwickelt nach 8 bis 20 Jahren ein sekundär progredientes Krankheitsbild (SP-MS). Die Patienten haben entweder Schübe, die nicht mehr komplett remittieren oder es tritt eine kontinuierliche Verschlechterung ohne Schübe auf. Bei ca. 15 % der Patienten beginnt die Erkrankung mit einem primär progredienten Verlauf (PP-MS). Diese Form ist im Gegensatz zu den anderen Verlaufsformen bei Männern und Frauen etwa gleich häufig [90].

Da die Läsionen im gesamten ZNS auftreten können, können die Symptome sehr unterschiedlich sein. Nicht jede Läsion führt zu Symptomen, wenn doch, hängt die Art des neurologischen Ausfalls vom Ort der Schädigung ab [24].

Typische Erstsymptome sind bei früherem Krankheitsbeginn die Optikusneuritis und Sensibilitätsstörungen. Bei Patienten, die erst später erkranken, treten anfangs eher Lähmungen auf [65].

Häufige Symptome im Verlauf sind Lähmungen, sensible Ausfälle, Ataxie, Blasenstörungen, Erschöpfungssyndrom (Fatigue), Krämpfe und Sehstörungen [97].

1.4.4. Diagnostik

Für die Diagnosestellung der MS werden weltweit die „McDonald-Kriterien“, Diagnosekriterien einer internationalen Expertengruppe, als Grundlage angewandt [95, 98].

Da die Symptome der Erkrankung sehr variabel sind, ist es wichtig, dass Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden. Für die Diagnose der MS muss die örtliche und zeitliche Dissemination der Entzündung nachgewiesen werden.

Die Anamnese des Patienten bildet die Grundlage. Bevor die definitive Diagnose gestellt werden kann, muss jedoch mindestens ein Schub durch eine klinisch-neurologische Untersuchung, durch visuell evozierte Potenziale oder durch die MRT entsprechend der Anamnese des Patienten bestätigt werden. Außerdem müssen die Symptome, um als Schub zu gelten, mindestens 24 Stunden vorhanden sein, der Patient darf weder Fieber noch eine Infektion haben und zu vorangegangenen Symptomen sollte ein Abstand von mindestens 30 Tagen bestehen [95].

1.4.4.1. MRT bei MS-Patienten

Auf T₂-gewichteten Bildern zeigen sich Erkrankungsprozesse der MS wie Ödembildung und Gliose hyperintens, sodass Läsionen darauf gut beurteilt werden können. Zur Detektion von Läsionen an der Grenze zwischen Gehirngewebe und Liquorraum eignen sich FLAIR-Aufnahmen noch besser, da hier das Signal des angrenzenden Liquors unterdrückt wird und der Liquor somit einen Kontrast zu den hyperintensiven Läsionen bildet.

Auf T₁-gewichteten Bildern sind Läsionen entweder nicht sichtbar oder zeigen sich bei einem größeren Defekt als hypointense Flecken („Black Holes“). Bei einer beschädigten Blut-Hirn-Schranke kommt es nach Kontrastmittelgabe zu einem Signalanstieg der Läsion [24].

Um durch die MRT die örtliche Dissemination zu bestätigen, muss jeweils mindestens eine T₂-Läsion in mindestens zwei der vier folgenden ZNS-Regionen vorhanden sein: periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell, spinal. Dabei dürfen symptomatische Hirnstamm- und spinale Läsionen nicht mitgezählt werden.

Der Nachweis der zeitlichen Dissemination ist durch die Revision der „McDonald-Kriterien“ im Jahr 2010 vereinfacht worden: Es ist nun ausreichend, wenn auf einer MRT-Aufnahme gleichzeitig eine Gadolinium-anreichernde und eine nicht-anreichernde Läsion vorhanden ist. Sollte dies nicht der Fall sein, ist im Verlauf ein weiterer Schub bzw. ein weiteres MRT-Bild mit einer neuen Läsion notwendig, um die zeitliche Dissemination festzustellen [95].

1.4.4.2. Liquordiagnostik

Die Liquordiagnostik ist weiter in den Hintergrund gerückt, sie kann die Diagnose aber weiterhin stützen und Differenzialdiagnosen ausschließen [95]. Vor allem bei Patienten mit einer atypischen Klinik kann das Ergebnis der Liquoruntersuchung helfen, die Diagnose zu stellen. Ein MS-typisches, aber nicht spezifisches Untersuchungsergebnis ist der Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor oder ein erhöhter Immunglobulin-G-Index.

Oligoklonale Banden sind Immunglobuline, die im Liquor bzw. im ZNS von Plasmazellen gebildet werden. Wenn sich bei einer elektrophoretischen Auftrennung von Proteinen, z. B. durch die Isoelektrische Fokussierung, im Liquor im Vergleich zum Plasma mindestens zwei zusätzliche Banden zeigen, spricht dies für eine B-Zell-Aktivität im ZNS [99]. Die Banden sind nicht spezifisch für MS, sie kommen bei vielen anderen entzündlichen und nicht-entzündlichen Erkrankungen auch vor, z. B. bei einer neurologischen Beteiligung eines Sjögren-Syndroms oder bei der Neurosarkoidose [100, 101].

Der IgG-Index ist das Verhältnis von Liquor- zu Serum-IgG zu dem Verhältnis von Liquor- und Serum-Albumin:

$$IgG - Index = \frac{\frac{Liquor - IgG}{Serum - IgG}}{\frac{Liquor - Albumin}{Serum - Albumin}}$$

Bei 70-90 % der MS-Patienten ist dieser Index erhöht (>0,6); dies spricht für eine intrathekale Immunglobulin-Produktion und gegen eine IgG-Erhöhung aufgrund einer defekten Blut-Hirn-Schranke [99].

1.4.4.3. *Elektrophysiologische Untersuchungen*

Bei der MS können v. a. visuell evozierte Potenziale (VEP) und somatosensibel evozierte Potenziale (SEP) zur Diagnose beitragen.

Zeigt sich bei der Untersuchung eine verzögerte Latenzzeit, spricht dies für eine Demyelinisierung des entsprechenden Nervs. Ist die Amplitude vermindert, deutet dies auf eine Axondegeneration hin. Fehlt die Reizantwort komplett, besteht ein sehr starker Axonschaden oder das Axon ist durchtrennt [24].

1.4.5. **Therapie**

Bei der Behandlung der MS kommen symptomatische und kausalitätsbezogene Methoden zum Einsatz.

Als symptomatische Therapien werden v. a. Medikamente und Physiotherapie eingesetzt, um Symptome wie Schmerzen, Ataxie, Dysphagie, Blasenstörung, Spastik und Depression zu behandeln. Das Ziel ist, die Selbstständigkeit des Patienten weitestgehend zu erhalten und die Lebensqualität zu verbessern.

Als kausalitätsbezogene Methoden werden immunmodulierende und immunsuppressive Medikamente angewandt. Ziel ist die Beschleunigung der Remission, die Verlängerung des schubfreien Intervalls und die Verzögerung der Progredienz der Erkrankung [102].

1.4.5.1. *Schubtherapie*

Zur Schubtherapie wird die intravenöse Gabe von 500 bis 1000 mg Methylprednisolon pro Tag über 3 bis 5 Tage empfohlen [103]. Methylprednisolon wirkt immunsuppressiv auf Zytokine, hemmt die Aktivierung von T-Lymphozyten, stabilisiert die Blut-Hirnschranke und vermindert damit die Transmigration von Immunzellen in das ZNS [104].

Kommt es nach Beendigung der ersten Gabe innerhalb von 2 Wochen zu keiner ausreichenden Besserung, sollte sich eine ultrahochdosierte Steroidtherapie, bis zu 5 mal 2000 mg täglich über 5 Tage, anschließen. Bessert sich danach auch hier der Zustand des Patienten innerhalb von 2 Wochen nur ungenügend, kann eine Plasmapherese durchgeführt werden [103].

1.4.5.2. *Basistherapie*

Mit welchen Medikamenten Patienten zwischen Schüben behandelt werden, hängt von der Verlaufsform der MS ab. Bei der RR-MS sind immunmodulierende Medikamente die erste Wahl, dazu gehören Interferon beta und Glatirameracetat. Interferon beta bewirkt im Körper die Produktion von verschiedenen Proteinen, die antiviral und antiproliferativ

wirken und die die Funktion der Zytokine, der T- und B-Zellen modulieren. Außerdem zeigt sich ein Effekt auf die geschädigte Blut-Hirn-Schranke: Die Anzahl der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen vermindert sich durch die Interferon-Gabe. Glatirameracetat scheint einerseits die Aktivität bestimmter reaktiver T-Zellen zu hemmen und andererseits regulatorische T-Zellen zu aktivieren [105].

Beide Medikamente verringern bei der RR-MS die Schubrate um etwa ein Drittel und verlangsamen das Fortschreiten der Erkrankung, können es aber nicht verhindern [106–109]. Bei Interferon beta vermindert sich zusätzlich die Anzahl der Kontrastmittelaufnehmenden Läsionen, ein Zeichen für eine Verminderung der Krankheitsaktivität [106, 107].

Die Medikamente werden von den Patienten selbst subkutan oder intramuskulär injiziert [110].

Als orales Reservemedikament gibt es bei der RR-MS noch Azathioprin, wenn eine Therapie mit Interferon beta nicht möglich ist.

Bei Unverträglichkeit oder Nichtwirksamkeit anderer Substanzen oder postpartal während der Stillzeit, gibt es im Einzelfall die Möglichkeit als Ausweichpräparat Immunglobuline intravenös zu verabreichen. Da es aber noch keinen eindeutigen Beleg der Wirksamkeit durch Studien gibt, sind sie nicht für die Behandlung der MS zugelassen [110].

Für Interferon beta wurde auch für den sekundär progredienten Verlauf nachgewiesen, dass es zu einer Verminderung der Schubrate und der Läsionslast kommt, daher ist es auch für die Behandlung dieser Form zugelassen. Auf die Progression hatte es aber nur geringe Auswirkungen [111, 112]. Bei einem progredienten Verlauf mit aufgesetzten Schüben ist Interferon beta das Medikament erster Wahl, Mitoxantron, wenn die Progression ohne Schübe fortschreitet [102].

Mitoxantron ist ein Zytostatikum und wird v. a. bei der progressiv fortschreitenden RR-MS und der SP-MS angewandt. Es vermindert die Progression der Behinderung und die Anzahl der Schübe [113]. Die kumulative Gesamt-Lebensdosis von $140 \frac{\text{mg}}{\text{m}^2 \text{Körperoberfläche}}$ die bei der Standarddosis in 24 bis 36 Monaten erreicht ist, darf wegen einer Kardiotoxizität von Mitoxantron nicht überschritten werden. Es wird alle 3 Monate als Infusion intravenös verabreicht [102].

Bei der primär progredienten Verlaufsform können immunmodulierende und immunsuppressive Medikamente bei überlagernden Schüben eingesetzt werden, eine Therapiemöglichkeit gegen die Progression der Erkrankung gibt es derzeit nicht.

Symptomatische Behandlungen können die Lebensqualität der Patienten verbessern [114].

1.4.5.3. Eskalationstherapie

Die Eskalationstherapie wird angewandt, wenn es unter den anderen Behandlungsmethoden zu keiner Besserung der Symptome gekommen ist.

Bei einer hochaktiven RR-MS sind Natalizumab und Fingolimod als Eskalationstherapie zugelassen. Sie sollten nur angewandt werden, wenn Patienten trotz Therapie mit Interferon beta eine hohe Krankheitsaktivität vorweisen oder wenn sich ohne Behandlung ein rasch fortschreitender Verlauf zeigt (mindestens 2 schwere Schübe pro Jahr) [110].

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen α 4-Integrin, ein Adhäsionsmolekül auf der Oberfläche von Immunzellen. Durch Bindung an dieses Molekül vermindert Natalizumab die Adhäsion an das Endothel und damit die Transmigration von Lymphozyten und Monozyten in das ZNS [115]. Es zeigte sich in Studien bei RR-MS-Patienten als sehr wirksam [116–118]. Da es im Verlauf bei einzelnen Patienten zu einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie gekommen ist [119], wird Natalizumab nur als Eskalationstherapie empfohlen [110]. Es wird alle 4 Wochen als Infusion verabreicht [102].

Fingolimod wird im Körper phosphoryliert und bindet dann an Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren, die eine Rolle bei der Modulierung des Immunsystems spielen. Fingolimod vermindert damit den Austritt von Lymphozyten aus dem lymphatischen Gewebe, die Migration in das ZNS und die Proliferation von Immunzellen [120]. Der Vorteil ist, dass Fingolimod oral eingenommen werden kann. Es verringert die Schubrate und die Läsionslast der RR-MS-Patienten [121, 122].

Als zweite Wahl steht bei der Eskalationstherapie der RR-MS Mitoxantron (1.4.5.2) zur Verfügung [102].

1.4.5.4. Ausblick auf künftige Therapieoptionen

Vor allem für die RR-MS gibt es zahlreiche weitere Medikamente, die in Studien einen positiven Effekt auf die Erkrankung haben und vielleicht zukünftig in die Empfehlungen der Leitlinie mit aufgenommen werden:

Teriflunomid wirkt antiproliferativ und antiinflammatorisch, indem es das mitochondriale Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase und damit die Pyrimidinsynthese hemmt, welche für die Proliferation von schnell teilenden Zellen wie den Lymphozyten notwendig ist. Es verringert die Schubrate bei RR-MS-Patienten und kann oral eingenommen werden [123].

Es gibt Studien, die eine positive Wirkung des monoklonalen Antikörpers Rituximab auf den Verlauf der schubförmigen MS zeigen [124, 125].

Auch bei der Gabe der monoklonalen Antikörper Ocrelizumab und Ofatumumab, die sich wie Rituximab gegen CD20-positive B-Lymphozyten richten, zeigte sich in Studien mit RR-MS-Patienten eine Verminderung der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen [126, 127].

Daclizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen die Untereinheit CD25 des Interleukin-2-Rezeptors, verringerte in einer Studie im Vergleich zu einem Placebo signifikant die Schubrate [128].

2. Zielsetzung der Arbeit

In den Diagnosekriterien der MS spielt die MRT bereits bei der Detektion von Läsionen eine sehr große Rolle (siehe 1.4.4.1) [95]. Allgemein stand bei der MRT zu Beginn v. a. die Darstellung der Gewebestruktur im Vordergrund, mittlerweile werden immer mehr auch funktionelle Eigenschaften des Gewebes, wie Stoffwechsel und Durchblutung, untersucht [3]. Studien mit MRT-Perfusionsmessungen haben in der Vergangenheit bei MS-Patienten eine global verminderte Perfusion des Gehirns beschrieben [76–81]. Auch bei der Läsionsentstehung zeigt sich bereits Wochen, bevor ein Schaden der Blut-Hirn-Schranke entsteht und damit eine Kontrastmittelaufnahme sichtbar wird, eine Änderung der Perfusion (siehe Kapitel 1.4.2) [70, 71]. Die DCE MRI könnte bei der Diagnostik, der Verlaufsbeobachtung und der Beurteilung hinsichtlich eines Therapieansprechens eine große Hilfe sein.

Im Gehirn wird aktuell meist die DSC MRI zur Bestimmung von Perfusionsparametern verwendet, v. a. um akute Perfusionsstörungen zu diagnostizieren. Der Nachteil dieser Methode ist, dass die Quantifizierung von absoluten Werten, welche beim Vergleich von aufeinanderfolgenden Untersuchungen oder bei Patienten mit einer global verminderten Perfusion notwendig wären, schwierig ist [9].

Außerhalb des Gehirns ist die DCE MRI zur Perfusionsmessung die Methode der Wahl (siehe 1.2). Das CNR dieser Methode ist geringer als bei der DSC MRI, weshalb sie in Geweben mit geringem Blutvolumen, wie im Gehirn, schwieriger anzuwenden ist. Allerdings hat die DCE MRI einige Vorteile gegenüber der DSC MRI. So eignet sie sich zum Beispiel besser zur Quantifizierung von absoluten Werten [5, 6, 8, 10].

Ziel dieser Studie war es daher, bei einem Kollektiv von MS-Patienten und bei einer Kontrollgruppe ohne MS die zerebrale Perfusion bei intakter Blut-Hirn-Schranke in weißer und grauer Hirnsubstanz mit DCE MRI zu quantifizieren. Die Hypothese war hierbei, dass ein signifikanter Unterschied in der Perfusion zwischen den beiden Kollektiven mit der Methode der DCE MRI nachweisbar ist.

3. Material und Methoden

3.1. Probandenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit sollte mit der DCE MRI die Gehirndurchblutung bei Patienten mit MS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe quantifiziert werden. In beiden Gruppen wurden konsekutiv Patienten aus den laufenden klinischen Untersuchungen eingeschlossen. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe kamen zum Ausschluss eines Vestibularisschwannoms. Klinisch hatten diese Patienten Symptome wie Tinnitus, Schwerhörigkeit, Schwindel oder einen Zustand nach einem Hörsturz. Von allen Patienten wurde, nachdem sie ausführlich über die Studie aufgeklärt worden waren, eine schriftliche Zustimmung für die Teilnahme eingeholt. Ein positives Votum der Ethikkommission lag bei Studienbeginn vor.

3.1.1. Kontrollgruppe

Für die Kontrollgruppe nahmen insgesamt 18 Personen an der Studie teil, 11 Frauen und 7 Männer. Die Personen waren zwischen 11 und 69 Jahre alt (mittleres Alter 48,3 Jahre). Die MRT-Bilder wurden in Zusammenarbeit mit einer erfahrenen Fachärztin für Radiologie befundet. Ausschlusskriterien waren ein Vestibularisschwannom, ein anderer intrakranieller Tumor, eine über die Altersnorm hinausgehende Atrophie oder Volumenminderung des Hirnparenchyms, Mikroblutungen, ein Hydrozephalus und sonstige Erkrankungen, die die Gehirndurchblutung beeinflussen könnten. Außerdem wurden die Patienten anhand des ARWMC-Scores (Age-Related-White-Matter-Changes-Score) eingeteilt, um Personen mit einem nicht altersentsprechenden Befund von der Studie auszuschließen.

Bei dem ARWMC-Score werden die folgenden fünf Gehirnregionen jeweils in beiden Hemisphären in eine 4-Punkte-Skala (0 – 3) eingeteilt: frontal, parieto-okzipital, temporal, infratentorial und Basalganglien (Tab. 2; Tab. 3).

Tab. 2: ARWMC-Score: 4-Punkte-Skala für die weiße Substanz (nach [129])

Weißer Substanz (frontal, parieto-okzipital, temporal, infratentorial)	
0	Keine Läsionen
1	Fokale Läsionen
2	Läsionen beginnen zu konfluieren
3	Diffuse Beteiligung der gesamten Region

Tab. 3: ARWMC-Score: 4-Punkte-Skala für die Basalganglien (nach [129])

Basalganglien	
0	Keine Läsionen
1	Eine fokale Läsion über 5 mm
2	Mehr als eine fokale Läsion
3	Konfluierende Läsionen

Eine Läsion wird als unklare Hyperintensität mit einer Größe über 5 mm auf einer T₂- oder einer FLAIR-Aufnahme definiert [129]. Zur Auswertung wurde der globale Score verwendet: Der Punktwert der Region, die am stärksten von Läsionen betroffen ist, ergibt das Ergebnis [130]. Zehn Probanden (Alter zwischen 11 und 66 Jahre) hatten einen ARWMC-Score von 0, bei drei Studienteilnehmern (Alter zwischen 57 und 69 Jahren) war der Score 1 und bei fünf (Alter zwischen 45 und 67 Jahre) lag der Score bei 2. Keiner hatte einen ARWMC-Score von 3.

Die Teilnehmer hatten alle einen altersphysiologischen MR-tomographischen Befund, eine Patientin musste aufgrund eines Meningeoms von der Studie ausgeschlossen werden, sodass die Kontrollgruppe am Ende 17 Patienten umfasste.

3.1.2. Patientengruppe

Außerdem wurden in die Studie 29 Patienten mit MS eingeschlossen. Die Gruppe besteht aus 20 Frauen und 9 Männer, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 21 und 63 Jahre (Mittleres Alter 37,7 Jahre) alt waren. 24 der Teilnehmer hatten eine RR-MS, 2 die SP-MS und 3 ein radiologisch isoliertes Syndrom (RIS). Das RIS zeigt sich durch zufällig entdeckte Läsionen im MRT, die aufgrund der Morphologie und der Lokalisation den Plaques der MS gleichen. Die Patienten haben keine oder noch keine Symptome. Es ist möglicherweise eine Vorstufe der MS oder als subklinische Aktivität der Erkrankung zu deuten [131].

Die Krankheitsdauer der Patientengruppe variierte zum Zeitpunkt der Bildgebung zwischen 4 Monaten und 21 Jahren (mittlere Krankheitsdauer 6,7 Jahre). Zwei Patienten hatten noch nie einen Schub, fünf hatten zur Zeit der MRT-Bildgebung einen Schub und bei den restlichen 22 Patienten lag der letzte Schub zwischen 20 Tagen und 11 Jahren und 6 Monaten zurück. Die Expanded Disability Status Scale (EDSS) lag bei den 29 Patienten zwischen 0 und 6,5 ($3 \pm 1,84$).

Anhand der EDSS kann der Grad der klinischen Behinderung ermittelt werden (siehe Tab. 4). Folgende Funktionssysteme (FS) werden für EDSS 0 bis 4 einbezogen:

Pyramidenbahn, Zerebellum, Hirnstamm, Sensibilität, Blase/Mastdarm, Visus und zerebrale (mentale) Funktionen (siehe Tab. 5). Ab einem EDSS von 4 spielt v. a. die Gehfähigkeit eine große Rolle [24, 132].

Tab. 4: EDSS (nach [24])

EDSS	Beschreibung
0	Normaler neurologischer Untersuchungsbefund (alle FS Grad 0)
1,0	Keine Behinderung, minimale Zeichen in einem FS (Grad 1)
1,5	Keine Behinderung, minimale Zeichen in über einem FS (Grad 1)
2,0	Minimale Behinderung in einem FS (Grad 2)
2,5	Minimale Behinderung in zwei FS (Grad 2)
3,0	Mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3) oder milde Behinderung in drei bis vier FS (Grad 2)
3,5	Uneingeschränkt gehfähig mit mäßiger Behinderung in einem FS (Grad 3) und leichte Behinderung in ein bis zwei FS (Grad 2) oder in zwei FS Grad 3 oder in fünf FS Grad 2
4,0	Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für 500 m; selbstständig für 12 Std. am Tag trotz relativ schwerer Behinderung mit einem FS Grad 4 (andere FS Grad 0 oder 1) oder Kombination geringerer Schweregrade, die vorausgehende EDSS übertrifft
4,5	Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für 300 m; die meiste Zeit des Tages auf; vollschichtig arbeitsfähig, aber gegebenenfalls mit Einschränkung und auf leichte Hilfe angewiesen
5,0	Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für 200 m; die Schwere der Behinderung beeinträchtigt die volle Tagesaktivität
5,5	Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für 100 m; die Schwere der Behinderung erlaubt keine volle Tagesaktivität
6,0	Intermittierende oder ständige einseitige Gehhilfe benötigt um 100 m mit oder ohne Pause zu gehen
6,5	Ständige beidseitige Gehhilfe benötigt, um 20 m ohne Pause zu gehen
7,0	Unfähig, auch mit Hilfe mehr als 5 m zu gehen, weitgehend auf Rollstuhl angewiesen; fährt selbst mit Standardrollstuhl, Transfer eigenständig möglich; sitzt ca. 12 Std. im Rollstuhl
7,5	Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu gehen; auf den Rollstuhl beschränkt, bei Transfer wird Hilfe benötigt; fährt selbst, kann aber nicht den ganzen Tag in einem normalen Rollstuhl verbringen; elektrischer Rollstuhl wird möglicherweise benötigt
8,0	Weitgehend bettlägerig oder im Stuhl/Rollstuhl; kann die meiste Zeit des Tages außerhalb des Bettes sein; viele Funktionen der Selbstpflege erhalten; hat eine effektive Armfunktion
8,5	Weitgehend bettlägerig für die meiste Zeit des Tages; einige Armfunktionen erhalten; einige Funktionen der Selbstpflege erhalten
9,0	Hilfloser, bettlägeriger Patient; kann kommunizieren und essen
9,5	Vollkommen hilfloser, bettlägeriger Patient; unfähig effektiv zu kommunizieren oder zu essen/schlucken
10	Tod durch MS

Tab. 5: Funktionssysteme der EDSS (nach [24])

Funktionssystem	Grad
Pyramidenbahn	<p>0 Normal</p> <p>1 Abnormaler Befund ohne Behinderung</p> <p>2 Minimale Behinderung</p> <p>3 Leichte bis mäßige Para- oder Hemiparese; schwere Monoparese</p> <p>4 Ausgeprägte Para- oder Hemiparese; mäßige Tetraparese oder Monoplegie</p> <p>5 Paraplegie, Hemiplegie, schwere Tetraparese</p> <p>6 Tetraplegie</p>
Zerebellum	<p>0 Normal</p> <p>1 Abnormer Befund ohne Behinderung</p> <p>2 Leichte Ataxie</p> <p>3 Mittelgradige Rumpf- oder Extremitätenataxie</p> <p>4 Schwere Ataxie aller Extremitäten</p> <p>5 Unfähig, aufgrund der Ataxie koordinierte Bewegungen auszuführen</p>
Hirnstamm	<p>0 Normal</p> <p>1 Abnormer Befund ohne Behinderung</p> <p>2 Mäßiger Nystagmus oder leichte Behinderung</p> <p>3 Ausgeprägter Nystagmus, deutliche Okulomotorikstörung oder mäßige Behinderung aufgrund anderer Hirnnerven</p> <p>4 Deutliche Dysarthrie oder andere schwere Behinderung</p> <p>5 Unfähig zu schlucken oder zu sprechen</p>
Sensibilität	<p>0 Normal</p> <p>1 Beeinträchtigte Pallästhesie oder Graphästhesie an einer oder zwei Extremitäten</p> <p>2 Leichte Beeinträchtigung für Berührungsempfinden, Schmerz oder Lagesinn und/oder mäßige Beeinträchtigung der Vibration an ein oder zwei Extremitäten oder beeinträchtigte Pallästhesie oder Graphästhesie an drei oder vier Extremitäten</p> <p>3 Mäßige Einschränkung der Berührungsempfindung, Schmerz oder Lagesinn an einer oder zwei Extremitäten oder leichte Einschränkung der Berührungsempfindung, Schmerz und/oder Propriozeption an drei oder vier Extremitäten</p> <p>4 Deutliche Einschränkung von Berührungsempfindung, Schmerz oder Lagesinn an einer oder zwei Extremitäten oder mäßige Einschränkung der Berührungsempfindung, Schmerz und/oder Propriozeption an mehr als zwei Extremitäten</p> <p>5 Erloschene Sensibilität an einer oder zwei Extremitäten oder mittelgradig eingeschränkte Berührungs- und/oder Schmerzempfindung und/oder schwere Lagesinnstörung unterhalb des Kopfes</p> <p>6 Sensibilitätsverlust unterhalb des Kopfes</p>

Funktionssystem	Grad
Blase/Mastdarm	0 Normal 1 Leichte Blasenentleerungsstörung, Harndrang oder Retention 2 Mäßige Blasenentleerungsstörung, Harndrang oder Retention der Blase oder des Mastdarms oder seltene Harninkontinenz 3 Häufige Harninkontinenz 4 Nahezu konstante Katheterisierung erforderlich 5 Verlust der Blasenfunktion 6 Verlust der Blasen- und Mastdarmfunktion
Visus	0 Normal 1 Skotom mit Visus > 0,7 2 Schwächeres Auge mit Skotom und Visus zwischen 0,3 und 0,7 3 Schwächeres Auge mit Skotom und Visus zwischen 0,2 und 0,3 4 Schwächeres Auge mit Visus 0,1 bis 0,2 oder schwächeres Auge Grad 3 und besseres Auge Visus < 0,3 5 Schwächeres Auge Visus < 0,1 oder Grad 4 und besseres Auge Visus < 0,3 6 Schwächeres Auge Grad 5 und besseres Auge Visus < 0,3
Zerebrale (mentale) Funktionen	0 Normal 1 Stimmungsschwankungen 2 Leichte Minderung von Aufmerksamkeit, Antrieb, Belastbarkeit, Vergesslichkeit 3 Mäßige Minderung der Aufmerksamkeit, Antrieb, Belastbarkeit, Vergesslichkeit 4 Deutlich eingeschränkte Aufmerksamkeit, Antrieb, Belastbarkeit, Vergesslichkeit; mäßiges hirnormales Psychosyndrom 5 Demenz oder schweres hirnormales Psychosyndrom
Andere Funktionen	0 Keine weiteren Einschränkungen 1 Jegliche andere neurologische Symptome, die auf MS zurückzuführen sind

Zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung hatten zehn Patienten keine Therapie, von den übrigen Patienten nahmen drei Interferon beta, drei Glatirameracetat, einer Immunglobuline, acht Natalizumab, zwei Fingolimod, zwei Methylprednisolon und einer Mitoxantron ein. Vier Patienten hatten noch nie eine Kortisontherapie, bei vier Patienten fehlen die Angaben bezüglich der letzten Kortisontherapie, bei den restlichen Patienten lag die letzte Kortisontherapie zwischen einer Woche und zwölf Jahre und zwei Monate zurück (siehe Tab. 6).

Tab. 6: Angaben zur Patientengruppe

Patient	Geschlecht	Alter	MS-Typ	MS-Dauer (in Jahren)	EDSS	Therapie	Zeit bis zum letzten Schub	Zeit bis zur letzten Kortisontherapie
1	w	30	RR-MS	0,3	1,5	keine	2 Monate	2 Monate
2	m	23	RR-MS	2	4,5	Natalizumab	1 Monat	4 Monate
3	w	51	RR-MS	11	4	Natalizumab	11 Jahre, 6 Monate	unklar (sicher länger als 6 Monate)
4	m	31	RR-MS	5	5	Interferon beta	1 Monat	1 Monat
5	w	43	RR-MS	13	6	Glatirameracetat	zum Zeitpunkt der Bildgebung	3 Jahre
6	w	38	RR-MS	5	2	Methylprednisolon und Immunglobuline	3 Jahre	2 Monate
7	m	31	RR-MS	12	2	Interferon beta	8 Jahre	unklar
8	m	31	RR-MS	0,3	1	keine	Ca. 20 Tage	ca. 20 Tage
9	m	63	SP-MS	13	4	Methylprednisolon	2 Jahre, 2 Monate	3 Monate
10	m	30	RR-MS	14	3	Glatirameracetat	5 Monate	unklar
11	m	47	RR-MS	7	4	Natalizumab	3 Wochen	10 Tage
12	m	56	RR-MS	11	6	Natalizumab	7 Monate	7 Monate
13	w	46	RR-MS	21	6,5	keine	Zum Zeitpunkt der Bildgebung	1 Woche
14	w	23	RR-MS	3	0	Fingolimod	11 Monate	2 Monate, 3 Wochen
15	w	28	RR-MS	10	4	Fingolimod	1 Monat	6 Monate

Patient	Geschlecht	Alter	MS-Typ	MS-Dauer (in Jahren)	EDSS	Therapie	Zeit bis zum letzten Schub	Zeit bis zur letzten Kortisontherapie
16	w	55	RR-MS	11	4	Natalizumab	9 Monate	unklar (sicher länger als 6 Monate)
17	w	42	RR-MS	12	4	Natalizumab	zum Zeitpunkt der Bildgebung	2 Jahre
18	m	21	RR-MS	0,8	0	Interferon beta	2 Jahre, 8 Monate	8 Monate
19	w	28	RR-MS	2	2	Glatirameracetat	8 Monat	8 Monate
20	w	33	RR-MS	0,5	4	keine	1Monat	bisher keine
21	w	40	RR-MS	4	3	keine	8 Monate	8 Monate
22	m	50	SP-MS	3	5,5	Mitoxantron	2 Monate	ca. 7 Monate
23	w	43	RIS, V. a. MS	3	0	keine	bisher kein Schub	bisher keine
24	w	24	RR-MS	6	4	Natalizumab	zum Zeitpunkt der Bildgebung	1 Woche
25	w	34	RR-MS	12	3	Natalizumab	11 Jahre, 5 Monate	12 Jahre, 2 Monate
26	w	46	RIS, V. a. MS	3	2	keine	bisher kein Schub	bisher keine
27	w	30	RR-MS	0,5	2	keine	5 Monate	2 Monate
28	w	48	RR-MS	4	2,5	keine	5 Monate	5 Monate
29	w	28	RIS, V. a. MS	4	0	keine	zum Zeitpunkt der Bildgebung	bisher keine

3.2. MR-Bildgebung

Alle Messungen wurden an einem 3-Tesla-MRT (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit einem standardisierten Protokoll durchgeführt.

Zunächst wurden konventionelle, native Bilder mit einer T₁-gewichteten sowie mit einer FLAIR-Sequenz bei den MS-Patienten bzw. mit einer T₂-gewichteten Sequenz bei der Kontrollgruppe aufgenommen. Während und nach der Kontrastmittelgabe wurde die dynamische, zeitaufgelöste Messung durchgeführt, anschließend wurden T₁-gewichtete, kontrastverstärkte Bilder akquiriert.

Als Kontrastmittel wurde ein Doppelbolus Gadobutrol (Gadovist, Bayer Pharma AG, Berlin, Deutschland) intravenös mit einer Flussrate von $3 \frac{ml}{s}$ verabreicht. Die Standarddosis von $0,1 \frac{mmol}{kg \text{ Körpergewicht}}$ wurde halbiert ($0,05 \frac{mmol}{kg \text{ Körpergewicht}}$ pro Injektion) und auf zwei Injektionen verteilt im Abstand von 60 Sekunden gespritzt. Damit kann eine Signalübersättigung der Arterie durch eine zu hohe Kontrastmittelkonzentration im ersten Durchgang verhindert werden und trotzdem ein ausreichendes CNR erreicht werden [6, 8, 10]. Nach jedem Bolus wurden zur Spülung 30 ml Kochsalzlösung mit derselben Flussrate gespritzt.

Für die dynamischen Aufnahmen wurde eine dreidimensionale gespoilte Gradientenecho-Sequenz verwendet, die Sequenzparameter zeigt Tab. 7.

Tab. 7: Sequenzparameter der Perfusionsbilder (nach [10, 16])

Matrixgröße	128 x 104 x 44
Field of View	220 x 178 mm ²
Räumliche Auflösung in der Schicht	1,7 x 1,7 mm ²
Schichtdicke	3 mm
Echozeit/Repetitionszeit	0,86/2,29 ms
Anregungswinkel	19°
Frequenzbandbreite	1220 Hz/px
Beschleunigungstechnik: Time-resolved Angiography With Interleaved Stochastic Trajectories (TWIST)	pA = 0,25; pB = 0,22

Mit diesen Sequenzparametern wird eine schnelle, zeitaufgelöste, T_1 -gewichtete Bildgebung erreicht. Kürzere T_1 -Relaxationszeiten führen hier zu einer höheren Signalintensität.

Um die nötige zeitliche Auflösung zu erreichen, wurden die Aufnahmen mit paralleler Bildgebung sowie mit der View-Sharing-Technik TWIST (Time-resolved Angiography With Interleaved Stochastic Trajectories) beschleunigt.

Bei dieser View-Sharing-Technik wird der k -Raum in einen zentralen (A) und in einen peripheren Bereich (B) eingeteilt (siehe Abb. 10).

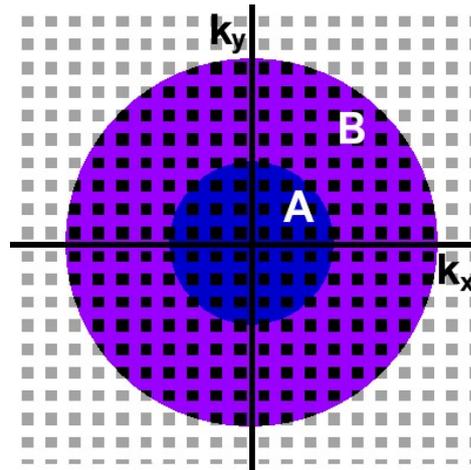


Abb. 10: Einteilung des k -Raums in eine zentrale Region A und eine periphere Region B (nach [133])

Der zentrale niederfrequente Bereich, der die Informationen über die grobe Struktur und den Kontrast des Bildes enthält, ändert sich bei Kontrastmittelgabe schneller als die periphere höherfrequente Region, welche die feine Struktur und die Auflösung kodiert. Um die zeitliche Auflösung zu erhöhen, wird nur die Region A für jedes Bild komplett aufgenommen. Die Region B wird bei jedem Bild nur unvollständig abgetastet, aber jeweils unterschiedliche Untereinheiten der Region erfasst (siehe Abb. 11) [133, 134].

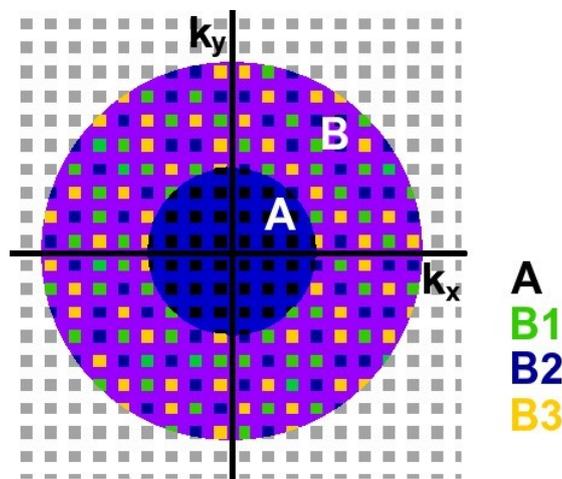


Abb. 11: Beispiel eines k -Raums mit 3 verschiedenen B-Untereinheiten (nach [134])

In den Rohdaten werden die fehlenden Punkte der Region B durch Kopien von vorher oder nachher gemessenen B-Punkten ersetzt, um dann das 3D-Bild zu rekonstruieren [133]. Der Parameter p_A beschreibt den Anteil der Region A am gesamten k-Raum, p_B den Anteil der Untereinheiten, welche pro Bild abgetastet wurden, an der gesamten Region B [134]. Bei dieser Studie bestand der k-Raum aus 25 % Region A ($p_A=0,25$), ca. ein Fünftel der Region B wurde pro Bild abgetastet ($p_B=0,22$). Um eine weitere Beschleunigung zu erreichen, wurde die TWIST-View-Sharing-Technik mit der parallelen Bildgebung kombiniert.

Bei der parallelen Bildgebung werden mehrere Empfangsspulen zur Detektion des MR-Signals eingesetzt. Durch eine Vergrößerung des Abstands der Phasenkodierschritte im k-Raum können diese und damit die Untersuchungszeit reduziert werden. Jede Spule empfängt ein Bild mit reduziertem Field-of-View (Sichtfeld) und mit Faltungsartefakten. Durch die unterschiedliche räumliche Empfindlichkeit der Spulen können die durch die Faltung überlagerten Bildanteile durch einen Algorithmus (z. B. SENSE oder GRAPPA) getrennt und ein Bild ohne Artefakte mit dem ganzen Field-of-View konstruiert werden (siehe Abb. 12) [3].

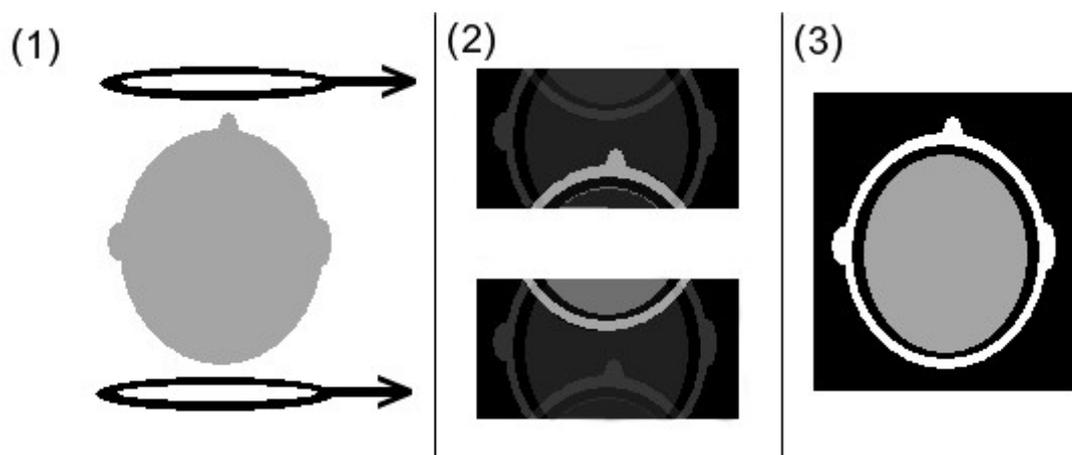


Abb. 12: Prinzip der parallelen Bildgebung: (1) Datenakquisition durch zwei Empfangsspulen in vergrößertem Abstand. (2) Bilder mit reduziertem Field-of-View und Faltungsartefakten. Gewichtung des Signals durch Spulensensitivität. (3) Rekonstruiertes Bild mit vollständigem Field-of-View (nach [3])

Durch die Beschleunigung der Datenerhebung konnte eine zeitliche Auflösung von 2,1 Sekunden erreicht werden. Alle 2,1 Sekunden wurde ein komplettes Volumen mit 44 Schichten aufgenommen, jeweils mit einer Schichtdicke von 3 mm und mit einer Auflösung in der Ebene von $1,7 \times 1,7 \text{ mm}^2$. Damit konnte das gesamte Gehirn abgebildet werden (siehe Abb. 13). Insgesamt dauerte die Aufnahme der dynamischen Bilder 7 Minuten.

Im Anschluss erfolgte die Aufnahme der konventionellen, kontrastverstärkten T_1 -gewichteten Bilder.



Abb. 13: Abdeckung des gesamten Gehirns mit 44 Schichten [16]

3.3. Datenauswertung

Alle gesammelten Daten wurden mit einem am Institut für Klinische Radiologie des Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München entwickelten Programm, PMI 0.4 ([135]), ausgewertet.

Um die Werte des CBF und des CBV einer Geweberegion bestimmen zu können, müssen zunächst eine Konzentrations-Zeit-Kurve im interessierenden Gewebe und eine Konzentrations-Zeit-Kurve in einem zuführenden Gefäß (AIF) ermittelt werden [5, 11, 136].

Da die MRT nur ein einheitenloses Signal liefert, muss zunächst die Kontrastmittelkonzentration zumindest näherungsweise aus der Signalintensität berechnet werden. Die Signalintensität verhält sich zumindest im Bereich von 0 bis 5 mM, wie er in einer DCE-Messung auftritt, weitgehend linear zur Konzentration des Kontrastmittels Gadobutrol [13]. Unter Berücksichtigung der verwendeten MRT-Sequenz kann somit von dem MRT-Signal auf T_1 und damit auf die Kontrastmittelkonzentration geschlossen werden [6, 11].

3.3.1. Messung der arteriellen Inputfunktion

Die AIF wurde in der A. cerebri media und der A. cerebri anterior gemessen. Nach dem Bildimport wurde auf den Perfusionsbildern der Zeitpunkt des ersten

Kontrastmittelmaximums in dem entsprechenden Gefäß bestimmt (Abb. 14). Zu diesem Zeitpunkt wurden zuerst beide Aa. cerebri mediae mit zwei Rechtecken, dann beide Aa. cerebri anteriores mit einem Rechteck großzügig markiert. Das Programm berechnete für jede Arterie die sechs Pixel mit der maximalen Fläche unter der Kurve (Area under the curve, AUC) (Abb. 14). Dadurch wurden die Pixel ausgewählt, die sich größtenteils in der Arterie befinden. Die gemittelten Werte jedes Pixels ergeben eine Konzentrations-Zeit-Kurve, die AIF. Da sich nach der ersten Auswertung zeigte, dass sich die Werte der beiden AIFs nicht unterscheiden, wurde für die folgenden Auswertungen nur noch die A. cerebri media als AIF verwendet.

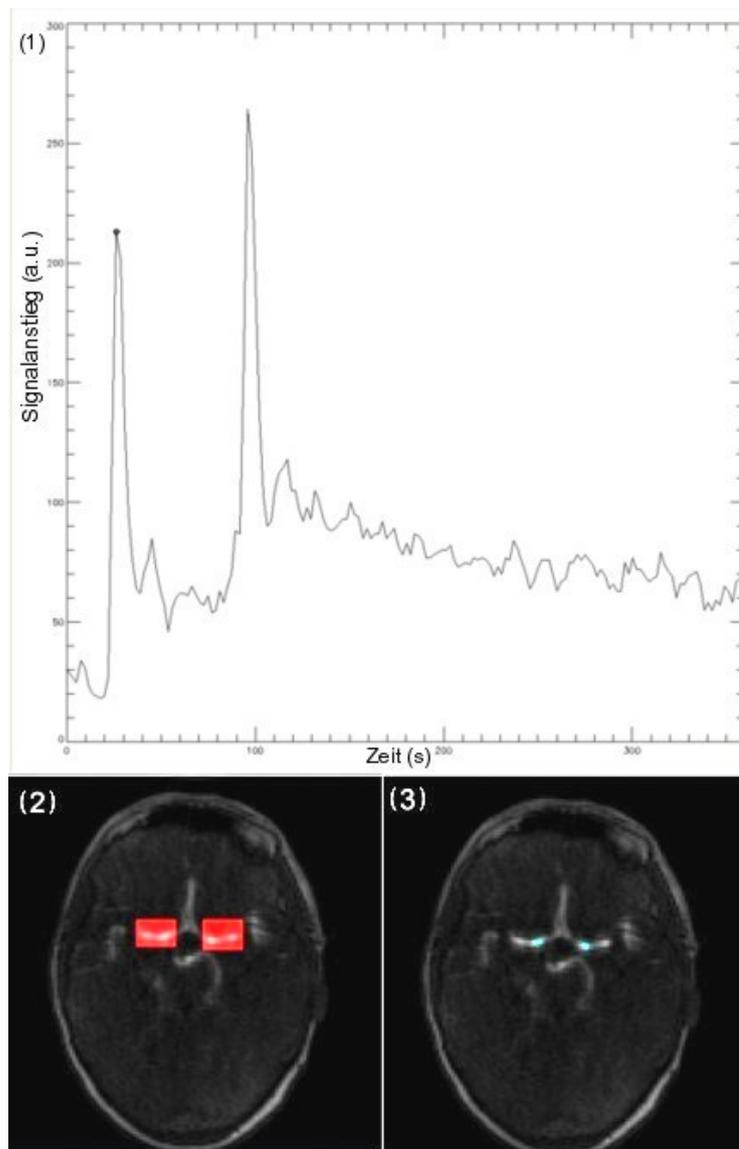


Abb. 14: (1) Festlegen des Zeitpunkts mit dem ersten Kontrastmittelmaximum; (2) Markierung der Aa. cerebri mediae; (3) Berechnung der 6 Pixel mit dem stärksten Signal

Anhand der AIF (Abb. 15) kann die Zeit bis zur Ankunft des Kontrastmittels, die Baseline (Abb. 16), festgelegt werden.

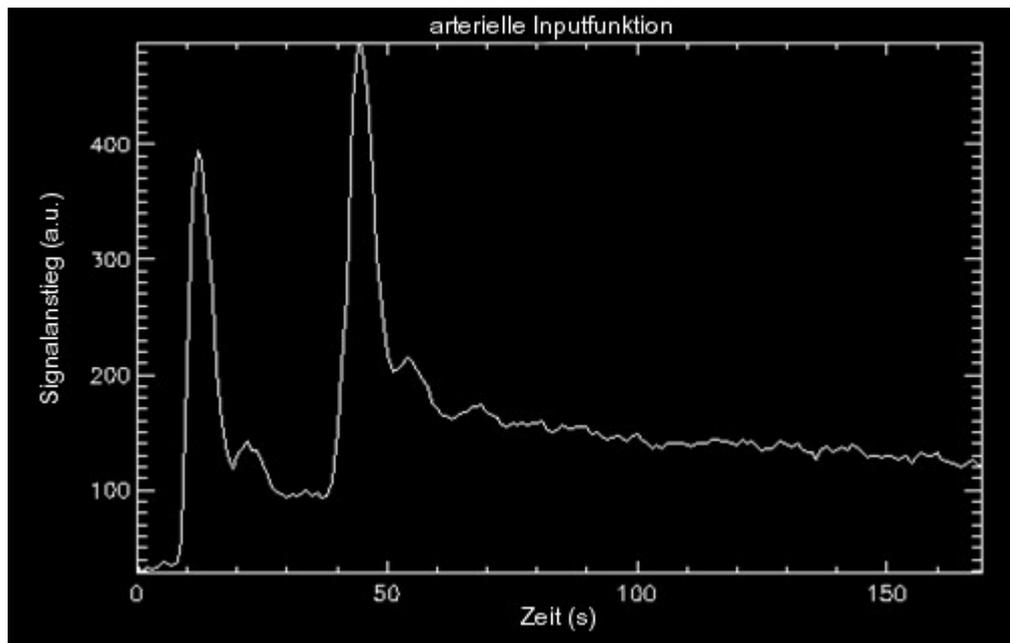


Abb. 15: Arterielle Inputfunktion

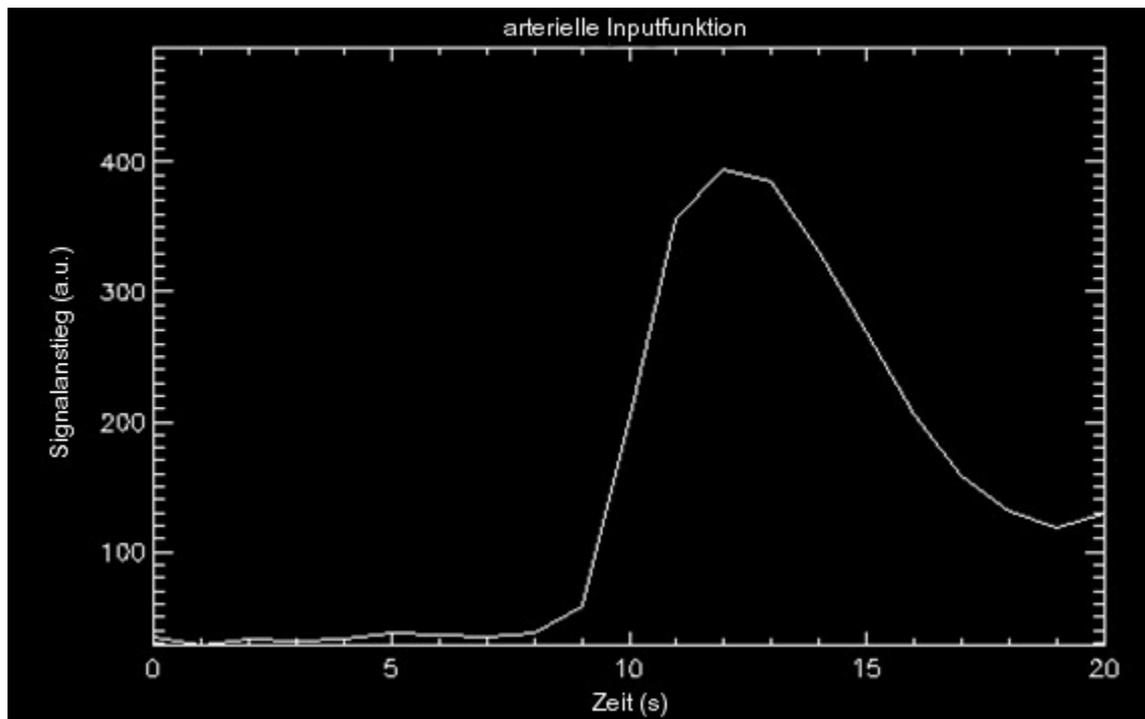


Abb. 16: Die Baseline kann hier auf 8 Sekunden festgelegt werden

Aus den dynamischen Daten wurde anschließend ein Datensatz anhand der AUC berechnet. Für jedes Pixel wurde über die Zeit integriert. Je größer die AUC eines Pixels ist, desto heller wird es dargestellt. In diesen Bildern wurde auf einer Schicht mit einem hellen, großen Sinus-sagittalis-Anschnitt dieser mit einem Rechteck großflächig markiert, anschließend wurde das Pixel mit der maximalen AUC ausgewählt (Abb. 17).

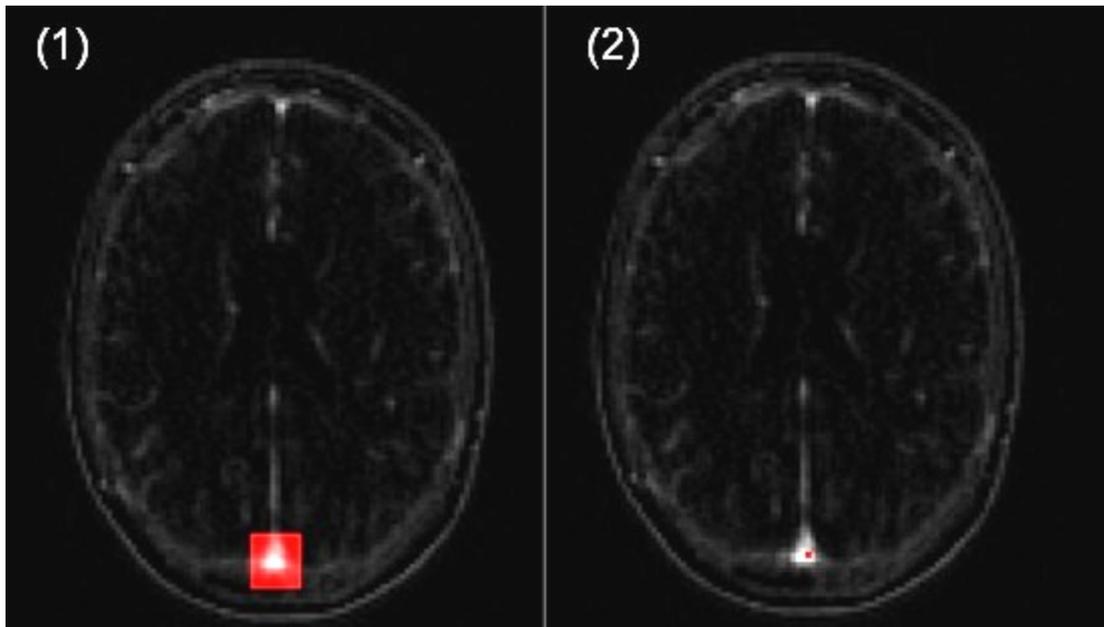


Abb. 17: (1) Markierung des Sinus sagittalis in einer ausgewählten Schicht; (2) Berechnung des maximalen Pixels

Da dieses Pixel mit großer Sicherheit komplett in der Vene liegt, kann es benutzt werden, um den Partialvolumenfehler der AIF zu ermitteln und zu korrigieren [8, 10].

Der Partialvolumenfehler kommt dadurch zustande, dass das Lumen der Gehirnarterien kleiner als das eingezeichnete Pixel ist. Das Pixel umfasst somit nicht nur das mit Kontrastmittel gefüllte Lumen der Arterie, sondern auch einen Teil der Gefäßwand und des umliegenden Gewebes. Da das Gewebe und die Gefäßwand weniger Signal senden als das Kontrastmittel im Arterienlumen, kommt es zur Unterschätzung der AIF und damit zu einer Überschätzung der hämodynamischen Parameter [137]. Durch das Einzeichnen eines Pixels in eine große Vene (z. B. Sinus sagittalis) kann der Faktor ermittelt werden, mit dem die AIF korrigiert werden muss (Abb. 18) [16, 137]. Dazu wird der Kontrastmittelverlauf der Vene mit dem der AIF verglichen. Anschließend wird durch eine modellfreie Entfaltung das scheinbare Plasmavolumen im venösen Blut berechnet. Da das tatsächliche Plasmavolumen bekannt ist (1-Hämatokrit), kann somit der Korrekturfaktor berechnet werden ($Korrekturfaktor = \frac{\text{tatsächliches Plasmavolumen}}{\text{scheinbares Plasmavolumen}}$).

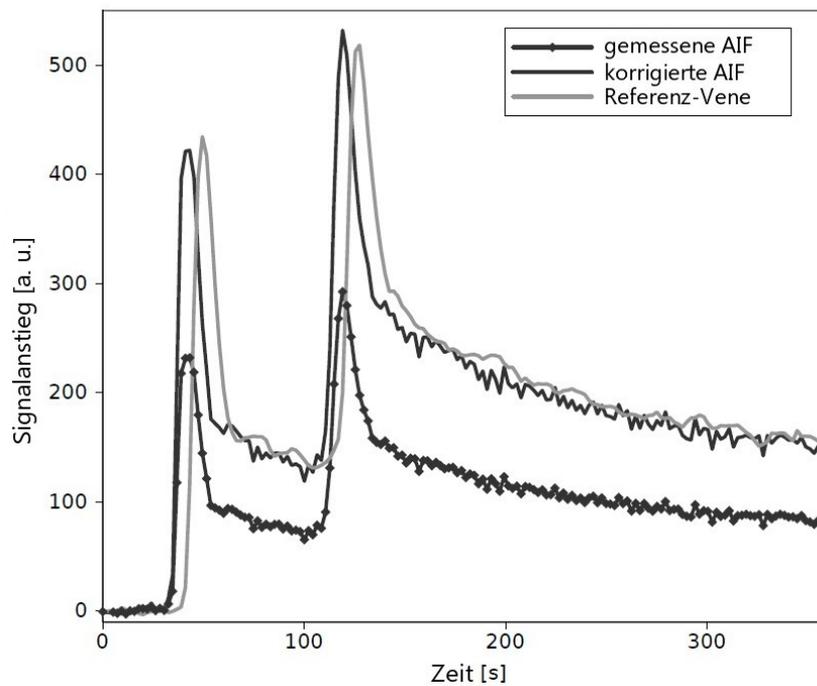


Abb. 18: Gemessene AIF im Vergleich zur Referenz-Vene. Ermittlung der korrigierten AIF anhand der Partialem Volumenkorrektur [16]

Nach der ersten Auswertung wurde eine ungleiche Verteilung der Faktoren zur partialen Volumenkorrektur zwischen den MS-Patienten und der Kontrollgruppe festgestellt. Der Mittelwert des Faktors lag für die Kontrollgruppe bei 0,24, der für die MS-Gruppe bei 0,15. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,00043. Da sich zeigte, dass die Lage des Pixels im Sinus sagittalis die Werte stark beeinflusst, wurde die Festlegung dieses Pixels stärker standardisiert und die Berechnungen erneut durchgeführt. Hierzu wurde ein großzügiges Rechteck in einer tiefen Schicht über dem Sinus sagittalis eingezeichnet und auf alle Schichten übertragen. Nun konnte das Pixel im Sinus sagittalis ermittelt werden, das aus allen Schichten den maximalen Wert hatte (Abb. 19). Es zeigte sich daraufhin bei der Verteilung der scheinbaren Plasmavolumina und damit der Korrekturfaktoren in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied mehr.

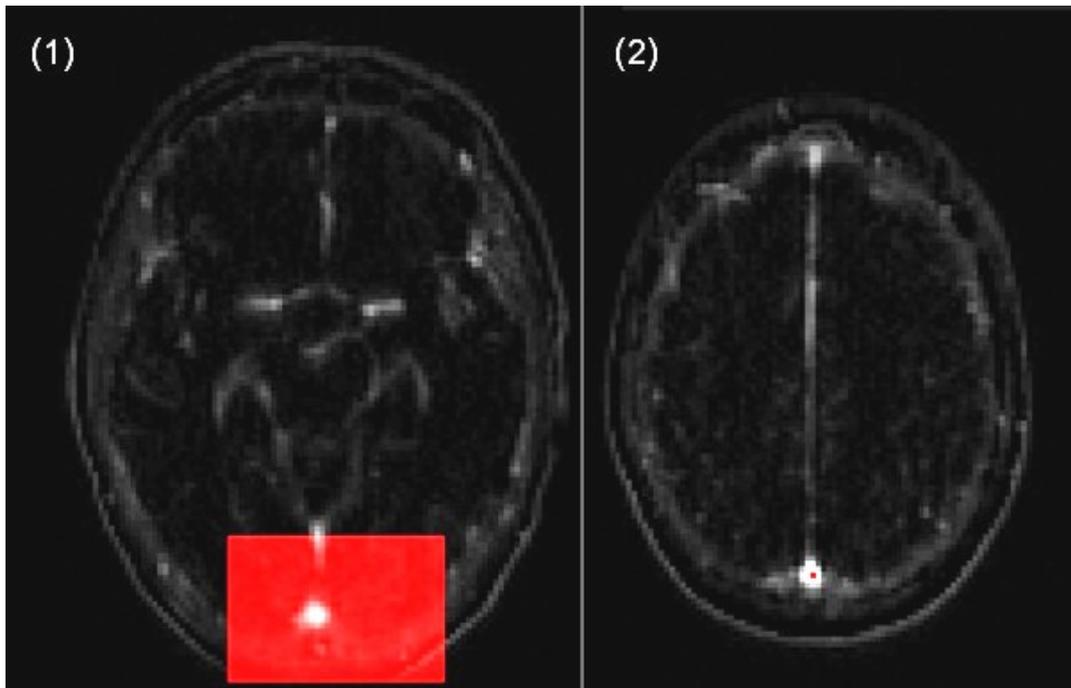


Abb. 19: (1) Markierung des Sinus sagittalis auf Höhe der A. cerebri media; (2) Nach Übertragung auf alle Schichten Berechnung des hellsten Pixels, hier in einer höheren Schicht

Abb. 20 und Abb. 21 zeigen am Beispiel eines Probanden der Kontrollgruppe die 6 ausgewählten Pixel in der A. cerebri media, die AIF, den Pixel mit der maximalen AUC des Sinus sagittalis und die partielle Volumenkorrektur. Für diesen Probanden wurde ein Korrekturfaktor von 0,20 berechnet.

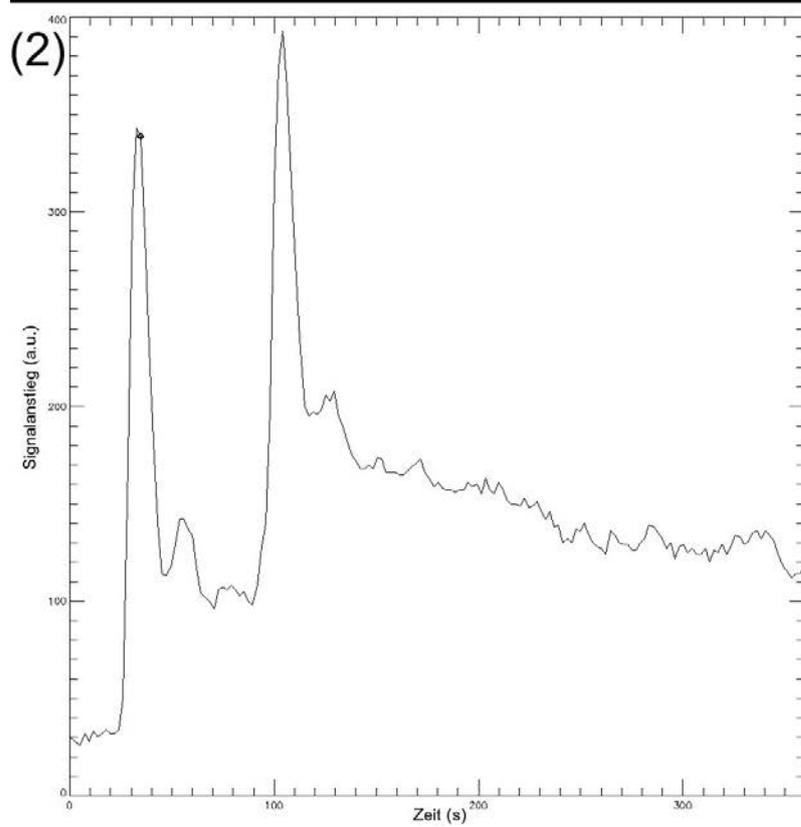
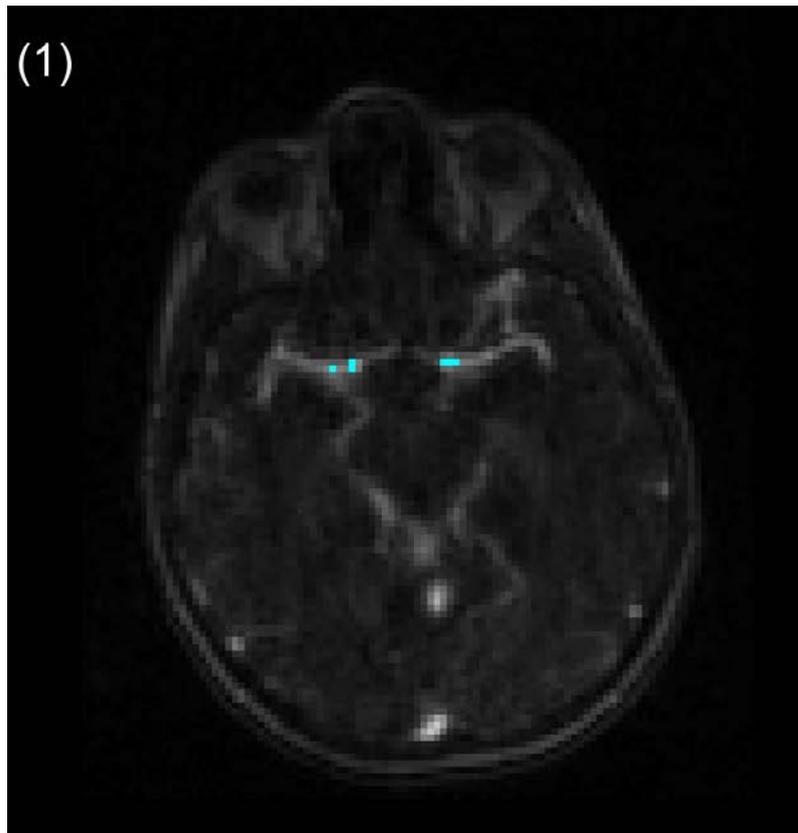


Abb. 20: (1) Pixel in der A. cerebri media; (2) Dazugehörige AIF

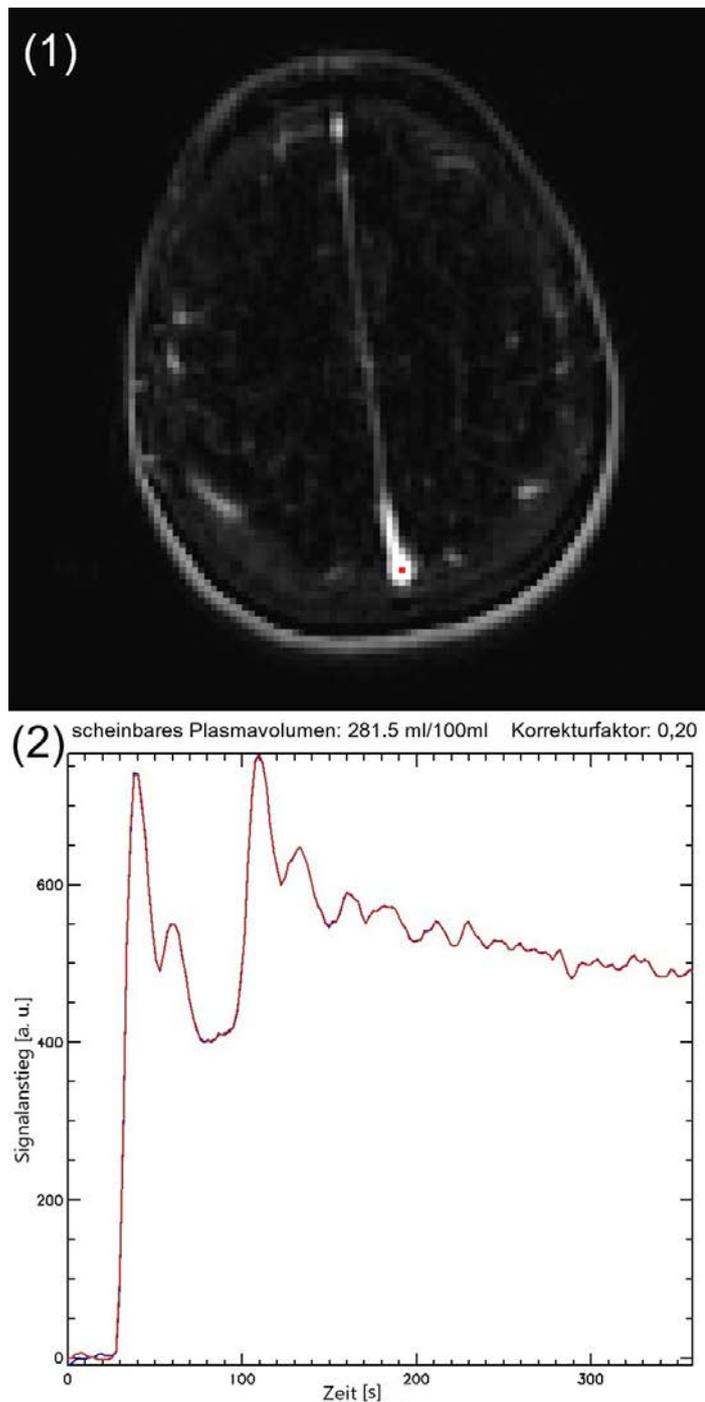


Abb. 21: (1) Der Pixel im Sinus sagittalis mit dem meisten Signal; (2) Partiale Volumenkorrektur

3.3.2. Definition der Geweberegionen

Zur Definition der Geweberegionen wurde zunächst ein Mittelwertbild aus allen Zeitpunkten vor der Ankunft des Kontrastmittels berechnet (je nach Patient zwischen 5 und 10 Sekunden). Da in diesem Mittelwertbild aufgrund des höheren CNR Rinde und Mark gut unterschieden werden konnten, wurden hierin anschließend zehn Regionen in den folgenden festgelegten Gehirnregionen über jeweils drei Schichten eingezeichnet:

frontal, okzipital, Corona radiata und Thalamus jeweils beidseitig, Splenium des Balkens und Pons (Abb. 22).

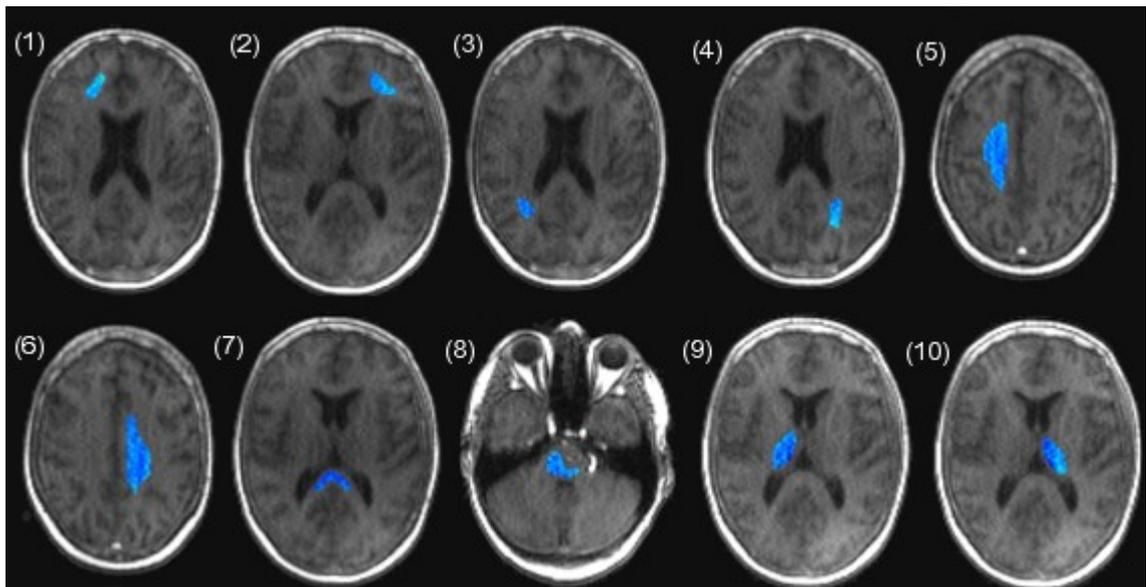


Abb. 22: Eingezeichnete Regionen: (1) rechts frontal; (2) links frontal; (3) rechts okzipital; (4) links okzipital; (5) Corona radiata rechts; (6) Corona radiata links; (7) Splenium des Balkens; (8) Pons; (9) Thalamus rechts; (10) Thalamus links

Um sicher zu stellen, dass die Regionen nicht im Bereich einer Läsion eingezeichnet wurden, wurde bei den MS-Patienten eine FLAIR-Sequenz und bei der Kontrollgruppe eine T₂-gewichtete Sequenz zum Vergleich herangezogen – in diesen Sequenzen erscheinen MS-Läsionen und auch vaskulopathische Läsionen hyperintens gegenüber dem umliegenden Gewebe (Abb. 23). Die Regionen wurden auf jeweils drei benachbarten Schichten und so groß wie an der entsprechenden Stelle möglich eingezeichnet, ohne eine Läsion oder Hirnrinde mit einzuschließen. Die Regionen wurden so groß wie möglich definiert, um ein möglichst hohes CNR in der Konzentrations-Zeit-Kurve zu erreichen.

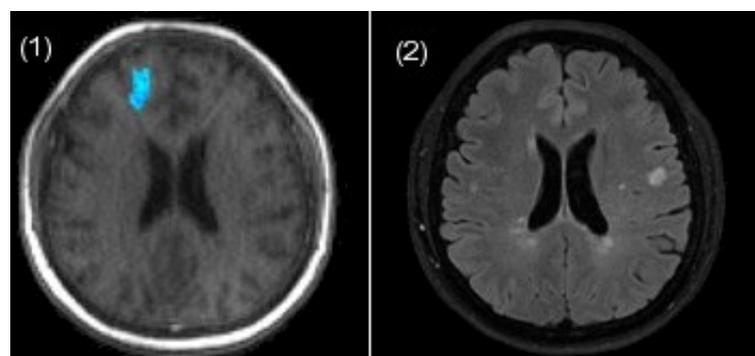


Abb. 23: Vergleich des dynamischen Bildes (1) mit dem FLAIR-Bild (2) beim Einzeichnen einer Region (hier rechts frontal)

Nach dem Einzeichnen wurden die Regionen mit Hilfe des Programms in ihrer Schicht auf alle Zeitpunkte der dynamischen Bilder übertragen.

3.3.3. Quantifizierung der Gewebepfusion

Durch Mittelung über alle Pixel in der jeweiligen Region kann die Konzentrations-Zeit-Kurve der Region bestimmt werden. Anhand dieser und der bereits vorher gemessenen AIF kann mit den Methoden der Tracerkinetik die Gewebepfusion quantifiziert werden [5, 10].

Die arterielle Kurve und die Gewebekurve sind über eine sogenannte Faltung mit einer Impulsantwortfunktion verknüpft:

$$c_t(t) = F_p R(t) \otimes c_a(t)$$

Der Term $F_p R(t)$ steht für die Impulsantwortfunktion. Sie enthält den Plasmafluss F_p und die Residuenfunktion, die die Hämodynamik des Gewebes charakterisiert. Ziel der tracerkinetischen Methode ist, die Residuenfunktion aus dem Verhältnis der gemessenen Kurven zu bestimmen. Dazu existieren modellfreie Verfahren, z. B. die sogenannte Entfaltung, sowie modellbasierte Verfahren. Die modellbasierten Verfahren bilden die Struktur des Gewebes mathematisch nach, sodass die Residuenfunktion analytisch angegeben werden kann [15, 16]. Mit geeigneten mathematischen Verfahren wie z. B. dem Levenberg-Marquardt-Algorithmus können dann die freien Parameter der Residuenfunktion für die gemessene Gewebekurven bestimmt werden (siehe auch Kapitel 1.2.2) [17].

In gesunder Hirnsubstanz kann für die Bestimmung der Hämodynamik im Gewebe ein Zwei-Kompartiment-Uptake-Modell verwendet werden [10, 11]. Dieses erlaubt die Bestimmung der drei unabhängigen Parameter CBF (in $\frac{ml}{100ml\ min}$), CBV (in $\frac{ml}{100ml}$) und PS (in $\frac{ml}{100ml\ min}$). Das Gewebe wird hier in die zwei Kompartimente „intravaskuläres Volumen“ und „interstitielles Volumen“ unterteilt.

Das Kontrastmittel erreicht das Kapillarnetz im Gewebe durch den arteriellen Blutfluss (F_B) und wird über den venösen Abfluss wieder abtransportiert. Zusätzlich kann es über die Gefäßwand hinweg extravasieren. Dieser Vorgang wird durch das PS charakterisiert. Im Gehirn ist der Parameter PS allerdings nur dann größer als 0, wenn eine Störung der Blut-Hirn-Schranke vorliegt, z. B. aufgrund einer Entzündung (Abb. 24). Da in diesem Fall die extravasale Kontrastmittelkonzentration über den gemessenen Zeitraum immer deutlich geringer als die intravasale Konzentration ist, ist die Menge des Rückflusses in das Gefäß vernachlässigbar gering [8].

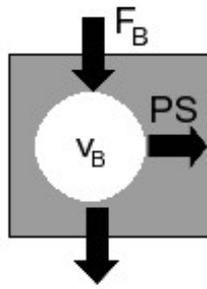


Abb. 24: Arterieller Blutfluss (F_B) und Blutvolumen (v_B) im untersuchten Gewebeabschnitt. Bei einer Störung der Blut-Hirn-Schranke kommt es zu einem PS größer 0 (nach [16])

Durch die Eingabe der AIF, der interessierenden Geweberegion (region of interest, ROI), der Dauer bis zur Kontrastmittelankunft (Baseline) und des scheinbaren Plasmavolumens (apparent plasma volume) berechnet das Software-Programm PMI über das ausgewählte Modell (hier Uptake-Modell) die absoluten Werte von Plasmafluss (PF) und Plasmavolumen (PV) (Abb. 25).

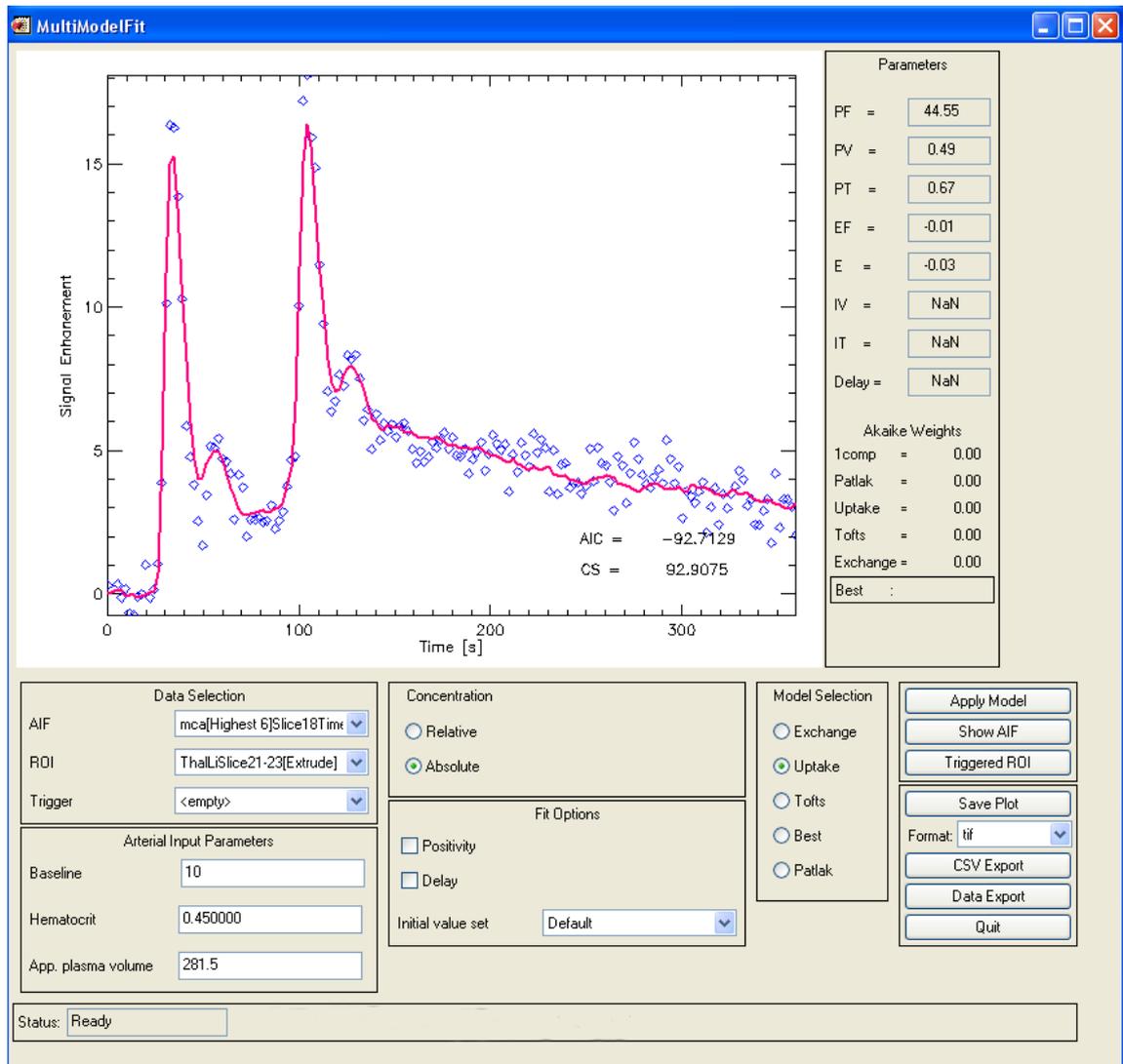


Abb. 25: Berechnung der hämodynamischen Parameter mittels PMI

4. Ergebnisse

Die Zeit bis zur Ankunft des Kontrastmittels schwankte zwischen 10 und 20 Sekunden. Der Mittelwert lag bei der Patientengruppe bei $16,2 \pm 2,0$ s, der der Kontrollgruppe bei $16,4 \pm 2,6$ s. Es zeigte sich mit einem p-Wert von 0,43 kein statistisch signifikanter Unterschied.

Nach der zweiten, stärker standardisierten Auswertung der partialen Volumenkorrektur wies die Verteilung der scheinbaren Plasmavolumina und damit der Korrekturfaktoren in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede mehr auf (siehe Tab. 8).

Tab. 8: Ergebnisse der scheinbaren Plasmavolumina (in $\frac{ml}{100ml}$) und der Korrekturfaktoren

MS-Patienten		Kontrollgruppe	
Scheinbare Plasmavolumina	Korrekturfaktoren	Scheinbare Plasmavolumina	Korrekturfaktoren
551,0	0,10	706,4	0,08
348,9	0,16	305,8	0,18
318,1	0,17	254,5	0,22
245,2	0,22	287,4	0,19
350,0	0,16	281,5	0,20
299,1	0,18	384,8	0,14
718,0	0,08	356,1	0,15
368,0	0,15	271,9	0,20
203,0	0,27	540,4	0,10
398,0	0,14	339,9	0,16
68,3	0,81	323,4	0,17
280,0	0,20	393,2	0,14
562,0	0,10	399,7	0,14
237,0	0,23	294,8	0,19
469,0	0,12	564,2	0,10
310,6	0,18	457,9	0,12
518,1	0,11	293,7	0,19
370,3	0,15		
351,1	0,16		
431,0	0,13		
334,6	0,16		
471,6	0,12		
509,3	0,11		
342,1	0,16		
463,8	0,12		
180,0	0,31		
390,1	0,14		
299,7	0,18		
640,2	0,09		
Mittelwert \pm SD			
380,3 \pm 137,9	0,18 \pm 0,13	379,7 \pm 119,8	0,16 \pm 0,04

Tab. 9 zeigt anhand der durchschnittlichen Anzahl der Pixel die Größe der Regionen. Die eingezeichneten Regionen waren bei den MS-Patienten kleiner als bei den Probanden der Kontrollgruppe. Der Mittelwert der Pixelzahl aller Regionen lag bei der Kontrollgruppe bei 171 ± 102 , bei der Patientengruppe bei 132 ± 97 , variierte aber von Region zu Region teilweise erheblich.

Tab. 9: Mittelwert \pm SD der Pixelzahl für jede Region

Region	Mittelwert \pm Standardabweichung der Pixelzahl	
	Kontrollgruppe	MS-Patienten
Rechs frontal	133 \pm 59	86 \pm 31
Links frontal	116 \pm 53	76 \pm 32
Rechts okzipital	105 \pm 50	65 \pm 31
Links okzipital	129 \pm 41	69 \pm 40
Splenium Balken	73 \pm 30	60 \pm 37
Corona radiata rechts	265 \pm 104	217 \pm 148
Corona radiata links	330 \pm 133	212 \pm 112
Pons	234 \pm 33	230 \pm 66
Thalamus rechts	165 \pm 46	160 \pm 61
Thalamus links	156 \pm 35	145 \pm 54

Abb. 26 zeigt als Beispiel die Perfusionsergebnisse des linken Thalamus des gleichen Probanden wie in Kapitel 3.3.1, Abb. 20 und Abb. 21. PF beträgt $44,55 \frac{\text{ml}}{100 \text{ ml} \cdot \text{min}}$, PV $0,49 \frac{\text{ml}}{100 \text{ ml}}$. Bei der Korrektur des partialen Volumenfehlers ergibt sich ein scheinbares Volumen des Sinus sagittalis von $281,5 \frac{\text{ml}}{100 \text{ ml}}$ (apparent plasma volume 281.5, Abb. 26, Bild 3) und damit ein Korrekturfaktor von 0,20 (siehe auch Abb. 21), der bei der Berechnung der Perfusionsparameter mit berücksichtigt wurde.

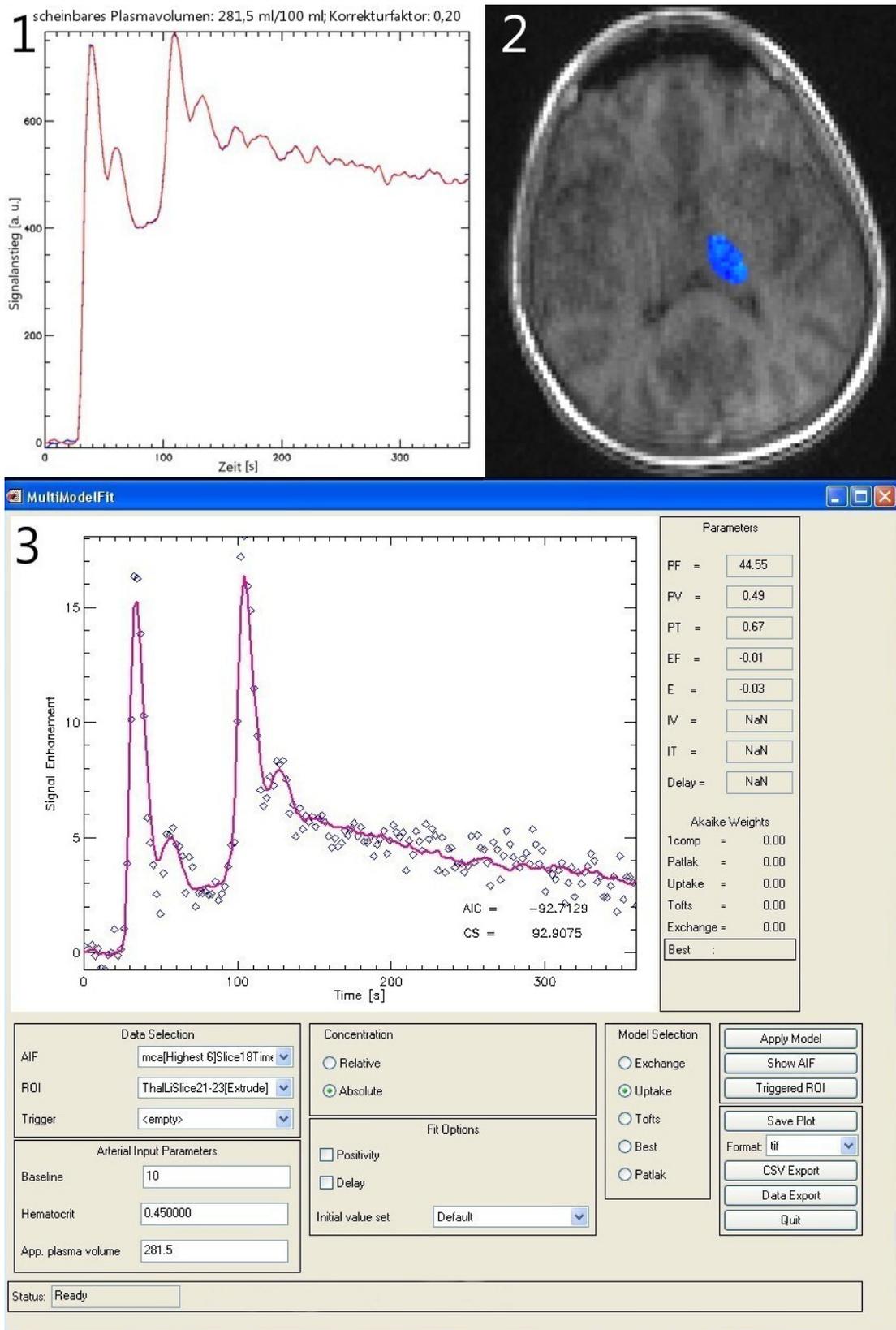


Abb. 26: (1) Partiale Volumenkorrektur, Faktor 0,20; (2) Eine Schicht der ROI im linken Thalamus; (3) Nach der partiellen Volumenkorrektur ergeben sich $PF = 44.55 \frac{ml}{100ml \min}$ und $PV = 0.49 \frac{ml}{100ml}$

Die Ergebnisse für CBF und CBV aller Studienteilnehmer wurden mit dem Programm R ([138]) statistisch ausgewertet. Die Werte beider Gruppen wurden mittels Wilcoxon-Test verglichen. Abb. 27 zeigt mehrere Boxplots, in welchen die Werte von CBF und von CBV beider Gruppen gegenübergestellt werden. Für die Regionen Thalamus links und rechts ergaben sich sowohl für CBV als auch für CBF die höchsten Werte. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der Thalamus hauptsächlich aus grauer Gehirnschubstanz besteht und diese mit 80 % der gesamten Gehirndurchblutung, die weiße Substanz hingegen mit nur 20% versorgt wird [139]. Die im Pons eingezeichneten Regionen zeigen Durchblutungswerte, die zwischen denen des Thalamus und denen der restlichen Regionen liegen. Im Pons befinden sich viele Kernregionen (Nuclei pontis), also graue Gehirnschubstanz, aber auch viele Nervenfasern (weiße Substanz) [18].

Die Werte für CBF waren in nur einer Region, nämlich im Splenium des Balkens signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$). Für CBV zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 10).

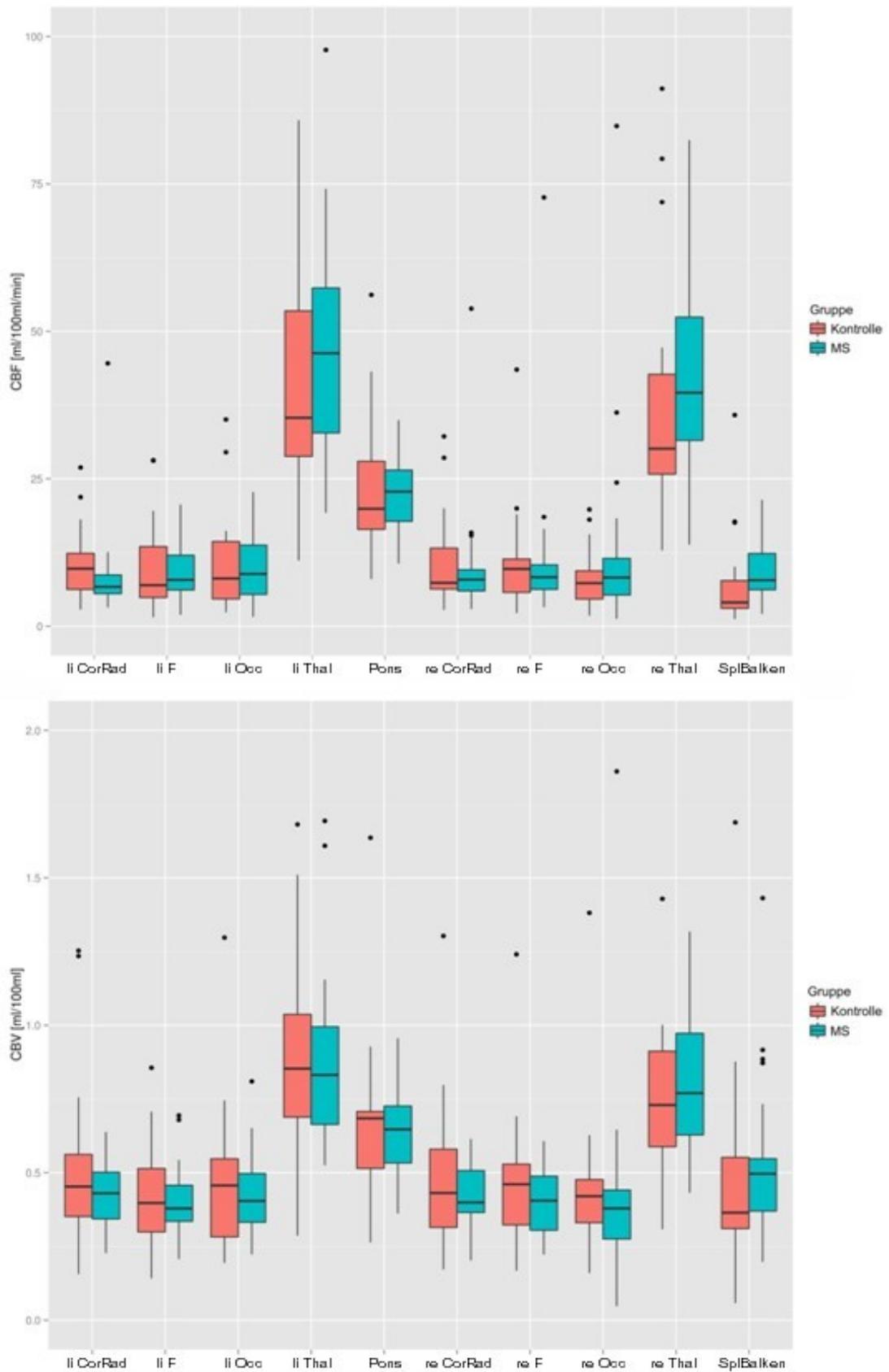


Abb. 27: CBF (oben) und CBV (unten) im Vergleich zwischen der Kontrollgruppe (rot) und den MS-Patienten (blau) für jede eingezeichnete Region

Tab. 10: Ergebnisse der statistischen Auswertung

Region	CBF			CBV		
	Mittelwert \pm SD		p-Wert	Mittelwert \pm SD		p-Wert
	in $\frac{\text{ml}}{100 \text{ ml} \cdot \text{min}}$			in $\frac{\text{ml}}{100 \text{ ml}}$		
MS	Kontrolle	MS	Kontrolle			
Rechts frontal	10,9 $\pm 12,5$	11,2 $\pm 9,7$	0,77	0,48 $\pm 0,43$	0,47 $\pm 0,25$	0,56
Links frontal	12,6 $\pm 18,9$	10,2 $\pm 8,2$	0,54	0,48 $\pm 0,45$	0,43 $\pm 0,19$	0,89
Rechts okzipital	12,3 $\pm 15,7$	8,2 $\pm 5,3$	0,44	0,43 $\pm 0,31$	0,45 $\pm 0,27$	0,67
Links okzipital	13,9 $\pm 21,3$	11,2 $\pm 9,1$	0,65	0,51 $\pm 0,48$	0,48 $\pm 0,26$	0,87
Splenium Balken	9,3 $\pm 5,1$	7,8 $\pm 8,8$	0,04	0,60 $\pm 0,49$	0,47 $\pm 0,37$	0,14
Corona radiata rechts	10,1 $\pm 9,0$	11,5 $\pm 8,5$	0,77	0,49 $\pm 0,37$	0,50 $\pm 0,27$	0,65
Corona radiata links	8,4 $\pm 7,3$	10,8 $\pm 6,8$	0,12	0,49 $\pm 0,37$	0,52 $\pm 0,31$	0,80
Pons	26,6 $\pm 24,0$	29,0 $\pm 23,9$	0,93	0,81 $\pm 0,71$	0,68 $\pm 0,31$	0,74
Thalamus rechts	52,0 $\pm 55,4$	57,4 $\pm 78,9$	0,32	1,01 $\pm 0,97$	0,83 $\pm 0,41$	0,48
Thalamus links	51,6 $\pm 31,7$	52,4 $\pm 44,1$	0,51	1,04 $\pm 0,91$	0,95 $\pm 0,48$	0,98

Da bei multiplem Testen eine hohe Wahrscheinlichkeit gegeben ist, dass zufällig ein signifikantes Ergebnis vorkommt, wurde eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Hierfür wurde der p-Wert durch die Anzahl der Tests geteilt [140]. Als neues Signifikanzniveau ergibt sich bei den 10 Tests ein p-Wert von 0,005. Somit zeigte sich für keine der Regionen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

5. Diskussion

5.1. Studiendesign und Auswahl der Patienten

Ziel der Studie war es, zu überprüfen, ob sich in der normal erscheinenden weißen Hirnsubstanz von MS-Patienten mit der DCE MRI eine Hypoperfusion nachweisen lässt. Dies wurde zuvor in Studien mit anderen Messmethoden wie der DSC MRI ([72, 76–78, 82, 141]), der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (single photon emission computed tomography, SPECT; [142]), der Positronen-Emissions-Tomographie (PET; [74]) und der arteriellen Spinmarkierung (Arterial Spin Labeling, ASL; [80, 81]) beschrieben. Zur Validierung der Messungen wurden die Perfusionsdaten der Patientengruppe mit denen einer Kontrollgruppe verglichen.

Als Kontrollgruppe wurden Patienten ausgewählt, bei welchen zum Ausschluss eines Vestibularisschwannoms eine MRT durchgeführt wurde. Diese Patienten hatten Symptome wie Hörminderung, Tinnitus und Schwindel. Laut Leitlinien wird bei solchen Symptomen in einzelnen Fällen als Zusatzuntersuchung die MRT empfohlen, da auch ein Vestibularisschwannom als Ursache in Betracht kommt [143–145]. Bei einem Großteil der Patienten sind Tinnitus, Schwindel und Hörstörung idiopathisch, es kann also keine Ursache dafür gefunden werden [145]. Die häufigsten Ursachen von Schwindel sind der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel und der phobische Schwankschwindel [143]. Der einseitige Hörsturz, der in 95 % der Fälle vorliegt, ist zu 90 % idiopathisch. Bei dem beidseitigen Hörsturz, der mit nur 4,9 % deutlich seltener ist, sind die häufigsten Ursachen Alkohol, Medikamente und Drogen. An zweiter Stelle folgen mit gleicher Häufigkeit autoimmune, vaskuläre und neoplastische Ursachen [146, 147]. In den meisten Fällen zeigen sich somit bei Patienten mit diesen Symptomen in der MR-tomographischen Untersuchung kein Vestibularisschwannom und auch keine andere Gehirnerkrankung. Für die Bildgebung des Felsenbeins ist zum sicheren Ausschluss eines Vestibularisschwannoms eine Kontrastmittelgabe erforderlich, die gleichzeitig auch für die DCE MRI notwendig ist. Durch die Wahl dieser Patientenpopulation als Kontrollgruppe wurde vermieden, gesunde Probanden dem Risiko einer Kontrastmittelgabe auszusetzen. Außerdem wurden keine zusätzlichen MRT-Termine benötigt, das Protokoll für die Perfusionsaufnahmen wurde in der laufenden Routine zu der Felsenbeinuntersuchung hinzugefügt, wodurch die Untersuchung nur ca. 10-15 Minuten länger dauerte.

Auch die Perfusionsdaten der MS-Patientengruppe wurden im Rahmen einer klinisch indizierten MRT-Untersuchung erhoben, wobei das klinische Basis-Protokoll um die

Perfusionsaufnahmen ergänzt wurde. Dadurch konnte eine zusätzliche MRT-Untersuchung vermieden werden.

Mit 17 Personen in der Kontrollgruppe und 29 MS-Patienten ist die Anzahl der Patienten vergleichbar mit anderen Perfusionsstudien [72, 76–78, 81, 82, 141]. Dennoch ist es möglich, dass die Stichprobe zu klein war, um mit der DCE MRI einen Unterschied in der Gehirnperfusion aufzuzeigen. Weitere Studien mit größeren Patienten- und Kontrollgruppen erscheinen sinnvoll, um die Anwendbarkeit dieser MRT-Methode zum Messen der Gehirnperfusion zu untersuchen.

5.2. MR-Bildgebung

Die Erhebung aller Daten erfolgte an einem 3-Tesla-MRT (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen). Die hohe Feldstärke ist notwendig, da sie das CNR verbessert [3]. Bei den schnellen Perfusionsaufnahmen gibt es viele Faktoren, die das CNR vermindern. Je niedriger es ist, desto unpräziser werden die Werte der Perfusionsparameter [8].

Bisher ist im Gehirn die DSC MRI für die Quantifizierung von CBF und CBV die Methode der Wahl. Ein Vorteil der DSC MRI ist, dass die durch einen Kontrastmittelbolus verstärkten Suszeptibilitätsartefakte, die das Gewebesignal vermindern, in T_2 - oder T_2^* -gewichteten Bildern gemessen werden. Die Effekte sind auf diesen Bildern sehr stark, dadurch sind die Signaländerungen auch bei einer vergleichsweise geringen Durchblutung, wie sie im Gehirn der Fall ist, durch ein hohes CNR gut messbar. Vor allem regionale Durchblutungsstörungen, z. B. beim Schlaganfall, können sehr sensitiv festgestellt werden, auch bei geringer Feldstärke [148]. Ein Nachteil ist, dass es bei dieser Methode schwierig ist, die Kontrastmittelkonzentration zu messen, da sich die Relaxivitäten des Kontrastmittels im Blut und im Gewebe unterscheiden. Damit ist die Quantifizierung von absoluten Werten ein Problem. Vor allem bei Patienten mit einer global verminderten Gehirnperfusion wäre eine absolute Quantifizierung wünschenswert [9].

Außerhalb des Gehirns wird meist die DCE MRI zur Quantifizierung von Perfusionsparametern angewandt (siehe Kap. 1.2). Im Gehirn wird die DCE MRI v. a. für Permeabilitätsmessungen genutzt. Die Messung von CBF und CBV mittels DCE MRI ist schwieriger, da das Blutvolumen im Gehirn sehr gering ist und die T_1 -Signaländerungen durch das intravasale Kontrastmittel sehr schwach sind. Das CNR ist dadurch deutlich schlechter als bei der DSC MRI. Durch die mittlerweile vorhandene Möglichkeit einer höheren Feldstärke und einer kürzeren Echozeit hat sich die Qualität der Bilder stark

verbessert, womit die Messung von CBF und CBV auch mittels DCE MRI durchführbar ist. Der Vorteil dieser Methode ist, dass die Quantifizierung von absoluten Werten möglich ist. Außerdem kann die DCE-MRI im Gegensatz zur DSC MRI auch problemlos bei Störungen der Blut-Hirn-Schranke angewandt werden [5, 6, 8, 10].

Für die dynamischen Aufnahmen wurde in unserer Studie eine dreidimensionale gespoilte Gradientenecho-Sequenz gewählt.

Mit 2D-Aufnahmen kann die hohe zeitliche Auflösung, die Voraussetzung für die Quantifizierung von CBF ist, leicht erreicht werden. Die Ortsauflösung ist dagegen jedoch schlecht, da nur eine geringe Anzahl an Schichten aufgenommen werden kann. Pathologien können daher leichter übersehen werden [6]. 3D-Aufnahmen haben eine geringere zeitliche Auflösung, sind aber mittlerweile durch parallele Bildgebung und andere Beschleunigungstechniken auch ausreichend schnell, um einen Kontrastmittelbolus im ersten Durchgang verfolgen zu können [134]. Außerdem besteht kein Schichtabstand, die Aufnahmen umfassen das gesamte Gehirn (siehe Abb. 13), somit können Bilder in alle Raumrichtungen rekonstruiert und alle Pathologien erfasst werden. Außerdem können dünnere Schichten und damit kleinere Voxel gemessen werden, bei einem besseren CNR als bei 2D-Aufnahmen [3].

Auch zur Verminderung des Inflow-Effekts können 3D-Sequenzen beitragen: Bei dem Inflow-Effekt kommt es auf T_1 -gewichteten Bildern ohne Kontrastmittel zu einem Signalanstieg von Arterien, in welchen nicht-angeregtes Blut und damit Spins, die noch keinen Gleichgewichtszustand erreicht haben, in die angeregten Schichten hineinfließen. Da die Kontrastmittelkonzentration direkt aus dem MRT-Signal berechnet wird, kommt es, wenn ein betroffener Abschnitt der Arterie ausgewählt wurde, zu einer Überschätzung der AIF und damit zu einer Unterschätzung der hämodynamischen Parameter [149]. Bei der 3D-Bildgebung kann die AIF so weit innerhalb des angeregten Volumens gemessen werden, dass die hineinfließenden Spins im Blut bereits einen Gleichgewichtszustand erreicht haben. Somit ist der Inflow-Effekt bei Arterien, die weiter in dem angeregten Volumen liegen, vernachlässigbar [6].

Ein weiterer Vorteil der Gradientenecho-Sequenz ist, dass im Gegensatz zur Spinecho-Sequenz der anfängliche 180° -Puls entfällt. Dadurch sind Gradientenecho-Sequenzen wesentlich schneller als Spinecho-Sequenzen [3].

In dieser Studie wurden zur Beschleunigung die parallele Bildgebung und die View-Sharing-Technik TWIST angewandt; hierdurch wurde eine zeitliche Auflösung von 2,1 Sekunden erreicht.

Bei der TWIST-Technik wird nur das Zentrum des k-Raums (p_A) bei jedem Bild komplett erhoben, während in der Peripherie nur jeweils unterschiedliche Anteile (p_B) pro Bild abgetastet werden („Undersampling“). Die fehlenden Anteile werden durch vorher oder nachher gemessene ersetzt (siehe auch Kap. 3.2). Durch „Undersampling“ ist die zeitliche Auflösung höher, als wenn jeder Punkt zu jedem Zeitpunkt gemessen wird, allerdings kann es zu Artefakten in der Bildrekonstruktion und damit zu Störungen der Konzentrations-Zeit-Kurven kommen. Je größer p_A und p_B gewählt werden, desto höher ist die Bildqualität und desto schlechter ist die zeitliche Auflösung. Auch hier muss ein Kompromiss eingegangen werden. Song et al. zeigten anhand von Simulationen, dass der Fehler der Konzentrations-Zeit-Kurven am geringsten ist, wenn p_A und p_B jeweils bei ca. 0,20 liegen [134]. Die Werte von $p_A=0,25$ und $p_B=0,22$ in dieser Studie liegen in etwa in diesem Bereich. Zudem konnte mit diesen Werten eine ausreichende Beschleunigung erreicht werden.

Die räumliche Auflösung war ausreichend für das Markieren der AIF und der Regionen in der grauen bzw. weißen Substanz. Die Perfusionsbilder wurden beim Einzeichnen der Regionen zusätzlich mit T_2 -gewichteten (bei der Kontrollgruppe) bzw. FLAIR-Aufnahmen (bei den MS-Patienten) verglichen, sodass dabei keine Pathologien miteinbezogen wurden.

Neben der TWIST-Technik wurde die parallele Bildgebung zur weiteren Beschleunigung angewandt. Die Vorteile der parallelen Bildgebung sind, dass sie mit anderen Beschleunigungsmethoden und mit allen Pulssequenzen kombiniert werden kann, ohne dabei den Bildkontrast zu ändern. Der Nachteil ist, dass sich dabei das SNR und damit auch das CNR verschlechtern [150]. Mit einem Beschleunigungsfaktor von 2 wurde in dieser Studie in Kombination mit der TWIST-Beschleunigung eine zeitliche Auflösung von 2,1 Sekunden erreicht, die zur Verfolgung eines Kontrastmittelbolus im Gehirn ausreichend ist. Es wurde darauf geachtet, das CNR so hoch wie möglich zu halten, sodass es für die Quantifizierung der Perfusionsparameter ausreicht. Das niedrige CNR ist trotzdem eine der größten Limitationen in dieser Studie und eine Erhöhung wäre von großem Nutzen, um präzisere Ergebnisse zu erhalten.

Für Perfusionsaufnahmen ist eine hohe zeitliche Auflösung Voraussetzung, damit die AIF und die Residuenfunktion korrekt gemessen werden können. Der erste Durchgang („First pass“) des Kontrastmittelbolus durch das beobachtete Gewebe von der zuführenden Arterie bis zur wegführenden Vene ist der Vorgang, der sich am schnellsten ändert [136]. Die Dauer dieser Boluspassage wird durch die mittlere Durchgangszeit (Mean transit time, MTT) beschrieben und liegt im Gehirn zwischen 3 und 5 Sekunden. Aus diesem Grund

wird im Allgemeinen eine zeitliche Auflösung von unter 2 Sekunden empfohlen [6, 11]. In einem Paper von Østergaard ([151]) wird sogar eine zeitliche Auflösung von unter 1,5 Sekunden angeraten. Durch eine Erhöhung der zeitlichen Auflösung kommt es aber zu einer Verschlechterung des SNR und des CNR [150]. Es muss ein Kompromiss gefunden werden zwischen einem ausreichenden CNR und einer zeitlichen Auflösung, die schnell genug zur Verfolgung des Kontrastmittelbolus ist.

Wie hoch die zeitliche Auflösung tatsächlich sein muss, ist nicht klar. Dass die Residuenfunktion nur korrekt erfasst werden kann, wenn die zeitliche Auflösung schneller als die MTT ist, ist nur eine theoretische Überlegung, klare Belege für diese Aussage fehlen [136]. Tatsächlich zeigte sich in einer Studie von Sourbron et al., dass eine Verminderung der zeitlichen Auflösung nicht die Genauigkeit der Ergebnisse, sondern nur die Präzision (Reproduzierbarkeit der Messung) vermindert. Für die zeitliche Auflösung scheint die MTT dementsprechend kein harter Grenzwert zu sein. Eine Erhöhung des CNR bringt dagegen deutlich präzisere Werte (siehe Abb. 28) [8]. Daher scheint es vorteilhaft zu sein, die zeitliche Auflösung etwas zu verringern, um das CNR zu erhöhen, ggf. in Kombination mit einer langsameren Kontrastmittelinjektion.

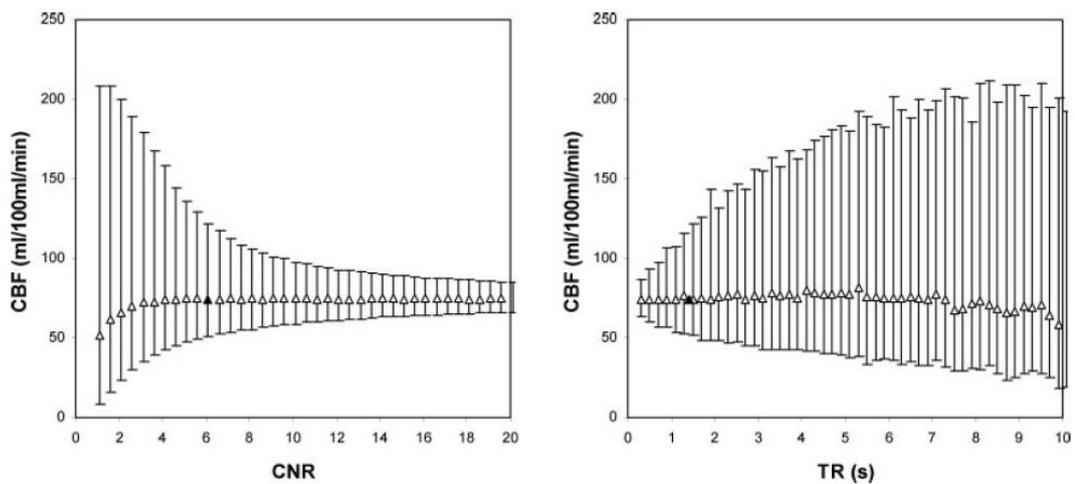


Abb. 28: Δ zeigt den Median der CBF-Werte. Die Fehlerbalken gehen von der 5. bis zur 95. Perzentile. Links: CBF wird durch Erhöhung des CNR deutlich präziser. Rechts: Durch Verminderung zeitlichen Auflösung (TR) werden die Werte unpräziser, aber nicht ungenauer [16]

Neben einer höheren Feldstärke ist eine weitere Möglichkeit zur Erhöhung des CNR die Vergrößerung der Voxel. Das CNR könnte dadurch deutlich verbessert werden und die Ergebnisse wären wesentlich genauer [8]. Die Voxelgröße darf aber wegen partialer Volumeneffekte nicht zu groß sein. Je größer der partielle Volumenfehler ist, desto ungenauer wird die partielle Volumenkorrektur [137]. Am besten wäre, in Bezug auf den partiellen Volumeneffekt, ein Voxel, das so klein ist, dass es vollständig in die Arterie passt,

die man für die AIF gewählt hat. Wenn dies nicht möglich ist, sollten die Voxel zumindest so klein sein, dass eines für die partielle Volumenkorrektur vollständig in eine große Vene wie den Sinus sagittalis passt. Die Voxelgröße war in dieser Studie nach oben hin beschränkt, damit der partielle Volumenfehler nicht zu groß wird, und wurde auf $1,7 \times 1,7 \times 3 \text{ mm}^3$ ($8,67 \text{ mm}^3$) festgesetzt. Im Vergleich zu anderen Studien ist dies sehr klein: Sourbron et al. haben zum Beispiel eine Voxelgröße von $12,3 \text{ mm}^3$, Larsson et al. von 62 mm^3 gewählt [8, 152]. In diesen beiden Studien wurde die AIF allerdings in der A. carotis interna gemessen, die einen größeren Lumendurchmesser als die A. cerebri media hat, eine partielle Volumenkorrektur wurde nur bei Sourbron et al. durchgeführt. Kleinere Voxel sind auch beim Einzeichnen der Regionen von Vorteil, da es auch hier bei zu großen Voxeln zu partiellen Volumeneffekten kommen kann. Die Perfusionsergebnisse der Regionen werden verfälscht, wenn z. B. bei einer Region der weißen Substanz Cortex, Gefäße oder Läsionen miteinbezogen werden.

Die Frequenzbandbreite wurde hoch gewählt, damit die Echozeit so kurz wie möglich ist. Durch eine kurze Echozeit werden Signalverluste durch Dephasierung und T_2^* -Effekte minimiert. Das SNR und damit das CNR werden allerdings durch Erhöhung der Frequenzbandbreite verschlechtert [153]. Wird die Bandbreite aber verringert und die Echozeit dabei erhöht, kommt es zur Veränderung der Bildgewichtung durch steigende T_2^* -Effekte und das Bild wird anfälliger für Artefakte durch Chemical Shift [154]. Chemical-Shift-Artefakte entstehen v. a. an Grenzflächen von fetthaltigen und wasserhaltigen Geweben, da die Protonen im Fett eine andere Resonanzfrequenz haben als die Protonen im Wasser. Das Signal der Protonen wird in Frequenzrichtung örtlich verschoben, sodass die Protonen an einer anderen Stelle abgebildet werden als sie tatsächlich sind. Vor allem an Grenzflächen, an welchen sich Wasser- und Fett-Protonen ggf. im gleichen Voxel befinden, entstehen damit Signalüberlappungen oder Signalauslöschungen [3].

Der Anregungswinkel wurde in unserer Studie auf 19° festgelegt. Bei sehr schnellen Repetitionszeiten kann es bei großen Anregungswinkeln im Verlauf zu einem Signalabfall (Sättigung) kommen, da die Zeit zwischen den Hochfrequenzimpulsen zu kurz für den Aufbau der kompletten Längsmagnetisierung ist. Durch die Wahl eines kleinen Anregungswinkels können sich nach jeder Anregung wieder genügend Spins relaxieren, sodass dann ausreichend Spins für eine neue Anregung vorhanden sind. Durch die Verkleinerung des Anregungswinkels wird zwar weniger Signal empfangen, die Sättigung wird aber vermindert und auf die Dauer einer ganzen Sequenz das CNR so insgesamt verbessert. Damit ist es möglich, TR sehr kurz zu wählen, um eine optimale T_1 -Gewichtung zu erhalten [3]. Bei einer TR von ca. 2 ms sollte der Anregungswinkel bei ca. 20° liegen, um bei der Signalintensität ein Optimum zu erreichen [153]. Der Anregungswinkel von 19°

passt somit gut zu der gewählten TR von 2,29 ms. Die Größe des Anregungswinkels wird außerdem durch die spezifische Absorptionsrate (Specific absorption rate, SAR) limitiert. Die SAR entspricht der Energieabsorption, also der Erwärmung eines Körpers. Die Energieabsorption steigt mit einer höheren Feldstärke, mit der Größe des Anregungswinkels und mit einer Verkürzung von TR an [3]. Damit der Schwellenwert trotz hoher Feldstärke und kurzer TR nicht überschritten wird, muss der Anregungswinkel klein gehalten werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Erhöhung des CNR wäre die Erhöhung der Kontrastmittelkonzentration. Wegen der erhöhten Gefahr von Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen und Niereninsuffizienz ist dies nicht beliebig möglich (Höchstdosis 0,3 mmol/kg Körpergewicht [153]). Zusätzlich kann es bei zu hohen Konzentrationen zu einer Sättigung des arteriellen Signals kommen. Dabei besteht zwischen dem MR-Signal und der Kontrastmittelkonzentration kein linearer Zusammenhang mehr, wodurch die AIF unterschätzt und die hämodynamischen Parameter überschätzt werden. In dieser Studie wurde eine Standarddosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht verabreicht. Das Kontrastmittel wurde als Doppelbolus gespritzt, um die Gefahr der Übersättigung zu minimieren und trotzdem das bessere CNR der vollen Dosis zu erreichen [6, 8, 10].

Das Kontrastmittel wurde mittels Perfusor automatisch injiziert. Damit ist eine schnellere, kontrollierte Injektion möglich und die Ergebnisse werden reproduzierbar [155].

5.3. Datenauswertung

Für die Quantifizierung von absoluten Werten sollte die genaue Menge an Kontrastmittel, die zu dem zu untersuchenden Gewebe fließt, die AIF, bestimmt werden. Es gibt andere Studien, welche keine oder eine bevölkerungsgemittelte AIF verwenden [156, 157]. Der Vorteil hierbei ist, dass die zeitliche Auflösung nicht ganz so hoch sein muss und dafür die räumliche Auflösung und das CNR verbessert werden können. Dazu kommt, dass die Messung der AIF technisch anspruchsvoll ist. Es gibt verschiedene, teilweise konkurrierende Anforderungen: Zum Beispiel geht eine Erhöhung der zeitlichen mit einer Verminderung der räumlichen Auflösung einher. Die räumliche Auflösung muss aber zugleich ausreichend sein, damit ein Voxel in das Lumen einer Arterie passt, ohne dass zu große partielle Volumeneffekte entstehen. Auch das CNR leidet unter einer höheren zeitlichen und auch unter einer höheren örtlichen Auflösung, für präzise Ergebnisse sollte es aber so hoch wie möglich sein [11, 12, 158]. Größere Voxel würden ein höheres CNR

bringen, aber sie würden auch die partialen Volumeneffekte vergrößern. Gegen eine bevölkerungsgemittelte AIF spricht, dass es dabei große interindividuelle Unterschiede gibt [159]. Die AIF hängt von der Nieren- und Herzfunktion, von der Kontrastmitteldosis, der Injektionsgeschwindigkeit und der Verteilung im Körper ab. Mit einer beim Patienten gemessenen AIF ergeben sich daher genauere, präzisere und damit reproduzierbare Ergebnisse [12, 159, 160].

Häufig wird die AIF bei Perfusionsmessungen des Gehirns in der A. carotis interna gemessen [8, 152, 161]. Sie hat von den Gehirnarterien den größten Lumendurchmesser, wodurch die partialen Volumeneffekte relativ gering sind. Da sie sich aber an der Schädelbasis befindet und damit an der Grenze vom angeregten Volumen, kommt es hier häufig zu Inflow-Effekten. Roberts et al. zeigten, dass es zu einer starken Überschätzung der AIF und damit zu einer Fehlberechnung der Kontrastmittelkonzentration kommt, wenn sie in einem Gefäßabschnitt mit Inflow-Effekt gemessen wird [149]. Ein weiterer Nachteil ist, dass der Weg von der A. carotis interna bis zu den Geweberegionen relativ weit ist. Dadurch kommt es zu einer Verzögerung und einer Verbreiterung (Dispersion) des Kontrastmittelbolus zwischen der gemessenen AIF und der Arterie, die das zu untersuchende Gewebe tatsächlich direkt versorgt [158]. Calamante et al. fanden anhand von Simulationen heraus, dass die Verzögerung und die Verbreiterung zu einer deutlichen Unterschätzung von CBF führen [155]. In dieser Studie wurde die A. cerebri media für die Messung der AIF gewählt. Sie ist näher am interessierenden Gewebe und die Inflow-Effekte sind, da sie sich weiter zentral im angeregten Volumen befindet, vernachlässigbar [149]. Der Nachteil ist, dass das Gefäßlumen kleiner und die partialen Volumeneffekte damit größer sind. Um den partialen Volumenfehler zu minimieren, wurden die Voxel in dieser Studie sehr klein gewählt. Außerdem wurden aus den Perfusionsdaten zum Zeitpunkt des ersten Kontrastmittelmaximums automatisch die sechs Voxel ermittelt, die den höchsten Wert der AUC und damit den größten Anteil im Gefäßlumen haben. Aus diesen sechs Voxeln wurde zur Bestimmung der AIF ein Durchschnitt gebildet. Zusätzlich wurde eine partielle Volumenkorrektur durchgeführt.

Da die Arterien im Gehirn klein sind und die räumliche Auflösung wegen des CNR und der zeitlichen Auflösung nicht beliebig hoch sein kann, lässt sich ein partialer Volumeneffekt nicht vermeiden. Um diesen Effekt zu korrigieren, wurde eine venöse Outputfunktion (VOF) im Sinus sagittalis superior gemessen. Der Sinus sagittalis ist ausreichend groß (bis zu 1 cm Durchmesser [162]), sodass ein Voxel ohne partielle Volumeneffekte im Lumen markiert und die AIF damit korrigiert werden kann. Hansen et al. empfehlen in ihrem Paper ([137]), bei Perfusionsmessungen eine partielle Volumenkorrektur durchzuführen, da sonst die hämodynamischen Parameter stark überschätzt werden. Durch die partielle

Volumenkorrektur können die Fehler deutlich reduziert werden. Sie wird aber umso ungenauer, je größer der Volumenfehler ist. Daher ist es wichtig, die Voxel zusätzlich ausreichend klein zu halten. Es gibt verschiedene Methoden zur Volumenkorrektur. Das Verwenden einer VOF ist eine einfach machbare und wirksame Methode [137].

Die Regionen wurden auf einem Mittelwertbild eingezeichnet, das aus allen Zeitpunkten vor der Kontrastmittelankunft berechnet wurde, da hier aufgrund eines höheren CNR Rinde und Mark gut unterschieden werden konnten. Sie wurden so groß wie möglich über drei Schichten eingetragen. Je mehr Pixel eine Region hat, desto höher ist das CNR, da von allen Signalen der einzelnen Pixel zu jedem Zeitpunkt ein Durchschnitt gebildet wird. Für die Untersuchungen der weißen Gehirnschicht wurden Regionen im Frontal- und Okzipitallappen, in der Corona radiata und im Splenium des Balkens markiert, für die Perfusionmessungen in der grauen Substanz eine Region im Thalamus. Zusätzlich wurden bei jedem Studienteilnehmer die hämodynamischen Parameter der Pons als eine Mischung zwischen weißer und grauer Substanz untersucht. Die Mittelwertbilder wurden beim Einzeichnen der Regionen bei der Patientengruppe mit einer FLAIR-Aufnahme verglichen, damit keine Läsionen übersehen und miteinbezogen wurden. Auf FLAIR-Sequenzen können auch Läsionen mit geringem Kontrastverhalten gut abgegrenzt werden [3]. Da bei den Probanden keine FLAIR-Bilder aufgenommen wurden, wurde hier eine T₂-gewichtete Sequenz zum Vergleich herangezogen, um keine Pathologien wie altersbedingte Veränderungen der weißen Substanz („age related white matter changes“) zu übersehen. Auch auf den T₂-gewichteten Bildern erscheinen Läsionen hell.

Zur Berechnung von Perfusionsparametern können modellfreie Methoden und Kompartiment-Modelle verwendet werden.

Bei der Anwendung von modellfreien Methoden werden keine Annahmen über das Gewebe, das untersucht werden soll, oder über die Residuenfunktion gemacht [6]. Damit sind sie allgemeiner anwendbar, erlauben aber wenige Rückschlüsse auf die interne Gewebestruktur. Außerdem sind modellfreien Methoden insbesondere bei schlechtem CNR relativ ungenau [8, 10]. Ein weiterer Nachteil ist, dass bei der Berechnung des Blutvolumens der Status der Blut-Hirn-Schranke bekannt sein muss. Bei einer intakten Blut-Hirn-Schranke kann nur das intravasale Blutvolumen berechnet werden, bei einer defekten Blut-Hirn-Schranke können das intravasale und das interstitielle Volumen nicht unterschieden werden [163].

Bei Verwendung von Kompartiment-Modellen muss der Status der Blut-Hirn-Schranke nicht bekannt sein, da Perfusion und Permeabilität getrennt voneinander bestimmt werden können [8, 163]. Außerdem können zusätzliche Parameter, wie die relativen

Volumenanteile zweier Kompartimente und der Austausch zwischen ihnen, charakterisiert durch das PS, bestimmt werden [6, 163]. Ein großer Vorteil gegenüber modellfreien Methoden ist, dass Kompartiment-Methoden weniger freie Parameter haben und damit bei schwachem CNR deutlich stabiler sind [8, 10]. Ein Problem ist, dass die Ergebnisse vom gewählten Modell abhängen können und dass es für ein Gewebe meist mehrere passende Modelle gibt [6].

Zur Erhöhung der Reliabilität der Ergebnisse, sollte eine Methode zur automatischen Modell-Auswahl angewandt werden. Eine gute Möglichkeit, das optimale Modell zu ermitteln, bietet das Akaike Informationskriterium (Akaike information criterion, AIC) [164]. Eine gängige Regel ist, dass das einfachste Modell, das auf die entsprechenden Daten passt, ausgewählt werden sollte [163]. Da komplexere Modelle mit mehreren Parametern immer besser passen würden als Modelle mit weniger Parametern, vergleicht das AIC gegebene Modelle und berücksichtigt die Anzahl der Parameter strafend [10]. Anhand des AIC wurde für diese Studie für alle Regionen das Zwei-Kompartiment-Uptake-Modell ausgewählt.

Eine Annahme des Uptake-Modells ist, dass die interstitielle Konzentration von Kontrastmittel niedrig bleibt. Da im Gehirn bei intakter Blut-Hirn-Schranke das PS gering ist, trifft diese Annahme in diesen Regionen zu [10, 11]. Ein Defekt der Blut-Hirn-Schranke war weder im Gehirn der Kontrollgruppe noch in der gesund-erscheinenden Gehirnsubstanz der MS-Patienten zu erwarten. Trotzdem wurde bei der Auswertung der einzelnen Regionen stets auf das PS geachtet, welches bei einem Defekt der Blut-Hirn-Schranke deutlich größer als Null gewesen wäre. Es ging bei allen Patienten gegen Null (Kontrollgruppe: *Mittelwert* = $-0,003 \pm 0,025$; Patienten: *Mittelwert* = $-0,002 \pm 0,016$), wodurch eine Extravasation von Kontrastmittel ausgeschlossen werden konnte.

5.4. Interpretation der Ergebnisse

Nach der ersten Auswertung zeigten sich Unterschiede in der Verteilung der Faktoren zur partialen Volumenkorrektur. Eine mögliche Ursache ist, dass auch der Voxel im Sinus sagittalis superior selbst von einem partialen Volumenfehler betroffen und dieser in beiden Gruppen unterschiedlich stark war. Durch die daraufhin stärker standardisierte Auswertung war die Verteilung der Faktoren gleichmäßiger und die Mittelwerte der beiden Studiengruppen in etwa gleich (Patientengruppe: *Korrekturfaktor* = $0,18 \pm 0,13$; Kontrollgruppe: *Korrekturfaktor* = $0,16 \pm 0,04$). Dadurch ist zwar ein partialer Volumenfehler des Voxels im Sinus sagittalis weiterhin möglich, dieser wäre aber in

beiden Gruppen gleichmäßig verteilt. Da die AIF bei einer unzureichenden Korrektur des partialen Volumenfehlers unterschätzt werden würde, wären in diesem Fall die Perfusionsergebnisse zwar zu hoch, ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen wäre aber trotzdem sichtbar. Im Vergleich mit der Literatur sind die Ergebnisse dieser Studie niedriger (s. u.), weshalb ein partialer Volumenfehler sehr unwahrscheinlich ist.

Die einzelnen Regionen wurden bei jedem Patienten so groß wie möglich eingezeichnet. Ein Vergleich der Pixelanzahl zeigt, dass die Regionen in der Kontrollgruppe deutlich größer als die der Patientengruppe sind (Kontrollgruppe: Mittelwert = 171; Patientengruppe: Mittelwert = 132). Der Grund hierfür ist, dass es bei den MS-Patienten aufgrund der Läsionen nicht so viel Platz wie bei den Probanden für die Regionen gab, die ja ausschließlich gesunde Gehirnsubstanz und keine Pathologien beinhalten sollten. Bei kleineren Regionen ist das CNR schlechter, weshalb man unpräzisere Ergebnisse erwarten würde. Die größeren Standardabweichungen der Ergebnisse der Patientengruppe bestätigen dies. Die Genauigkeit der Perfusionsparameter ist dadurch aber nicht eingeschränkt, weshalb Unterschiede zwischen den beiden Gruppen trotzdem sichtbar wären.

Bei der Kontrollgruppe ergaben sich für den CBF der weißen Substanz ein Mittelwert von $10,1 \pm 8,1 \frac{ml}{100ml \ min}$, für den der Pons $29,0 \pm 23,9 \frac{ml}{100ml \ min}$ und für den der grauen Substanz $55,1 \pm 61,5 \frac{ml}{100ml \ min}$. Im Vergleich zu anderen Studien sind die Ergebnisse der weißen Substanz etwas niedriger, während die Werte der grauen Substanz in einer ähnlichen Größenordnung liegen. Rostrup et al. untersuchten die Gehirnperfusion von elf gesunden Probanden mittels PET. CBF der weißen Substanz lag bei $18,9 \pm 5,9 \frac{ml}{100ml \ min}$ und der der grauen Substanz bei $61,6 \pm 19,4 \frac{ml}{100ml \ min}$ [20]. Ito et al. mittelten die Ergebnisse von elf Studien, die mittels PET die Gehirnperfusion von insgesamt 70 gesunden Probanden gemessen hatten. Sie ermittelten für die graue Substanz einen CBF von $44,4 \pm 6,5 \frac{ml}{100ml \ min}$ [23]. Leenders et al. maßen bei 34 gesunden Probanden in der weißen Substanz einen CBF von $22,9 \pm 4,9 \frac{ml}{100ml \ min}$ und in der grauen Substanz von $43,9 \pm 9,3 \frac{ml}{100ml \ min}$ [22].

Die Werte für das CBV der Kontrollgruppe lagen bei $0,47 \pm 0,27 \frac{ml}{100ml}$ für die weiße Substanz, bei $0,68 \pm 0,31 \frac{ml}{100ml}$ für die Pons und bei $0,89 \pm 0,45 \frac{ml}{100ml}$ für die graue Substanz. Diese Werte sind deutlich niedriger als die PET-Werte in der Literatur. Rostrup et al. maßen $2,1 \pm 0,5 \frac{ml}{100ml}$ für die weiße Substanz und $4,9 \pm 0,8 \frac{ml}{100ml}$ für die graue Substanz [20]. Ito et al. ermittelten einen Wert von $3,8 \pm 0,7 \frac{ml}{100ml}$ für die graue

Substanz [23]. Das CBV bei der Studie von Leenders et al. lag bei $2,7 \pm 0,6 \frac{ml}{100ml}$ für die weiße Substanz und bei $4,8 \pm 1,5 \frac{ml}{100ml}$ für die graue Substanz [22].

Eine mögliche Erklärung für die höheren PET-Werte ist, dass das Einzeichnen der Regionen durch die limitierte Ortsauflösung in diesen Studien schwieriger ist. Durch Miteinbeziehen von Gefäßen kann es zu partialen Volumeneffekten kommen. Bei der Auswahl der Regionen in dieser Studie wurden partielle Volumeneffekte durch den Vergleich der Perfusionsbilder mit hoch-aufgelösten MRT-Bildern verringert, was die Ursache für die niedrigeren Perfusionswerte sein könnte.

Es gibt bisher wenige Studien, die die physiologische Gehirnperfusion anhand von DCE MRI gemessen haben: der CBF der weißen Substanz lag bei Larsson et al. bei $30,6 \pm 7,6 \frac{ml}{100ml \ min}$ und der CBF der grauen Substanz bei $71,7 \pm 16,4 \frac{ml}{100ml \ min}$. Das CBV war $3,9 \pm 1,1 \frac{ml}{100ml}$ in der weißen Substanz und $6,4 \pm 1,8 \frac{ml}{100ml}$ in der grauen Substanz [161]. Singh et al. maßen für den CBF der weißen Substanz $36,5 \pm 14,8 \frac{ml}{100ml \ min}$ und für den CBF der grauen Substanz $65,9 \pm 23,8 \frac{ml}{100ml \ min}$. Für das CBV ergaben sich $2,6 \pm 1,1 \frac{ml}{100ml}$ für die weiße Substanz und $6,9 \pm 1,7 \frac{ml}{100ml}$ für die graue Substanz [165].

Auch im Vergleich mit den DCE-Werten der Literatur sind die Ergebnisse dieser Studie deutlich niedriger. Die DCE-Werte der anderen beiden Studien sind sogar noch höher als die Ergebnisse der PET-Studien. Ein Grund für die hohen Werte könnte sein, dass in den beiden DCE-Studien keine partielle Volumenkorrektur der AIF durchgeführt wurde. Bei einem partialen Volumeneffekt kommt es durch eine Unterschätzung der AIF folglich zu einer Überschätzung der Perfusionsparameter [137]. Da aber bei der DCE MRI die Parameter durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden, wie zeitliche und räumliche Auflösung, Kontrastmittelinjektion, Messung der AIF und tracer-kinetischem Modell, lassen sich die Werte unterschiedlicher Studien schwer vergleichen [11, 160].

Eine andere Ursache für die niedrigeren Werte in dieser Studie könnte sein, dass die Kontrollgruppe nicht aus gesunden Probanden bestand. Zwar sind strukturelle Gehirnerkrankungen ausgeschlossen worden, dennoch waren die Probanden nicht gesund und könnten auch ohne eine strukturelle Erkrankung eine veränderte Gehirnperfusion haben. So zeigte sich in einer Studie von Mahmoudian et al., dass Tinnitus-Patienten in verschiedenen Bereichen des Gehirns im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine veränderte Perfusion haben [166]. Auch über weitere mögliche Erkrankungen der Kontrollgruppe waren in dieser Studie keine Informationen vorhanden. Zum Beispiel treten bei Tinnitus-Patienten gehäuft Depressionen als Komorbidität auf [167–169]. Eine verminderte Gehirnperfusion bei depressiven Patienten wurde in

mehreren Studien nachgewiesen [170–172]. Dazu kommt, dass nicht bekannt ist, ob die Probanden zum Zeitpunkt der Bildgebung Medikamente einnahmen, die möglicherweise auch die Gehirnperfusion verändern hätten können. Auch der sogenannte Wasseraustausch (engl. water exchange) kann zu niedrigeren Perfusionsergebnissen führen (siehe Kapitel 5.5).

Bei den Perfusionsmessungen der MS-Patientengruppe ergaben sich für den CBF $11,1 \pm 12,8 \frac{\text{ml}}{100\text{ml min}}$ für die weiße Substanz, $26,6 \pm 24,0 \frac{\text{ml}}{100\text{ml min}}$ für die Pons und $51,8 \pm 43,5 \frac{\text{ml}}{100\text{ml min}}$ für die graue Substanz. Die Werte des CBV lagen bei den MS-Patienten in der weißen Substanz bei $0,50 \pm 0,41 \frac{\text{ml}}{100\text{ml}}$, in der Pons bei $0,81 \pm 0,71 \frac{\text{ml}}{100\text{ml}}$ und in der grauen Substanz bei $1,03 \pm 0,94 \frac{\text{ml}}{100\text{ml}}$.

Es gibt mehrere Studien, die anhand der DSC MRI die Perfusion von MS-Patienten gemessen haben. Für den CBF der gesund-erscheinenden weißen Gehirns substanz gibt es Studien mit deutlich höheren Ergebnissen (CBF um $30 \frac{\text{ml}}{100\text{ml min}}$) [77, 78, 141], aber auch Studien mit Werten in der gleichen Größenordnung (CBF um $16 \frac{\text{ml}}{100\text{ml min}}$) [72, 76]. Der CBF der grauen Substanz ist ebenfalls mit den Werten dieser Studie vergleichbar (ca. $60 \frac{\text{ml}}{100\text{ml min}}$) [78, 141]. Die Werte für das CBV sind sowohl für die graue als auch für die weiße Substanz in der Literatur höher als in dieser Studie (weiße Substanz ca. $2 \frac{\text{ml}}{100\text{ml}}$, graue Substanz ca. $4 \frac{\text{ml}}{100\text{ml}}$) [72, 76–78, 141]. Die beiden verschiedenen MRT-Methoden lassen sich jedoch nur eingeschränkt vergleichen.

Anhand der DCE MRI wurde die Perfusion der gesund-erscheinenden weißen Substanz von MS-Patienten bisher selten bestimmt. Ingrisich et al. ermittelten für den CBF $15,8 \pm 6,7 \frac{\text{ml}}{100\text{ml min}}$ und für das CBV $0,76 \pm 0,19 \frac{\text{ml}}{100\text{ml}}$ [10]. Die Ergebnisse in dieser Arbeit sind tendenziell etwas niedriger, liegen aber in der gleichen Größenordnung.

Da sowohl die Ergebnisse der Kontrollgruppe als auch die der Patientengruppe niedriger sind als die Vergleichswerte der Literatur, kann ein systematischer Fehler nicht ausgeschlossen werden.

Es konnte bei MS-Patienten bereits durch verschiedene Methoden eine verminderte zerebrale Perfusion im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen werden [76–81]. In dieser Studie war es das Ziel, die verminderte Perfusion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mittels DCE MRI aufzuzeigen.

Für die statistische Auswertung wurde der ungepaarte Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (Mann-Whitney-U-Test) verwendet, da vorher kein Test zur Überprüfung der Normalverteilung der Gruppen durchgeführt worden war. Bei dem Wilcoxon-Mann-

Whitney-Test gibt es, im Gegensatz zum t-Test, keine Voraussetzungen für die Verteilung der Stichproben [173].

Es wurden 10 verschiedene Gehirnregionen verglichen. Beim CBF zeigte sich in keiner der Regionen ein Unterschied, beim CBV nur im Splenium des Balkens. Allerdings war hier – entgegen der Erwartungen – das CBV der Kontrollgruppe geringer als das der Patientengruppe. Das Splenium war im Schnitt die kleinste Region und hatte damit das geringste CNR. Da es außerdem sehr wahrscheinlich ist, dass bei multiplen Testen zufällig ein statistisch signifikantes Ergebnis herauskommt, wurde eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt [140]. Das Signifikanzniveau wurde hierdurch auf 0,005 vermindert, daraufhin war in keiner der Regionen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorhanden.

Im Vergleich zu anderen Studien waren die Perfusionsergebnisse der Kontrollgruppe deutlich niedriger, daher ist es möglich, dass durch die Auswahl einer vollständig gesunden Kontrollgruppe ein Unterschied zu den MS-Patienten hätte nachgewiesen werden können. Ein weiterer Grund für den fehlenden Unterschied könnte ein zu starkes Rauschen der Perfusionsbilder sein, was sich auch an der starken Streuung der Werte zeigt. In der Studie von Sourbron et al. zeigt sich bei einem schlechten CNR eine starke Überlappung der Perfusionsergebnisse der grauen und weißen Gehirnsubstanz [8]. Wird das CNR erhöht, verbessert sich die Präzession der Messungen und die Werte werden klarer getrennt. Ein höheres CNR ist notwendig, gerade wenn feine Unterschiede aufgezeigt werden sollen.

5.5. Limitationen der Arbeit

Es gibt Limitationen der Arbeit, die bei Betrachtung der Ergebnisse zu beachten sind.

Da das ursprüngliche Ziel dieser Studie war, die Anwendbarkeit der DCE MRI in gesundem Gehirngewebe nachzuweisen, wurden für die Kontrollgruppe nur einzelne Ein- und Ausschlusskriterien festgesetzt. Es wurden Patienten ausgewählt, die sich zum Ausschluss eines Vestibularisschwannoms in der Radiologie vorstellten. Bei der MR-Untersuchung ist in diesem Fall ohnehin eine Kontrastmittelgabe erforderlich und zumeist finden sich keine Auffälligkeiten auf den MR-tomographischen Bildern. Somit wurden keine gesunden, freiwilligen Probanden dem Risiko einer Kontrastmittelgabe ausgesetzt. Ausschlusskriterien waren eine strukturelle Gehirnerkrankung und andere nicht altersgerechte Veränderungen des Gehirns. Wie sich an den Ergebnissen dieser Studie zeigt, scheint diese Patientengruppe jedoch nicht dazu geeignet zu sein, um als

Kontrollgruppe die niedrigere Gehirnperfusion von MS-Patienten aufzuzeigen. Möglicherweise haben Patienten mit Tinnitus oder Hörsturz ebenfalls eine veränderte zerebrale Perfusion und können damit nicht als normwertiges Kollektiv zum Vergleich herangezogen werden [166]. Als weitere Limitation dieser Studie kommt dazu, dass in Hinblick auf andere Erkrankungen und Medikamenteneinnahmen nur limitierte Informationen über die Probanden der Kontrollgruppe vorlagen. Auch diese Faktoren können die zerebrale Perfusion beeinflussen und durch die Heterogenität zu einer großen Streuung der Ergebnisse führen [171, 172]. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die DCE MRI zur Messung von Perfusionsparametern in einem Gehirngewebe ohne Defekt der Blut-Hirn-Schranke anwendbar ist. Um die verminderte Perfusion von MS-Patienten nachzuweisen, sollten in zukünftigen Studien zum Vergleich die hämodynamischen Parameter von gesunden Probanden erhoben werden.

Auch wurden die beiden Vergleichsgruppen nicht vollständig in der Altersstruktur aneinander angeglichen. Das mittlere Alter der Kontrollgruppe lag bei 48,3 Jahren, das der Patientengruppe bei 37,7. Mit zunehmendem Alter vermindert sich die zerebrale Perfusion, weshalb eine unterschiedliche Altersverteilung die Ergebnisse des statistischen Vergleichs verfälschen kann [22, 174].

Bei der Betrachtung der Ergebnisse zeigt sich eine große Streuung von CBF und CBV, v. a. der Patientengruppe. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass sich die Patienten in vielen Kriterien, die möglicherweise die zerebrale Perfusion beeinflussen, unterschieden: Die Gruppe umfasste Patienten mit RR-MS, SP-MS und auch Patienten mit RIS. In Bezug auf das RIS gibt es Diskussionen, ob es wirklich ein vorklinisches Stadium der MS ist oder nur eine unbedeutende radiologische Auffälligkeit [175]. Es gibt aber viele Hinweise, die für ein vorklinisches Stadium der MS sprechen. So zeigt sich in Studien, dass die radiologischen Veränderungen von zwei Drittel der RIS-Fälle fortschreiten und dass ein Drittel innerhalb von 5 Jahren neurologische Symptome entwickelt [131, 176]. Auch zeigen viele der Patienten in Tests eine kognitive Beeinträchtigung, wie sie auch häufig bei MS-Patienten vorkommt [177, 178]. Dennoch ist unklar, ob bei dieser Form der Erkrankung eine Hypoperfusion der gesund-erscheinenden weißen Gehirns substanz vorhanden ist. Zusätzlich unterschieden sich die Patienten stark hinsichtlich der Medikation, der Schubfrequenz und des Schweregrads der Erkrankung (EDSS). Adhya et al. zeigten, dass der EDSS negativ mit der zerebralen Perfusion korreliert [77]. Auch über weitere Erkrankungen der Patienten waren keine Informationen vorhanden. Die Heterogenität der Gruppe bedingt möglicherweise in Kombination mit dem schlechten CNR (s. u.) die große Streuung der Ergebnisse, wodurch womöglich ein geringer

Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sofern er vorhanden war, nicht aufgezeigt werden konnte.

Auch der Wasseraustausch (engl. water exchange) kann zu Fehlern der Perfusionswerte führen und ist in dieser Studie möglicherweise eine Ursache für die im Vergleich zur Literatur niedrigeren Ergebnisse. Bei der Kontrastmittelunterstützten MRT wird die Kontrastmittelkonzentration anhand der Relaxation der Wassermoleküle im Gewebe gemessen. Diese können aber zwischen den unterschiedlichen Kompartimenten, wie dem intravasalen und dem interstitiellen Kompartiment, hin und her diffundieren und damit die Messung verfälschen. Vor allem in Geweben, in denen die Diffusion der Wassermoleküle langsam abläuft, wie im gesunden Gehirngewebe, und in denen der Unterschied zwischen den Relaxationszeiten zweier benachbarter Kompartimente groß ist, wie zwischen einem Kontrastmittelhaltigen Gefäß und einem gering kontrastierten Gewebe, kann es zu einer Unterschätzung der Perfusionsparameter kommen [12, 179]. In Studien zeigte sich aber, dass der Einfluss des Wasseraustausches auf die Perfusionsergebnisse nicht allzu groß ist, wenn bestimmte MR-Sequenzen und nicht mehr als die Kontrastmittelstandarddosis verwendet werden [180, 181]. Daher wurden in dieser Studie TR sehr kurz, der Anregungswinkel so groß wie möglich und eine gespoilte Gradientenechosequenz gewählt, um die Anfälligkeit der Messung gegenüber dem Wasseraustausch zu vermindern [182]. Dennoch kann der Effekt nicht ausgeschlossen werden und ist womöglich eine Erklärung für die im Vergleich zur Literatur niedrigeren Ergebnisse in dieser Studie. Bei einem langsam ablaufenden Wasseraustausch verläuft die longitudinale Relaxation nicht monoexponentiell, sondern multiexponentiell und das Signalmodell muss entsprechend angepasst werden [183].

Bei Betrachtung der Ergebnisse ist zu beachten, dass eine globale AIF für alle Regionen verwendet wurde. Durch Verzögerung und Dispersion unterscheidet sich die Kontrastmittelkonzentration der gemessenen von der Konzentration der echten AIF, wodurch die Parameter folglich unterschätzt werden [155]. Um die Effekte der Verzögerung und Dispersion zu minimieren, wurde in dieser Studie die A. cerebri media zur Messung der AIF gewählt. Sie ist näher an den Regionen als die A. carotis interna, die in vielen anderen Studien für die Messung verwendet wird [152, 161]. Je näher die Arterie am zu untersuchenden Gewebe ist, desto kleiner wird ihr Lumen, bis die AIF aufgrund von zu großen partialen Volumeneffekten nicht mehr ausreichend korrigiert werden kann. Daher muss ein Kompromiss zwischen der Dispersion und dem partialen Volumeneffekt eingegangen werden.

Durch den partialen Volumenfehler kann die AIF unterschätzt und die hämodynamischen Parameter damit stark überschätzt werden. Auch in größeren Gefäßen, wie der A. carotis interna, kann ein partialer Volumeneffekt nicht ausgeschlossen werden, weshalb immer eine partielle Volumenkorrektur durchgeführt werden sollte [137]. In dieser Studie wurde die AIF zur Minimierung der Dispersion, der Verzögerung und des Inflow-Effekts in der A. cerebri media anstelle der A. carotis interna gemessen. Die Voxel wurden sehr klein gewählt ($8,67 \text{ mm}^3$), um den partialen Volumenfehler gering zu halten. Zusätzlich wurde eine partielle Volumenkorrektur anhand einer VOF durchgeführt, was eine effektive und einfache Methode zur Minimierung des Fehlers ist [137]. Da die Ergebnisse dieser Arbeit im Vergleich zu Literaturwerten niedrig sind und die Werte durch einen partialen Volumenfehler überschätzt werden würden, ist es unwahrscheinlich, dass dieser unzureichend korrigiert wurde.

Da sich das Kontrastmittel nur im Blutplasma und nicht im ganzen Blut verteilt, ist für die Berechnung der hämodynamischen Parameter der Hämatokrit sehr wichtig und spielt bei mehreren Schritten der Berechnung eine Rolle. In dieser Studie wurde, wie in vielen anderen Studien, der Hämatokrit nicht gemessen, sondern bei jedem Studienteilnehmer ein Wert von 0,45 angenommen. Dazu kommt, dass sich der Hämatokrit der großen Gefäße (wie der einer peripheren Vene) von dem Hämatokrit der kleineren Gefäße unterscheidet. Durch ein anderes Flussprofil ist der Hämatokrit in Gefäßen mit kleinem Durchmesser geringer. Lammertsma et al. ermittelten mittels PET bei dem Verhältnis des mittleren Hämatokrits des Gehirns zu dem Hämatokrit der großen Gefäße einen Wert von 0,69 [184]. Todd et al. maßen bei Ratten ein Verhältnis von 0,83 [185]. Bei der Berechnung der hämodynamischen Parameter anhand des PF bzw. PV ($CBF \text{ bzw. } CBV = \frac{PF \text{ bzw. } PV}{(1-\text{Hämatokrit})}$) würden sich mit dem für die kleinen Gefäße korrigierten und damit niedrigeren Hämatokrit niedrigere Ergebnisse ergeben. Da der Hämatokrit aber für beide Gruppen gleich festgelegt worden ist, wäre ein Unterschied der Perfusionsparameter trotzdem sichtbar.

Eine weitere Limitation ist, dass die arterielle Kontrastmittelkonzentration direkt aus der Signalintensität berechnet wurde. Die Annahme besteht darin, dass zwischen der Relaxationsrate ($R_1 = \frac{1}{T_1}$) und der Konzentration des Kontrastmittels Gadobutrol weitgehend ein linearer Zusammenhang besteht. In einem Bereich von 0 bis 5 mM, wie er bei der DCE MRI auftritt, trifft dies auch zu. Bei höheren Konzentrationen kann es aber zu einer Übersättigung der Arterie kommen, wobei das Signal dann nicht mehr proportional zur Konzentration ansteigt und die AIF folglich unterschätzt wird [11, 13, 14]. Um eine zu hohe Kontrastmittelkonzentration des ersten Bolus zu verhindern, wurde die volle Dosis

halbiert und auf zweimal im Abstand von 60 Sekunden gespritzt. Bei dem Verlauf der AIF zeigt sich ein weiterer Anstieg des zweiten Peaks (Abb. 29), weshalb eine Übersättigung der Arterie durch den ersten Bolus unwahrscheinlich ist. Dazu kommt, dass die Perfusionswerte dieser Studie im Vergleich eher niedrig sind. Bei einer Übersättigung der Arterie würden die AIF unterschätzt und die Perfusionsparameter überschätzt werden. Durch den Doppelbolus ist das CNR genauso hoch wie bei der einmaligen Gabe der vollen Dosis, die Sättigung der Arterie und die damit einhergehende Überschätzung der Perfusionsparameter wird aber verhindert [6, 8].

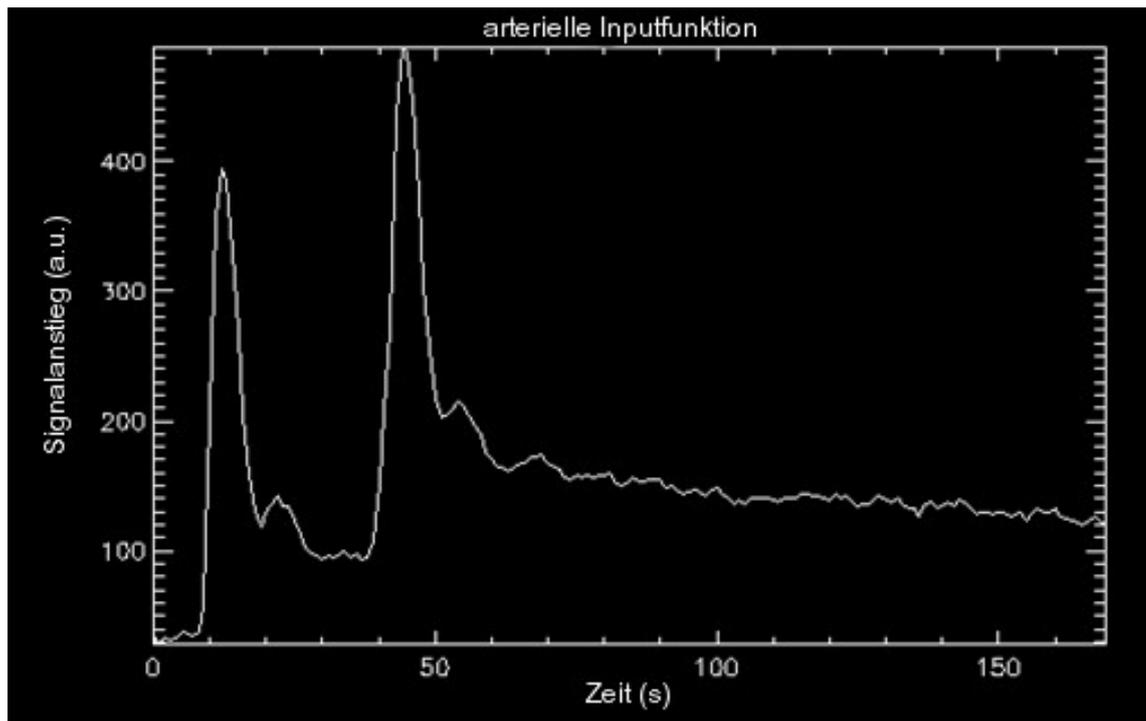


Abb. 29: Das zweite Maximum ist höher als das erste, als Hinweis, dass die Arterie nicht mit Kontrastmittel übersättigt ist

Bei Betrachtung der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Regionen in schlecht aufgelöste Perfusionsbilder eingezeichnet werden mussten. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass beim Einzeichnen Geweberegionen mit gestörter Perfusion, wie Läsionen, übersehen wurden und damit ein Teil der eingezeichneten Region sind. Ziel der Studie war es, die Durchblutung von Gehirngewebe, das frei von Pathologien ist, zu messen. Durch das Erstellen eines Mittelwertbildes wurde das CNR erhöht. Außerdem wurde beim Einzeichnen jede Schicht der Perfusionsbilder mit der entsprechenden Schicht eines FLAIR- (bei den MS-Patienten) bzw. eines T₂-Bildes (bei der Kontrollgruppe) verglichen, um keine Läsionen zu übersehen. Zusätzlich wurde auf das PS geachtet, das bei allen Regionen gegen null ging. Bei einem Defekt der Blut-Hirn-Schranke wäre es deutlich größer. Daher ist es unwahrscheinlich, dass in die eingezeichneten Regionen dieser Studie Pathologien miteingeschlossen wurden.

Eine der größten Limitationen dieser Studie ist das niedrige CNR der dynamischen Bilder. Die T_1 -gewichteten Signaländerungen sind im Vergleich zum Rauschen im Gehirn bei intakter Blut-Hirn-Schranke wegen des geringen Blutvolumens und der damit kleinen Menge an intravasalem Kontrastmittel nicht sehr stark [5]. Einflussfaktoren auf das SNR und das CNR sind u. a. die zeitliche Auflösung, die Voxelgröße, die Feldstärke und der Anregungswinkel [3]. Für Perfusionsmessungen wird eine sehr hohe zeitliche Auflösung empfohlen, da die zu erfassenden Vorgänge teilweise sehr schnell ablaufen. So sollte für ein korrektes Ergebnis der Perfusionsparameter die zeitliche Auflösung schneller als der schnellste Vorgang, nämlich der erste Durchgang des Kontrastmittelbolus, sein, der im Gehirn ca. 3 bis 5 Sekunden dauert (siehe auch 5.2) [6, 11, 151]. Durch Beschleunigungstechniken wurde in dieser Studie eine zeitliche Auflösung von 2,1 Sekunden erreicht. Unter einer hohen zeitlichen Auflösung ist aber das CNR gering. Durch Vergrößerung der Voxel kann ein höheres CNR erreicht werden. Durch große Voxel vermindert sich aber die räumliche Auflösung und partielle Volumeneffekte nehmen zu. Die Größe der Voxel war in dieser Studie nach oben hin begrenzt, damit eine korrekte AIF ohne zu große partielle Volumeneffekte gemessen werden konnte. Zur Verbesserung des CNR wurden eine hohe Feldstärke von 3 Tesla und ein kleiner Anregungswinkel von 19° gewählt. Durch einen kleinen Anregungswinkel können bei schnellen Sequenzen die Sättigung und ein damit zusammenhängender Signalabfall vermindert werden [3]. Für ein größtmögliches CNR jeder einzelnen Region wurden diese jeweils so groß wie möglich eingezeichnet. Durch ein geringes CNR sind die Untersuchungsergebnisse unpräzise, die Genauigkeit wird dadurch aber nicht eingeschränkt. Zum Nachweis von geringen Unterschieden ist aber ein höheres CNR notwendig [8]. Daher ist es sinnvoll, in weiteren Studien Alternativen mit einem höheren CNR anzuwenden. Eine Möglichkeit ist die Präbolusmessung: Hierbei wird zuerst ein Bolus mit niedriger Kontrastmittelkonzentration (Präbolus) zur Messung der AIF verabreicht und daraufhin ein Bolus mit einer höheren Dosis (Hauptbolus) zur Messung der Gewebe-Signal-Kurven. Kershaw et al. und Oechsner et al. zeigten, dass die skalierte AIF des Präbolus mit der AIF des Hauptbolus gut übereinstimmt [186, 187]. Durch die getrennte Messung ist es möglich, in dem Protokoll für die AIF kleinere Voxel zu verwenden, damit partielle Volumeneffekte gering bleiben. Bei der Perfusionsmessung der Geweberegionen können die Voxel dagegen für ein höheres CNR vergrößert werden. Durch die geringe Kontrastmitteldosis des Präbolus wird die Übersättigung der Arterie verhindert, durch eine höhere Dosis des Hauptbolus wird das CNR weiter verbessert [187].

6. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war, bei einem Kollektiv von MS-Patienten und bei einer Kontrollgruppe die zerebrale Perfusion bei intakter Blut-Hirn-Schranke mit DCE MRI zu quantifizieren. Durch andere Messmethoden konnte bereits eine niedrigere zerebrale Perfusion bei MS-Patienten nachgewiesen werden [76–81]. In dieser Studie sollte die verminderte Perfusion mittels DCE MRI dargestellt werden.

Die Bilder wurden an einem 3-Tesla-MRT aufgenommen. Nach den nativen Bildern wurden mit einer stark beschleunigten 3D-Gradientenecho-Sequenz während und nach der Kontrastmittelinjektion zeitaufgelöste, T_1 -gewichtete Bilder akquiriert.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm PMI 0.4 [135]. Die AIF wurde in der A. cerebri media gemessen und Partialvolumeneffekte anhand einer VOF im Sinus sagittalis korrigiert [137]. Anschließend wurden bei jedem Patienten CBF und CBV in zehn Regionen in weißer und grauer Hirnsubstanz mit einem Kompartiment-Uptake-Modell quantitativ bestimmt.

Anders als erwartet zeigte sich in der statistischen Auswertung für keine der Regionen ein signifikanter Unterschied zwischen CBF bzw. CBV der beiden Gruppen. Vermutlich ist die DCE MRI wegen der geringen Signaländerungen in weißer Hirnsubstanz mit intakter Blut-Hirn-Schranke nicht sensitiv genug, um in dieser die postulierte Hypoperfusion bei MS-Patienten nachzuweisen. Darüber hinaus sind die quantitativen Perfusionswerte, die in dieser Studie bestimmt wurden, im Vergleich zur Literatur zu niedrig. Eine mögliche Erklärung für diese Unterschätzung ist, dass die üblicherweise getroffene Annahme eines schnellen transendothelialen Wasseraustausches in der weißen Hirnsubstanz nicht gültig ist. Gerade während der Boluspassage, wenn die höchsten Konzentrationsunterschiede auftreten, kann dies zu einer Unterschätzung der Gewebekonzentration und damit der Durchblutung führen [179, 180].

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die DCE MRI zwar prinzipiell zur Quantifizierung von CBF und CBV geeignet ist. Allerdings scheint sie nicht ausreichend sensitiv zu sein, um die erwartete Hypoperfusion der normal erscheinenden weißen Substanz bei MS-Patienten nachzuweisen. Zur Erhöhung des CNR und damit einer Verbesserung der Sensitivität wäre eine Präbolus-Messung eine vielversprechende Alternative [186, 187]. Die systematische Unterschätzung der Hirnperfusion, die in dieser Studie beobachtet wurde, weist darauf hin, dass die übliche Annahme eines schnellen Wasseraustausches im Hirngewebe möglicherweise nicht gültig ist.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Hendrix, A. 2003. *Magnete, Spins und Resonanzen. Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. Siemens AG Medical Solutions, Erlangen.
- [2] Reiser, M. and Bartenstein, P. 2011. *Duale Reihe Radiologie*. Thieme, Stuttgart.
- [3] Weishaupt, D., Köchli, V. D., and Marincek, B. 2009. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer, Heidelberg.
- [4] Schild, H. H. 1990. *MRI made easy (...well almost)*. Nationales Druckhaus Berlin, Berlin.
- [5] Sourbron, S. and Buckley, D. 2010. Imaging perfusion and blood-brain barrier permeability using T₁-weighted dynamic contrast-enhanced MR imaging. In *Clinical MR neuroimaging. Physiological and functional techniques*, J. H. Gillard, A. D. Waldman and P. B. Barker, Eds. Cambridge University Press, Cambridge, 113–128.
- [6] Sourbron, S. 2010. Technical aspects of MR perfusion. *European Journal of Radiology* 76, 3, 304–313.
- [7] Jackson, A., Buckley, D. L., and Parker, G. J. M., Eds. 2005. *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology*. Medical Radiology. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg.
- [8] Sourbron, S., Ingrisch, M., Siefert, A., Reiser, M., and Herrmann, K. 2009. Quantification of cerebral blood flow, cerebral blood volume, and blood-brain-barrier leakage with DCE-MRI. *Magn Reson Med* 62, 1, 205–217.
- [9] Knutsson, L., Stahlberg, F., and Wirestam, R. 2010. Absolute quantification of perfusion using dynamic susceptibility contrast MRI: pitfalls and possibilities. *MAGMA* 23, 1, 1–21.
- [10] Ingrisch, M., Sourbron, S., Morhard, D., Ertl-Wagner, B., Kümpfel, T., Hohlfeld, R., Reiser, M., and Glaser, C. 2012. Quantification of Perfusion and Permeability in Multiple Sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T. *Investigative Radiology* 47, 4, 252–258.
- [11] Ingrisch, M. and Sourbron, S. 2013. Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 40, 3, 281–300.
- [12] Buckley, D. L. and Parker, G. J. M. 2005. Measuring contrast agent concentration in T₁-weighted Dynamic Contrast-Enhanced MRI. In *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology*, A. Jackson, D. L. Buckley and G. J. M. Parker, Eds. Medical Radiology. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 69–79.
- [13] Pintaske, J., Martirosian, P., Graf, H., Erb, G., Lodemann, K.-P., Claussen, C. D., and Schick, F. 2006. Relaxivity of Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in human blood plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla. *Invest Radiol* 41, 3, 213–221.
- [14] Fritz-Hansen, T., Rostrup, E., Larsson, H. B., Sondergaard, L., Ring, P., and Henriksen, O. 1996. Measurement of the arterial concentration of Gd-DTPA using MRI: a step toward quantitative perfusion imaging. *Magn Reson Med* 36, 2, 225–231.
- [15] Kind, T., Houtzager, I., Faes, T. J. C., and Hofman, M. B. M. 2010. Evaluation of model-independent deconvolution techniques to estimate blood perfusion. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2602–2607.
- [16] Ingrisch, M. 2011. *Quantification of cerebral hemodynamics with dynamic contrast-enhanced MRI*. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität.
- [17] Moré, J. J. 1978. The Levenberg-Marquardt algorithm: Implementation and theory. In *Numerical Analysis*, G. A. Watson, Ed. Lecture Notes in Mathematics. Springer Berlin Heidelberg, 105–116.
- [18] Aumüller, G., Aust, G., and Doll, A. 2010. *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
- [19] Behrends, J., Bischofberger, J., and Deutzmann, R. 2012. *Duale Reihe Physiologie*. Thieme, Stuttgart.
- [20] Rostrup, E., Knudsen, G. M., Law, I., Holm, S., Larsson, Henrik B W, and Paulson, O. B. 2005. The relationship between cerebral blood flow and volume in humans. *Neuroimage* 24, 1, 1–11.
- [21] Ohmae, E., Ouchi, Y., Oda, M., Suzuki, T., Nobesawa, S., Kanno, T., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Ueda, Y., Okada, H., and Yamashita, Y. 2006. Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. *Neuroimage* 29, 3, 697–705.

- [22] Leenders, K. L., Perani, D., Lammertsma, A. A., Heather, J. D., Buckingham, P., Healy, M. J., Gibbs, J. M., Wise, R. J., Hatazawa, J., and Herold, S. 1990. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain* 113 (Pt 1), 27–47.
- [23] Ito, H., Kanno, I., Kato, C., Sasaki, T., Ishii, K., Ouchi, Y., Iida, A., Okazawa, H., Hayashida, K., Tsuyuguchi, N., Ishii, K., Kuwabara, Y., and Senda, M. 2004. Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with ¹⁵O-labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 31, 5, 635–643.
- [24] Stangel, M. and Mäurer, M. 2012. *Autoimmunerkrankungen in der Neurologie. Diagnostik und Therapie*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [25] Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband E.V. *DMSG - Multiple Sklerose: Was ist MS? - Was ist Multiple Sklerose?* <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/index.php?w3pid=ms>. Accessed 6 February 2014.
- [26] Ebers, G. C., Sadovnick, A. D., Risch, N. J., and Canadian Collaborative Study Group. 1995. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. *Nature* 377, 6545, 150–151.
- [27] Mumford, C. J., Wood, N. W., Kellar-Wood, H., Thorpe, J. W., Miller, D. H., and Compston, D. A. 1994. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology* 44, 1, 11–15.
- [28] Willer, C. J., Dymont, D. A., Risch, N. J., Sadovnick, A. D., and Ebers, G. C. 2003. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 22, 12877–12882.
- [29] Hansen, T., Skytthe, A., Stenager, E., Petersen, H. C., Bronnum-Hansen, H., and Kyvik, K. O. 2005. Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. *Mult Scler* 11, 5, 504–510.
- [30] O’Gorman, C., Lin, R., Stankovich, J., and Broadley, S. A. 2013. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology* 40, 1, 1–12.
- [31] Kurtzke, J. F. 1975. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 51, 2, 137–157.
- [32] Taylor, B. V., Pearson, J. F., Clarke, G., Mason, D. F., Abernethy, D. A., Willoughby, E., and Sabel, C. 2010. MS prevalence in New Zealand, an ethnically and latitudinally diverse country. *Mult Scler* 16, 12, 1422–1431.
- [33] Vukusic, S., van Bockstael, V., Gosselin, S., and Confavreux, C. 2007. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 7, 707–709.
- [34] Fromont, A., Binquet, C., Sauleau, E. A., Fournel, I., Bellisario, A., Adnet, J., Weill, A., Vukusic, S., Confavreux, C., Debouverie, M., Clerc, L., Bonithon-Kopp, C., and Moreau, T. 2010. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain* 133, Pt 7, 1889–1899.
- [35] Melcon, M. O., Gold, L., Carra, A., Caceres, F., Correale, J., Cristiano, E., Fernandez Liguori, N., Garcea, O., Luetic, G., and Kremenutzky, M. 2008. Argentine Patagonia: prevalence and clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler* 14, 5, 656–662.
- [36] Alonso, A. and Hernan, M. A. 2008. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 71, 2, 129–135.
- [37] Koch-Henriksen, N. and Sorensen, P. S. 2010. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 9, 5, 520–532.
- [38] Simpson, S., JR., Blizzard, L., Otahal, P., van der Mei, I., and Taylor, B. 2011. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 82, 10, 1132–1141.
- [39] Marrie, R. A. 2004. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 3, 12, 709–718.
- [40] Elian, M., Nightingale, S., and Dean, G. 1990. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53, 10, 906–911.
- [41] Dean, G. and Elian, M. 1997. Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63, 5, 565–568.
- [42] Hammond, S. R., English, D. R., and McLeod, J. G. 2000. The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain* 123 (Pt 5), 968–974.
- [43] VanAmerongen, B. M., Dijkstra, C. D., Lips, P., and Polman, C. H. 2004. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr* 58, 8, 1095–1109.

- [44] Deluca, H. F. and Cantorna, M. T. 2001. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 15, 14, 2579–2585.
- [45] Hayes, C. E., Nashold, F. E., Spach, K. M., and Pedersen, L. B. 2003. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 49, 2, 277–300.
- [46] Smolders, J., Menheere, P., Kessels, A., Damoiseaux, J., and Hupperts, R. 2008. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 14, 9, 1220–1224.
- [47] Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S., and Ascherio, A. 2006. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 296, 23, 2832–2838.
- [48] Kurtzke, J. F. and Hyllested, K. 1979. Multiple sclerosis in the Faroe Islands: I. Clinical and epidemiological features. *Ann Neurol* 5, 1, 6–21.
- [49] Ahlgren, C., Toren, K., Oden, A., and Andersen, O. 2009. A population-based case-control study on viral infections and vaccinations and subsequent multiple sclerosis risk. *Eur J Epidemiol* 24, 9, 541–552.
- [50] Ramagopalan, S. V., Valdar, W., Dymment, D. A., DeLuca, G. C., Yee, I. M., Giovannoni, G., Ebers, G. C., and Sadovnick, A. D. 2009. Association of infectious mononucleosis with multiple sclerosis. A population-based study. *Neuroepidemiology* 32, 4, 257–262.
- [51] Nielsen, T. R., Rostgaard, K., Nielsen, N. M., Koch-Henriksen, N., Haahr, S., Sorensen, P. S., and Hjalgrim, H. 2007. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Arch Neurol* 64, 1, 72–75.
- [52] Zaadstra, B. M., Chorus, A M J, van Buuren, S., Kalsbeek, H., and van Noort, J M. 2008. Selective association of multiple sclerosis with infectious mononucleosis. *Mult Scler* 14, 3, 307–313.
- [53] Munger, K. L., Levin, L. I., O'Reilly, E. J., Falk, K. I., and Ascherio, A. 2011. Anti-Epstein-Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel. *Mult Scler* 17, 10, 1185–1193.
- [54] Jilek, S., Schlupe, M., Meylan, P., Vingerhoets, F., Guignard, L., Monney, A., Kleeberg, J., Le Goff, G., Pantaleo, G., and Du Pasquier, R. A. 2008. Strong EBV-specific CD8⁺ T-cell response in patients with early multiple sclerosis. *Brain* 131, Pt 7, 1712–1721.
- [55] Wagner, H. J., Hennig, H., Jabs, W. J., Siekhaus, A., Wessel, K., and Wandinger, K. P. 2000. Altered prevalence and reactivity of anti-Epstein-Barr virus antibodies in patients with multiple sclerosis. *Viral Immunol* 13, 4, 497–502.
- [56] Munch, M., Riisom, K., Christensen, T., Moller-Larsen, A., and Haahr, S. 1998. The significance of Epstein-Barr virus seropositivity in multiple sclerosis patients? *Acta Neurol Scand* 97, 3, 171–174.
- [57] Myhr, K. M., Riise, T., Barrett-Connor, E., Myrmed, H., Vedeler, C., Gronning, M., Kalvenes, M. B., and Nyland, H. 1998. Altered antibody pattern to Epstein-Barr virus but not to other herpesviruses in multiple sclerosis: a population based case-control study from western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64, 4, 539–542.
- [58] Hedström, A. K., Bäärnhielm, M., Olsson, T., and Alfredsson, L. 2009. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 73, 9, 696–701.
- [59] Hernan, M. A., Jick, S. S., Logroscino, G., Olek, M. J., Ascherio, A., and Jick, H. 2005. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 128, Pt 6, 1461–1465.
- [60] Manouchehrinia, A., Tench, C. R., Maxted, J., Bibani, R. H., Britton, J., and Constantinescu, C. S. 2013. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain* 136, Pt 7, 2298–2304.
- [61] Riise, T., Nortvedt, M. W., and Ascherio, A. 2003. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 61, 8, 1122–1124.
- [62] Kleinschnitz, C., Meuth, S. G., Kieseier, B. C., and Wiendl, H. 2007. Immunotherapeutic approaches in MS: update on pathophysiology and emerging agents or strategies 2006. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 7, 1, 35–63.
- [63] Engelhardt, B. and Ransohoff, R. M. 2005. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms. *Trends Immunol* 26, 9, 485–495.
- [64] Bartholomäus, I., Kawakami, N., Odoardi, F., Schläger, C., Miljkovic, D., Ellwart, J. W., Klinkert, Wolfgang E F, Flügel-Koch, C., Issekutz, T. B., Wekerle, H., and Flügel, A. 2009. Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature* 462, 7269, 94–98.
- [65] Faiss, J. H. and Wiethölter, H. 2012. Multiple Sklerose. In *Klinische Neurologie*, P. Berlit, Ed. Springer, Dordrecht, 1219–1257.
- [66] Chang, A., Smith, M. C., Yin, X., Fox, R. J., Staugaitis, S. M., and Trapp, B. D. 2008. Neurogenesis in the chronic lesions of multiple sclerosis. *Brain* 131, Pt 9, 2366–2375.

- [67] Kuhlmann, T., Miron, V., Cui, Q., Wegner, C., Antel, J., and Brück, W. 2008. Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis. *Brain* 131, Pt 7, 1749–1758.
- [68] Dziedzic, T., Metz, I., Dallenga, T., König, F. B., Müller, S., Stadelmann, C., and Brück, W. 2010. Wallerian degeneration: a major component of early axonal pathology in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 20, 5, 976–985.
- [69] Bjartmar, C., Kidd, G., Mörk, S., Rudick, R., and Trapp, B. D. 2000. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 48, 6, 893–901.
- [70] Wuerfel, J., Bellmann-Strobl, J., Brunecker, P., Aktas, O., McFarland, H., Villringer, A., and Zipp, F. 2004. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain* 127, Pt 1, 111–119.
- [71] Rocca, M. A., Cercignani, M., Iannucci, G., Comi, G., and Filippi, M. 2000. Weekly diffusion-weighted imaging of normal-appearing white matter in MS. *Neurology* 55, 6, 882–884.
- [72] Ge, Y., Law, M., Johnson, G., Herbert, J., Babb, J., Mannon, L., and Grossman, R. 2005. Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. *AJNR Am J Neuroradiol* 26, 6, 1539–1547.
- [73] Haselhorst, R., Kappos, L., Bilecen, D., Scheffler, K., Möri, D., Radü, E. W., and Seelig, J. 2000. Dynamic susceptibility contrast MR imaging of plaque development in multiple sclerosis: application of an extended blood-brain barrier leakage correction. *J Magn Reson Imaging* 11, 5, 495–505.
- [74] Brooks, D. J., Leenders, K. L., Head, G., Marshall, J., Legg, N. J., and Jones, T. 1984. Studies on regional cerebral oxygen utilisation and cognitive function in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47, 11, 1182–1191.
- [75] Sun, X., Tanaka, M., Kondo, S., Okamoto, K., and Hirai, S. 1998. Clinical significance of reduced cerebral metabolism in multiple sclerosis: a combined PET and MRI study. *Ann Nucl Med* 12, 2, 89–94.
- [76] Law, M., Saindane, A., Ge, Y., Babb, J., Johnson, G., Mannon, L., Herbert, J., and Grossman, R. 2004. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology* 231, 3, 645–652.
- [77] Adhya, S., Johnson, G., Herbert, J., Jaggi, H., Babb, J. S., Grossman, R. I., and Inglese, M. 2006. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. *NeuroImage* 33, 4, 1029–1035.
- [78] Varga, A. W., Johnson, G., Babb, J. S., Herbert, J., Grossman, R. I., and Inglese, M. 2009. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 282, 1/2, 28–33.
- [79] Inglese, M., Park, S.-J., Johnson, G., Babb, J. S., Miles, L., Jaggi, H., Herbert, J., and Grossman, R. I. 2007. Deep gray matter perfusion in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion magnetic resonance imaging at 3 T. *Arch Neurol* 64, 2, 196–202.
- [80] D'haeseleer, M., Beelen, R., Fierens, Y., Cambron, M., Vanbinst, A.-M., Verborgh, C., Demey, J., and Keyser, J. de. 2013. Cerebral hypoperfusion in multiple sclerosis is reversible and mediated by endothelin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 14, 5654–5658.
- [81] Steen, C., D'haeseleer, M., Hoogduin, J. M., Fierens, Y., Cambron, M., Mostert, J. P., Heersema, D. J., Koch, M. W., and Keyser, J. de. 2013. Cerebral white matter blood flow and energy metabolism in multiple sclerosis. *Mult Scler*.
- [82] Saindane, A. M., Law, M., Ge, Y., Johnson, G., Babb, J. S., and Grossman, R. I. 2007. Correlation of diffusion tensor and dynamic perfusion MR imaging metrics in normal-appearing corpus callosum: support for primary hypoperfusion in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 28, 4, 767–772.
- [83] Keyser, J. de, Steen, C., Mostert, J. P., and Koch, M. W. 2008. Hypoperfusion of the cerebral white matter in multiple sclerosis: possible mechanisms and pathophysiological significance. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 28, 10, 1645–1651.
- [84] Pache, M., Kaiser, H. J., Akhalbedashvili, N., Lienert, C., Dubler, B., Kappos, L., and Flammer, J. 2003. Extraocular blood flow and endothelin-1 plasma levels in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 49, 3, 164–168.
- [85] Aboul-Enein, F., Rauschka, H., Kornek, B., Stadelmann, C., Stefferl, A., Brück, W., Lucchinetti, C., Schmidbauer, M., Jellinger, K., and Lassmann, H. 2003. Preferential loss of myelin-associated glycoprotein reflects hypoxia-like white matter damage in stroke and inflammatory brain diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 62, 1, 25–33.

- [86] Bitsch, A., Schuchardt, J., Bunkowski, S., Kuhlmann, T., and Brück, W. 2000. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 123 (Pt 6), 1174–1183.
- [87] Stefano, N. de, Narayanan, S., Francis, S. J., Smith, S., Mortilla, M., Tartaglia, M. C., Bartolozzi, M. L., Guidi, L., Federico, A., and Arnold, D. L. 2002. Diffuse axonal and tissue injury in patients with multiple sclerosis with low cerebral lesion load and no disability. *Arch Neurol* 59, 10, 1565–1571.
- [88] DeLuca, G. C., Williams, K., Evangelou, N., Ebers, G. C., and Esiri, M. M. 2006. The contribution of demyelination to axonal loss in multiple sclerosis. *Brain* 129, Pt 6, 1507–1516.
- [89] Bo, L., Vedeler, C. A., Nyland, H., Trapp, B. D., and Mork, S. J. 2003. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Mult Scler* 9, 4, 323–331.
- [90] Trapp, B. D. and Nave, K.-A. 2008. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci* 31, 247–269.
- [91] Metz, I., Lucchinetti, C. F., Openshaw, H., Garcia-Merino, A., Lassmann, H., Freedman, M. S., Atkins, H. L., Azzarelli, B., Kolar, O. J., and Brück, W. 2007. Autologous haematopoietic stem cell transplantation fails to stop demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Brain* 130, Pt 5, 1254–1262.
- [92] Paolillo, A., Coles, A. J., Molyneux, P. D., Gawne-Cain, M., MacManus, D., Barker, G. J., Compston, D. A., and Miller, D. H. 1999. Quantitative MRI in patients with secondary progressive MS treated with monoclonal antibody Campath 1H. *Neurology* 53, 4, 751–757.
- [93] Molyneux, P. D., Kappos, L., Polman, C., Pozzilli, C., Barkhof, F., Filippi, M., Yousry, T., Hahn, D., Wagner, K., Ghazi, M., Beckmann, K., Dahlke, F., Losseff, N., Barker, G. J., Thompson, A. J., and Miller, D. H. 2000. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 123 (Pt 11), 2256–2263.
- [94] Inglese, M., Mancardi, G. L., Pagani, E., Rocca, M. A., Murialdo, A., Saccardi, R., Comi, G., and Filippi, M. 2004. Brain tissue loss occurs after suppression of enhancement in patients with multiple sclerosis treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 4, 643–644.
- [95] Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., and Wolinsky, J. S. 2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69, 2, 292–302.
- [96] Scalfari, A., Neuhaus, A., Degenhardt, A., Rice, G. P., Muraro, P. A., Daumer, M., and Ebers, G. C. 2010. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 133, Pt 7, 1914–1929.
- [97] Swingler, R. J. and Compston, D. A. 1992. The morbidity of multiple sclerosis. *Q J Med* 83, 300, 325–337.
- [98] McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B. Y., and Wolinsky, J. S. 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50, 1, 121–127.
- [99] Awad, A., Hemmer, B., Hartung, H.-P., Kieseier, B., Bennett, J. L., and Stuve, O. 2010. Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 219, 1-2, 1–7.
- [100] Delalande, S., Seze, J. d., Fauchais, A.-L., Hachulla, E., Stojkovic, T., Ferriby, D., Dubucquoi, S., Pruvo, J.-P., Vermersch, P., and Hatron, P.-Y. 2004. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 83, 5, 280–291.
- [101] Joseph, F. G. and Scolding, N. J. 2009. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 3, 297–304.
- [102] Gold, R. 2012. Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten. In *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, H.-C. Diener, C. Weimar and Kommission "Leitlinien" der DGN, Eds. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 430–576.
- [103] Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), Rieckmann, P., and Toyka, K. V. 2002. Immunomodulatory staged therapy of multiple sclerosis. New aspects and practical applications, March 2002. *Nervenarzt* 73, 6, 556–563.

- [104] Sloka, J. S. and Stefanelli, M. 2005. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 11, 4, 425–432.
- [105] Dhib-Jalbut, S. 2002. Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 58, 8 Suppl 4, S3-9.
- [106] Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., Herndon, R. M., Richert, J. R., Salazar, A. M., Fischer, J. S., Goodkin, D. E., Granger, C. V., Simon, J. H., Alam, J. J., Bartoszak, D. M., Bourdette, D. N., Braiman, J., Brownschidle, C. M., Coats, M. E., Cohan, S. L., Dougherty, D. S., Kinkel, R. P., Mass, M. K., Munschauer, F. E., Priore, R. L., Pullicino, P. M., Scherokman, B. J., Weinstock-Guttman, B., and Whitham, R. H. 1996. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 39, 3, 285–294.
- [107] PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. 1998. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 352, 9139, 1498–1504.
- [108] O'Connor, P., Filippi, M., Arnason, B., Comi, G., Cook, S., Goodin, D., Hartung, H.-P., Jeffery, D., Kappos, L., Boate, F., Filippov, V., Groth, M., Knappertz, V., Kraus, C., Sandbrink, R., Pohl, C., and Bogumil, T. 2009. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 8, 10, 889–897.
- [109] Mikol, D. D., Barkhof, F., Chang, P., Coyle, P. K., Jeffery, D. R., Schwid, S. R., Stubinski, B., and Uitdehaag, B. M. J. 2008. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease REGARD study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 7, 10, 903–914.
- [110] Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), Rieckmann, P., and Toyka, K. V. 2006. Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis. Update (September 2006). *Nervenarzt* 77, 12, 1506–1518.
- [111] European Study Group, Kappos, L., Polman, C., Pozzilli, C., Thompson, A., and Dahlke, F. 1998. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 352, 9139, 1491–1497.
- [112] The North American Study Group, Panitch, H., Miller, A., Paty, D., and Weinschenker, B. 2004. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 63, 10, 1788–1795.
- [113] Hartung, H.-P., Gonsette, R., König, N., Kwiecinski, H., Guseo, A., Morrissey, S. P., Krapf, H., and Zwingers, T. 2002. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 360, 9350, 2018–2025.
- [114] Kantarci, O. 2013. Treatment of primary progressive multiple sclerosis. *Semin Neurol* 33, 1, 74–78.
- [115] Yednock, T. A., Cannon, C., Fritz, L. C., Sanchez-Madrid, F., Steinman, L., and Karin, N. 1992. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature* 356, 6364, 63–66.
- [116] Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., Phillips, J. T., Lublin, F. D., Giovannoni, G., Wajgt, A., Toal, M., Lynn, F., Panzara, M. A., and Sandrock, A. W. 2006. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354, 9, 899–910.
- [117] Goodman, A. D., Rossman, H., Bar-Or, A., Miller, A., Miller, D. H., Schmierer, K., Lublin, F., Khan, O., Bormann, N. M., Yang, M., Panzara, M. A., and Sandrock, A. W. 2009. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 72, 9, 806–812.
- [118] Rudick, R. A., Stuart, W. H., Calabresi, P. A., Confavreux, C., Galetta, S. L., Radue, E.-W., Lublin, F. D., Weinstock-Guttman, B., Wynn, D. R., Lynn, F., Panzara, M. A., and Sandrock, A. W. 2006. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354, 9, 911–923.
- [119] Yousry, T. A., Major, E. O., Ryschewitsch, C., Fahle, G., Fischer, S., Hou, J., Curfman, B., Miszkiel, K., Mueller-Lenke, N., Sanchez, E., Barkhof, F., Radue, E.-W., Jäger, H. R., and Clifford, D. B. 2006. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 354, 9, 924–933.
- [120] Chun, J. and Hartung, H.-P. 2010. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 33, 2, 91–101.

- [121] Izquierdo, G., O'Connor, P., Montalban, X., Rosenstiel, P. von, Cremer, M., Vera, A. de, Sfikas, N., Francis, G., Radue, E., and Kappos, L. 2013. Five-year results from a phase 2 study of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*.
- [122] Kappos, L., Radue, E.-W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P., Selmaj, K., Agoropoulou, C., Leyk, M., Zhang-Auberson, L., and Burtin, P. 2010. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362, 5, 387–401.
- [123] Confavreux, C., O'Connor, P., Comi, G., Freedman, M. S., Miller, A. E., Olsson, T. P., Wolinsky, J. S., Bagulho, T., Delhay, J.-L., Dukovic, D., Truffinet, P., and Kappos, L. 2014. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13, 3, 247–256.
- [124] Hauser, S. L., Waubant, E., Arnold, D. L., Vollmer, T., Antel, J., Fox, R. J., Bar-Or, A., Panzara, M., Sarkar, N., Agarwal, S., Langer-Gould, A., and Smith, C. H. 2008. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 358, 7, 676–688.
- [125] Bar-Or, A., Calabresi, P. A. J., Arnold, D., Markowitz, C., Shafer, S., Kasper, L. H., Waubant, E., Gazda, S., Fox, R. J., Panzara, M., Sarkar, N., Agarwal, S., and Smith, C. H. 2008. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol* 63, 3, 395–400.
- [126] Kappos, L., Li, D., Calabresi, P. A., O'Connor, P., Bar-Or, A., Barkhof, F., Yin, M., Leppert, D., Glanzman, R., Tinbergen, J., and Hauser, S. L. 2011. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 378, 9805, 1779–1787.
- [127] Sorensen, P. S., Lisby, S., Grove, R., Derosier, F., Shackelford, S., Havrdova, E., Drulovic, J., and Filippi, M. 2014. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2 study. *Neurology* 82, 7, 573–581.
- [128] Gold, R., Giovannoni, G., Selmaj, K., Havrdova, E., Montalban, X., Radue, E.-W., Stefoski, D., Robinson, R., Riester, K., Rana, J., Elkins, J., and O'Neill, G. 2013. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 381, 9884, 2167–2175.
- [129] Wahlund, L. O., Barkhof, F., Fazekas, F., Bronge, L., Augustin, M., Sjogren, M., Wallin, A., Ader, H., Leys, D., Pantoni, L., Pasquier, F., Erkinjuntti, T., and Scheltens, P. 2001. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 32, 6, 1318–1322.
- [130] Xiong, Y., Mok, V., Wong, A., Chen, X., Chu, W., Fan, Y., Soo, Y., and Wong, K. S. 2010. The age-related white matter changes scale correlates with cognitive impairment. *European Journal of Neurology* 17, 12, 1451–1456.
- [131] Okuda, D. T., Mowry, E. M., Beheshtian, A., Waubant, E., Baranzini, S. E., Goodin, D. S., Hauser, S. L., and Pelletier, D. 2009. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 72, 9, 800–805.
- [132] Kurtzke, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 11, 1444–1452.
- [133] Laub, G. and Kroeker, R. 2006. syngo TWIST for Dynamic Time-Resolved MR Angiography. TWIST (Time-resolved Angiography With Interleaved Stochastic Trajectories). *Magnetom Flash* 34, 3, 92–95.
- [134] Song, T., Laine, A. F., Chen, Q., Rusinek, H., Bokacheva, L., Lim, R. P., Laub, G., Kroeker, R., and Lee, V. S. 2009. Optimal k-space sampling for dynamic contrast-enhanced MRI with an application to MR renography. *Magn Reson Med* 61, 5, 1242–1248.
- [135] Sourbron, S., Biffar, A., Ingrisich, M., Fierens, Y., and Luypaert, R. 2009. Platform for research in medical imaging. *Magn Reson Mater Phy*, 22, 539.
- [136] Sourbron, S. P. and Buckley, D. L. 2012. Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability. *Phys. Med. Biol.* 57, 2, R1 – R33.
- [137] Hansen, A. E., Pedersen, H., Rostrup, E., and Larsson, H. B. W. 2009. Partial Volume Effect (PVE) on the Arterial Input Function (AIF) in T₁-Weighted Perfusion Imaging and Limitations of the Multiplicative Rescaling Approach. *Magnet Resonance in Medicine* 62, 1055–1059.
- [138] Gentleman, R. and Ihaka, R. 2006. *The R Project for Statistical Computing*. <http://www.r-project.org/>. Accessed 17 January 2014.
- [139] Hick, C. and Hartmann, J., Eds. 2006. *Intensivkurs Physiologie*. Vorklinik. Elsevier Urban & Fischer, München.
- [140] Salkind, N. J. and Rasmussen, K. 2007. *Encyclopedia of measurement and statistics*. SAGE Publications, Thousand Oaks, CA.

- [141] Inglese, M., Adhya, S., Johnson, G., Babb, J., Miles, L., Jaggi, H., Herbert, J., and Grossman, R. 2008. Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 28, 1, 164–171.
- [142] Pozzilli, C., Passafiume, D., Bernardi, S., Pantano, P., Incoccia, C., Bastianello, S., Bozzao, L., Lenzi, G. L., and Fieschi, C. 1991. SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54, 2, 110–115.
- [143] Strupp, M. 2012. Hirnnervensyndrome und Schindel. In *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, H.-C. Diener, C. Weimar and Kommission "Leitlinien" der DGN, Eds. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 622–666.
- [144] Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie. 2014. *S1-Leitlinie: Hörsturz. Akuter idiopathischer sensorineuraler Hörverlust*. Accessed 15 April 2014.
- [145] Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie. 2010. *S1-Leitlinie Tinnitus*. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-064I_S1_Tinnitus-abgelaufen.pdf. Accessed 15 April 2014.
- [146] Sara, S. A., Teh, B. M., and Friedland, P. 2014. Bilateral sudden sensorineural hearing loss: review. *J Laryngol Otol* 128 Suppl 1, S8-15.
- [147] Stachler, R. J., Chandrasekhar, S. S., Archer, S. M., Rosenfeld, R. M., Schwartz, S. R., Barrs, D. M., Brown, S. R., Fife, T. D., Ford, P., Ganiats, T. G., Hollingsworth, D. B., Lewandowski, C. A., Montano, J. J., Saunders, J. E., Tucci, D. L., Valente, M., Warren, B. E., Yaremchuk, K. L., and Robertson, P. J. 2012. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 146, 3 Suppl, S1-35.
- [148] Hoge, R. 2011. Perfusion MRI. In *Brain Imaging in Behavioral Medicine and Clinical Neuroscience*, R. A. Cohen and L. H. Sweet, Eds. Springer Science and Business Media LLC, New York, 67–81.
- [149] Roberts, C., Little, R., Watson, Y., Zhao, S., Buckley, D. L., and Parker, G. J. M. 2011. The effect of blood inflow and B_1 -field inhomogeneity on measurement of the arterial input function in axial 3D spoiled gradient echo dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 65, 1, 108–119.
- [150] Larkman, D. J. and Nunes, R. G. 2007. Parallel magnetic resonance imaging. *Phys Med Biol* 52, 7, R15-55.
- [151] Østergaard, L. 2005. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging* 22, 6, 710–717.
- [152] Larsson, H. B. W., Hansen, A. E., Berg, H. K., Rostrup, E., and Haraldseth, O. 2008. Dynamic contrast-enhanced quantitative perfusion measurement of the brain using T1-weighted MRI at 3T. *J Magn Reson Imaging* 27, 4, 754–762.
- [153] Quick, H. H. 2007. *Magnetresonanzangiographie. Grundlagen und Praxis für MTRA*. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin.
- [154] Li, X., Huang, W., and Rooney, W. D. 2012. Signal-to-noise ratio, contrast-to-noise ratio and pharmacokinetic modeling considerations in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 30, 9, 1313–1322.
- [155] Calamante, F., Gadian, D. G., and Connelly, A. 2000. Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. *Magn Reson Med* 44, 3, 466–473.
- [156] Parker, G. J. M., Roberts, C., Macdonald, A., Buonaccorsi, G. A., Cheung, S., Buckley, D. L., Jackson, A., Watson, Y., Davies, K., and Jayson, G. C. 2006. Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 56, 5, 993–1000.
- [157] Wang, Y., Huang, W., Panicek, D. M., Schwartz, L. H., and Koutcher, J. A. 2008. Feasibility of using limited-population-based arterial input function for pharmacokinetic modeling of osteosarcoma dynamic contrast-enhanced MRI data. *Magn Reson Med* 59, 5, 1183–1189.
- [158] Conturo, T. E., Akbudak, E., Kotys, M. S., Chen, M. L., Chun, S. J., Hsu, R. M., Sweeney, C. C., and Markham, J. 2005. Arterial input functions for dynamic susceptibility contrast MRI: requirements and signal options. *J Magn Reson Imaging* 22, 6, 697–703.
- [159] Port, R. E., Knopp, M. V., and Brix, G. 2001. Dynamic contrast-enhanced MRI using Gd-DTPA: interindividual variability of the arterial input function and consequences for the assessment of kinetics in tumors. *Magn Reson Med* 45, 6, 1030–1038.
- [160] Parker, G. J. M. and Buckley, D. L. 2005. Tracer Kinetic Modelling for T1-Weighted DCE-MRI. In *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology*, A. Jackson, D. L. Buckley and G. J. M. Parker, Eds. Medical Radiology. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 81–92.

- [161] Larsson, H. B. W., Courivaud, F., Rostrup, E., and Hansen, A. E. 2009. Measurement of brain perfusion, blood volume, and blood-brain barrier permeability, using dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI at 3 tesla. *Magn Reson Med* 62, 5, 1270–1281.
- [162] Graumann, W. and Sasse, D. 2004. *Sinnessysteme, Haut, ZNS, Periphere Leitungsbahnen*. CompactLehrbuch Anatomie in 4 Bänden; Band 4. Schattauer, Stuttgart.
- [163] Sourbron, S. P. and Buckley, D. L. 2013. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR Biomed*. 26, 8, 1004–1027.
- [164] Glatting, G., Kletting, P., Reske, S. N., Hohl, K., and Ring, C. 2007. Choosing the optimal fit function: comparison of the Akaike information criterion and the F-test. *Med Phys* 34, 11, 4285–4292.
- [165] Singh, A., Haris, M., Rathore, D., Purwar, A., Sarma, M., Bayu, G., Husain, N., R. K. Singh Rathore, and Gupta, R. K. 2007. Quantification of physiological and hemodynamic indices using T(1) dynamic contrast-enhanced MRI in intracranial mass lesions. *J Magn Reson Imaging* 26, 4, 871–880.
- [166] Mahmoudian, S., Farhadi, M., Gholami, S., Saddadi, F., Karimian, A. R., Mirzaei, M., Ghoreyshi, E., Ahmadizadeh, M., and Lenarz, T. 2012. Pattern of brain blood perfusion in tinnitus patients using technetium-99m SPECT imaging. *J Res Med Sci* 17, 3, 242–247.
- [167] Salvati, M., Bersani, F. S., Terlizzi, S., Melcore, C., Panico, R., Romano, G. F., Valeriani, G., Macri, F., Altissimi, G., Mazzei, F., Testugini, V., Latini, L., Delle Chiaie, R., Biondi, M., and Cianfrone, G. 2014. Tinnitus: clinical experience of the psychosomatic connection. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10, 267–275.
- [168] Marciano, E., Carrabba, L., Giannini, P., Sementina, C., Verde, P., Bruno, C., Di Pietro, G., and Ponsillo, N. G. 2003. Psychiatric comorbidity in a population of outpatients affected by tinnitus. *Int J Audiol* 42, 1, 4–9.
- [169] Geocze, L., Mucci, S., Abranches, D. C., de Marco, M. A., and de Oliveira Penido, N. 2013. Systematic review on the evidences of an association between tinnitus and depression. *Braz J Otorhinolaryngol* 79, 1, 106–111.
- [170] Azizi, M., Bahrienai, S. A., Baghdasarians, A., Emamipur, S., Azizmohammadi, Z., Qutbi, S. M., Javadi, H., Assadi, M., and Asli, I. N. 2014. The role of cognitive group therapy and happiness training on cerebral blood flow using ^{99m}Tc-ECD brain perfusion SPECT. A quasi-experimental study of depressed patients. *Nuklearmedizin* 53, 4.
- [171] Ishizaki, J., Yamamoto, H., Takahashi, T., Takeda, M., Yano, M., and Mimura, M. 2008. Changes in regional cerebral blood flow following antidepressant treatment in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 23, 8, 805–811.
- [172] Ota, M., Noda, T., Sato, N., Hattori, K., Teraishi, T., Hori, H., Nagashima, A., Shimoji, K., Higuchi, T., and Kunugi, H. 2014. Characteristic distributions of regional cerebral blood flow changes in major depressive disorder patients: A pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL) study. *J Affect Disord* 165, 59–63.
- [173] Weiß, C. 2005. *Basiswissen medizinische Statistik*. Springer-Lehrbuch. Springer, Heidelberg.
- [174] Aanerud, J., Borghammer, P., Chakravarty, M. M., Vang, K., Rodell, A. B., Jónsdóttir, K. Y., Møller, A., Ashkanian, M., Vafaee, M. S., Iversen, P., Johannsen, P., and Gjedde, A. 2012. Brain energy metabolism and blood flow differences in healthy aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 32, 7, 1177–1187.
- [175] Stefano, N. de and Siva A. 2013. The radiologically isolated syndrome dilemma: just an incidental radiological finding or presymptomatic multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis Journal* 19, 3, 257–258.
- [176] Granberg, T., Martola, J., Kristoffersen-Wiberg, M., Aspelin, P., and Fredrikson, S. 2013. Radiologically isolated syndrome - incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult Scler* 19, 3, 271–280.
- [177] Amato, M. P., Hakiki, B., Goretti, B., Rossi, F., Stromillo, M. L., Giorgio, A., Roscio, M., Ghezzi, A., Guidi, L., Bartolozzi, M. L., Portaccio, E., and Stefano, N. de. 2012. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology* 78, 5, 309–314.
- [178] Lebrun, C., Blanc, F., Brassat, D., Zephir, H., and Seze, J. de. 2010. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler* 16, 8, 919–925.
- [179] Larsson, H. B., Rosenbaum, S., and Fritz-Hansen, T. 2001. Quantification of the effect of water exchange in dynamic contrast MRI perfusion measurements in the brain and heart. *Magn Reson Med* 46, 2, 272–281.
- [180] Bains, L. J., McGrath, D. M., Naish, J. H., Cheung, S., Watson, Y., Taylor, M. B., Logue, J. P., Parker, G. J. M., Waterton, J. C., and Buckley, D. L. 2010. Tracer kinetic analysis of dynamic

- contrast-enhanced MRI and CT bladder cancer data: A preliminary comparison to assess the magnitude of water exchange effects. *Magn Reson Med* 64, 2, 595–603.
- [181] Buckley, D. L., Kershaw, L. E., and Stanis, G. J. 2008. Cellular-interstitial water exchange and its effect on the determination of contrast agent concentration in vivo: dynamic contrast-enhanced MRI of human internal obturator muscle. *Magn Reson Med* 60, 5, 1011–1019.
- [182] Donahue, K. M., Weisskoff, R. M., Chesler, D. A., Kwong, K. K., Bogdanov, A. A., Jr., Mandeville, J. B., and Rosen, B. R. 1996. Improving MR quantification of regional blood volume with intravascular T₁ contrast agents: accuracy, precision, and water exchange. *Magn Reson Med* 36, 6, 858–867.
- [183] Gillard, J. H., Waldman, A. D., and Barker, P. B., Eds. 2010. *Clinical MR neuroimaging. Physiological and functional techniques*. Cambridge University Press, Cambridge.
- [184] Lammertsma, A. A., Brooks, D. J., Beaney, R. P., Turton, D. R., Kensett, M. J., Heather, J. D., Marshall, J., and Jones, T. 1984. In vivo measurement of regional cerebral haematocrit using positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 4, 3, 317–322.
- [185] Todd, M. M., Weeks, J. B., and Warner, D. S. 1993. The influence of intravascular volume expansion on cerebral blood flow and blood volume in normal rats. *Anesthesiology* 78, 5, 945–953.
- [186] Kershaw, L. E. and Cheng, H.-L. M. 2011. A general dual-bolus approach for quantitative DCE-MRI. *Magn Reson Imaging* 29, 2, 160–166.
- [187] Oechsner, M., Mühlhäusler, M., Ritter, C. O., Weininger, M., Beissert, M., Jakob, P. M., Beer, M., Hahn, D., and Köstler, H. 2009. Quantitative contrast-enhanced perfusion measurements of the human lung using the prebolus approach. *J Magn Reson Imaging* 30, 1, 104–111.

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Überlagerung des Magnetfelds mit einem Gradient (nach [1])	4
Abb. 2: x-, y- und z-Achse mit sagittaler, koronarer und transversaler Schicht [1].....	5
Abb. 3: Beeinflussung der Schichtdicke ΔZ durch die Bandbreite des HF-Pulses $\Delta\omega_0$ und durch die Steilheit des Gradienten (nach [1])	5
Abb. 4: Frequenzkodierung entlang der x-Richtung und Phasenkodierung entlang der y-Richtung [1]	6
Abb. 5: Wellen einzelner Voxel bilden ein komplexes Signal [1].....	7
Abb. 6: (1) k-Raum; (2) MRT-Bild nach der Fourier-Transformation [1]	7
Abb. 7: Jede Zeile des k-Raums entspricht einer Messung mit einem bestimmten Phasengradienten (nach [3]).....	8
Abb. 8: (1) k-Raum-Zentrum; (2) MRT-Bild mit geringer Auflösung aus den Informationen des k-Raum-Zentrums; (3) k-Raum-Peripherie; (4) Detailreiches MRT-Bild mit Informationen der k-Raum-Peripherie [1].....	8
Abb. 9: FLAIR-Sequenz: Der Liquor ist dunkel, Läsionen erscheinen hell	10
Abb. 10: Einteilung des k-Raums in eine zentrale Region A und eine periphere Region B (nach [133])	35
Abb. 11: Beispiel eines k-Raums mit 3 verschiedenen B-Untereinheiten (nach [134]).....	35
Abb. 12: Prinzip der parallelen Bildgebung: (1) Datenakquisition durch zwei Empfangsspulen in vergrößertem Abstand. (2) Bilder mit reduziertem Field-of-View und Faltungsartefakten. Gewichtung des Signals durch Spulensensitivität. (3) Rekonstruiertes Bild mit vollständigem Field-of-View (nach [3]).....	36
Abb. 13: Abdeckung des gesamten Gehirns mit 44 Schichten [16].....	37
Abb. 14: (1) Festlegen des Zeitpunkts mit dem ersten Kontrastmittelmaximum; (2) Markierung der Aa. cerebri mediae; (3) Berechnung der 6 Pixel mit dem stärksten Signal	38
Abb. 15: Arterielle Inputfunktion.....	39
Abb. 16: Die Baseline kann hier auf 8 Sekunden festgelegt werden	39
Abb. 17: (1) Markierung des Sinus sagittalis in einer ausgewählten Schicht; (2) Berechnung des maximalen Pixels.....	40
Abb. 18: Gemessene AIF im Vergleich zur Referenz-Vene. Ermittlung der korrigierten AIF anhand der Partialen Volumenkorrektur [16]	41
Abb. 19: (1) Markierung des Sinus sagittalis auf Höhe der A. cerebri media; (2) Nach Übertragung auf alle Schichten Berechnung des hellsten Pixels, hier in einer höheren Schicht	42
Abb. 20: (1) Pixel in der A. cerebri media; (2) Dazugehörige AIF	43
Abb. 21: (1) Der Pixel im Sinus sagittalis mit dem meisten Signal; (2) Partiale Volumenkorrektur.....	44
Abb. 22: Eingezeichnete Regionen: (1) rechts frontal; (2) links frontal; (3) rechts okzipital; (4) links okzipital; (5) Corona radiata rechts; (6) Corona radiata links; (7) Splenium des Balkens; (8) Pons; (9) Thalamus rechts; (10) Thalamus links.....	45
Abb. 23: Vergleich des dynamischen Bildes (1) mit dem FLAIR-Bild (2) beim Einzeichnen einer Region (hier rechts frontal).....	45
Abb. 24: Arterieller Blutfluss (F_B) und Blutvolumen (v_B) im untersuchten Gewebeabschnitt. Bei einer Störung der Blut-Hirn-Schranke kommt es zu einem PS größer 0 (nach [16]).....	47
Abb. 25: Berechnung der hämodynamischen Parameter mittels PMI	47
Abb. 26: (1) Partiale Volumenkorrektur, Faktor 0,20; (2) Eine Schicht der ROI im linken Thalamus; (3) Nach der partialen Volumenkorrektur ergeben sich $PF = 44.55 \frac{ml}{100ml \text{ min}}$ und $PV = 0,49 \frac{ml}{100ml}$	50
Abb. 27: CBF (oben) und CBV (unten) im Vergleich zwischen der Kontrollgruppe (rot) und den MS-Patienten (blau) für jede eingezeichnete Region.....	52

Abb. 28: Δ zeigt den Median der CBF-Werte. Die Fehlerbalken gehen von der 5. bis zur 95. Perzentile. Links: CBF wird durch Erhöhung des CNR deutlich präziser. Rechts: Durch Verminderung zeitlichen Auflösung (TR) werden die Werte unpräziser, aber nicht ungenauer [16].....59

Abb. 29: Das zweite Maximum ist höher als das erste, als Hinweis, dass die Arterie nicht mit Kontrastmittel übersättigt ist.....72

9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Zeitkonstanten (in ms) für verschiedene Gewebe bei 1,5 T nach [3]	2
Tab. 2: ARWMC-Score: 4-Punkte-Skala für die weiße Substanz (nach [129])	27
Tab. 3: ARWMC-Score: 4-Punkte-Skala für die Basalganglien (nach [129]).....	28
Tab. 4: EDSS (nach [24])	29
Tab. 5: Funktionssysteme der EDSS (nach [24])	30
Tab. 6: Angaben zur Patientengruppe	32
Tab. 7: Sequenzparameter der Perfusionsbilder (nach [10, 16]).....	34
Tab. 8: Ergebnisse der scheinbaren Plasmavolumina (in $\frac{ml}{100ml}$) und der Korrekturfaktoren.....	48
Tab. 9: Mittelwert \pm SD der Pixelzahl für jede Region.....	49
Tab. 10: Ergebnisse der statistischen Auswertung	53

10. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

In erster Linie vielen Dank an Prof. Dr. Dr. Maximilian Reiser für die Möglichkeit der Promotion am Institut für klinische Radiologie.

Mein Dank gilt ganz besonders Dr. Michael Ingrisch, der mich bei all meinen Fragen und Problemen unterstützt, der mir mit viel Geduld die Physik nahe gebracht und mich immer wieder neu motiviert hat. Vielen Dank für die hilfsbereite und kompetente Betreuung.

Danke an Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner, die mich mit Ihrer herzlichen Art am Institut für klinische Radiologie aufgenommen, lehrreiche Arbeitsgruppentreffen organisiert hat und für alle meine Fragen stets ein offenes Ohr hatte.

Den MTRAs der MRT danke ich für Ihre freundliche Unterstützung bei technischen und logistischen Problemen und allen Mitarbeitern der Radiologie für die angenehme Atmosphäre in der Abteilung, wo ich mich während meiner Arbeit stets wohl gefühlt habe.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mir immer hilfreich zur Seite standen.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum/-ort 22.04.1988, Schwabach
Familienstand ledig

Schulbildung

09/1998 – 06/2007 Adam-Kraft-Gymnasium, Schwabach,
Abschluss: Abitur (1,6)

Studium

10/2007 – 08/2009 Medizinstudium an der LMU München;
Vorklinischer Abschnitt (Physikum: 1,5)
10/2009 – 11/2013 Klinischer Abschnitt (Staatsexamen: 1,5)

Dissertation:

am Institut für klinische Radiologie der LMU München
Thema: Dynamische kontrastmittelunterstützte MRT zur Bestimmung von zerebralen Perfusionsparametern bei intakter Blut-Hirn-Schranke

Praktika

03/2010 Gynäkologie in der Klinik Hallerwiese, Nürnberg
09/2010 Pädiatrie in der Praxis Dr. Bauer, Dr. Vogel, Roth
03/2011 Anästhesiologie im Klinikum Großhadern, München
09/2011 Radiologie im Klinikum Großhadern, München
09 – 10/2012 Chirurgie im Hospital de Clínicas, Curitiba, Brasilien
10 – 12/2012 Chirurgie im Regionalkrankenhaus Bozen, Italien
12 – 04/2013 Pädiatrie im Klinikum Augsburg
04 – 07/2013 Innere Medizin im Klinikum Ingolstadt

Beruflicher Werdegang

08/2014 – 09/2015 Assistenzärztin in der Geriatrie am Klinikum Nürnberg
Seit 10/2015 Assistenzärztin in der internistischen Notaufnahme am Klinikum Nürnberg

Nürnberg, 21. Januar 2016

Sina Herberich

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

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.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand