

1 Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste demyelinisierende Erkrankung weltweit. In der nördlichen Hemisphäre ist sie die häufigste neurologische Erkrankung junger Erwachsener. Als „Charcot Trias“ in die Literatur eingegangen ist die Beschreibung des Krankheitsbildes der Multiplen Sklerose (MS) aus Nystagmus, Intentionstremor und skandierender Sprache durch den französischen Neurologen M. Charcot 1868 [1]. Bei der Autopsie dieser Patienten wurden disseminiert multiple, plaqueartige Narben im zentralen Nervensystem (ZNS) gefunden, die der Erkrankung ihren Namen als „Sclerose en Plaque“ einbrachten. In der heutigen Terminologie hat sich die Bezeichnung Multiple Sklerose oder Encephalomyelitis disseminata etabliert.

Die Kernspintomographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Krankheit aufgrund ihrer großen Sensitivität als wichtiges Instrument erwiesen. Mit der Entwicklung fortgeschrittener MR-Techniken wie Magnetresonanzspektroskopie und Magnetisierungstransferbildgebung stehen Verfahren zur Verfügung, diese Kenntnisse über die Multiple Sklerose weiter zu vertiefen.

Zielsetzung:

Die Zielsetzung der vorliegenden Dissertation war es, die Magnetresonanzspektroskopie und die Magnetisierungstransferbildgebung hinsichtlich ihrer Wertigkeit in Diagnose und Verlaufsbeurteilung bei Multipler Sklerose, insbesondere unter Therapie mit Interferon beta 1a, zu beurteilen.

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1 Epidemiologie

In der nördlichen Hemisphäre ist die MS eine mit einer Prävalenz von 0,1 % [2] die häufigste neurologische Erkrankung junger Erwachsener. Studien über die Verteilung der Erkrankungshäufigkeit zeigen, dass eine Bevorzugung von Kaukasiern insbesondere skandinavischer und schottischer Abstammung besteht [3], während beispielsweise Mongolen, amerikanische Indianer, Chinesen, Schwarzafrikaner, Lappen und ungarische Zigeuner selten erkranken. Außerdem beschreiben verschiedene Autoren ein Zunehmen der Prävalenz mit wachsender Entfernung vom Äquator in nördlicher Richtung [4, 5]. Andere Autoren vermuten die Ursache der geographischen Unterschiede im Anteil an eingewanderten Nordeuropäern in der Gesamtbevölkerung [3, 6]. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen 25 und 45 Jahren. Frauen erkranken etwa 2,5 mal häufiger.

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Intensiver Forschung zum Trotz konnte die Ätiologie der MS bis heute nicht vollständig geklärt werden. Bei Studien an Zwillingspaaren und Familien konnten genetische Einflüsse auf die Krankheitsentstehung belegt werden [7, 8]. Genloci des HLA-Komplexes, des CD-3 Rezeptors, von Myelinprotein oder von Zytokinen wurden mit unterschiedlichen und zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen untersucht [9, 10]. Zusätzlich werden nach derzeitigem Wissensstand infektiöse Agentien wie Chlamydien oder Viren wie bspw. das HHV Typ 6 [11] [12] mit der Krankheitsentstehung in Verbindung gebracht. Während die autoimmune, T-Zell vermittelte Genese der MS sicher erscheint und mit Myelinproteinen immunisierte T-Zellen im Tierversuch die Blut-Hirn-Schranke überwandern und eine Immunreaktion im ZNS verursachen [13], sind die auslösenden Faktoren noch nicht genau bekannt. Wahrscheinlich ist eine

komplexe Immunkaskade unter Beteiligung von Faktoren wie zytotoxischen T-Zellen, Zytokinen (TNF alpha, IFN-gamma, Interleukin-2) und toxischen Metaboliten (Sauerstoffradikale) an der Zerstörung der Myelinscheiden des ZNS beteiligt.

1.1.3 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Die schon erwähnte „Charcot Trias“, die durch Schädigung des Cerebellums oder des Hirnstamms entsteht, wird nur in seltenen Fällen als Erstmanifestation beobachtet. Da die MS eine disseminierte Erkrankung im gesamten ZNS ist, variieren die Symptome beträchtlich. Häufig zu beobachten, insbesondere bei Erstmanifestation, ist die Beteiligung des N. opticus [14]. Hierbei reicht die Symptomatik von Visusminderung bis Visusverlust. Auch eine Beteiligung der Augenmuskeln mit Entstehung von Doppelbildern ist häufig.

Typische Symptome sind Sensibilitätsstörungen wie Taubheitsgefühl und Kribbelparästhesien in den Extremitäten auch bei Erstmanifestation. Meist lässt sich bei Diagnosestellung eine Form dieser Missempfindungen schon in der Anamnese des Patienten finden.

Im Verlauf der Erkrankung kann es auch zu spastischen Paresen kommen, die für den Patienten eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität bedeuten. Läsionen im Cerebellum führen zu Einschränkungen der feinmotorischen Fähigkeit, zu Blasenfunktionsstörungen mit Inkontinenz oder Harnretention sowie imperativem Harndrang. Im Verlauf der Erkrankung kommt es auch häufig zu dysphorischen Zuständen und Verringerung der kognitiven Leistung bis hin zur Demenz.

Zur Diagnosestellung der MS wurden im Laufe der Zeit verschiedene Kriterien erarbeitet. Derzeit am verbreitetsten sind wahrscheinlich die Kriterien nach Poser [15] zur Einteilung in gesicherte und wahrscheinliche MS. Vom International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis aktuell empfohlen werden allerdings die Kriterien nach Mc Donald [16], die die Diagnosestellung bei unsicheren Befunden erleichtern sollen.

| Klinische Präsentation (Schübe) | Klinisch objektivierbare Läsionen | Weiter erforderliche Kriterien |
|---|-----------------------------------|---|
| 2 oder mehr | 2 oder mehr | <ul style="list-style-type: none"> Keine, zusätzliche Evidenz wünschenswert und muss mit MS vereinbar sein |
| 2 oder mehr | 1 | <ul style="list-style-type: none"> Räumliche Disseminierung in der MRT Oder positiver Liquorbefund und zwei oder mehr MS-typische Läsionen in der MRT Oder weiterer klinischer Schub |
| 1 | 2 oder mehr | <ul style="list-style-type: none"> Zeitliche Dissemination in der MRT Oder zweiter klinischer Schub |
| 1 | 1 | <ul style="list-style-type: none"> Räumliche Dissemination in der MRT oder zwei oder mehr typische Läsionen in der MRT mit positivem Liquorbefund Und Zeitliche Dissemination in der MRT oder zweiter klinischer Schub |
| 0 (primär progredienter Verlauf) | 1 | <ul style="list-style-type: none"> Positiver Liquorbefund Und Räumliche Dissemination in der MRT mit 9+ cerebralen Läsionen oder 2+ Läsionen im Rückenmark oder 4-8 cerebralen und 1 Rückenmarksläsion oder auffällige VEP mit 4-8 cerebralen oder 1-3 cerebralen und einer Rückenmarksläsion Und Zeitliche Dissemination in der MRT oder kontinuierliche Progression über 1 Jahr. |

Tabelle 1: Kriterien nach Mc Donald.

1.1.4 Verlaufsformen der MS

Man unterscheidet grundsätzlich verschiedene Verlaufsformen der MS, schubförmig-remittierende (relapsing remitting, RR-MS), primär und sekundär chronisch progrediente (primary progressive, PP-MS, secondary progressive, SP-MS), benigne (klinisch stumme) und maligne Verläufe. Als Schub wird das länger als 24 Stunden anhaltende, erstmalige oder wiederholte Auftreten neurologischer Symptome bezeichnet.

Zwischen zwei Schüben muss definitionsgemäß ein Intervall von mindestens 4 Wochen liegen. Die schubförmig remittierende MS ist durch vollständige oder zumindest partielle Rückbildung der Symptome nach den Schüben gekennzeichnet. Sie kann im weiteren Verlauf in eine sekundär chronisch progrediente Form übergehen.

Im Verlauf der primär chronisch progredienten MS verschlechtert sich die neurologische Symptomatik schleichend und ohne wesentliche Regredienz und ohne Abgrenzbarkeit einzelner Schübe.

Die klinische Einschätzung erfolgt in der Regel nach der 1983 erarbeiteten Expanded Disability Status Scale, der EDSS [17]. Hierfür wird der neurologische Status verschiedener Systeme benutzt um den Grad der Behinderung durch die Multiple Sklerose einzuschätzen. Untersucht werden Funktionsfähigkeit der Pyramidenbahn, des Kleinhirns, des Hirnstamms, des Sensoriums, die Blasen- und Mastdarmfunktion, das visuelle System und die cerebrale Funktion im Hinblick auf mnestiche oder kognitive Defizite oder auf ein eventuelles hirnorganisches Psychosyndrom.)

Im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen und klinischen Kohortenstudien hat sich herausgestellt, dass die EDSS häufig graduelle Progredienz der Erkrankung unterbewertet beziehungsweise nicht sensitiv genug ist um geringe Veränderungen im Grad der Behinderung zu erkennen und zu beurteilen. Deshalb wurde von der the National Multiple Sclerosis Society der USA eine verbesserte Skala zur Einschätzung einer Pro- oder Regredienz der Erkrankung

angeregt, die vor allem in Therapiestudien auch subtilere Veränderungen zuverlässig nachweisen kann, der sogenannte Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) [18]. Er besteht aus 3 Tests, die mit Z-scores bewertet werden. Auf die Berechnung des MSFC wird im Methodenteil eingegangen.

1.1.5 Therapie der MS

Obwohl die MS bis heute nicht kausal behandelt werden kann, hat sich die Therapie in den letzten Jahren deutlich verbessert.

Im akuten Schub ist die Behandlung mit einem hochdosiertem Corticosteroid der Goldstandard [19, 20]. Die Wirkung wird über Hemmung der Freisetzung inflammatorischer Zytokine, Verringerung der Ödembildung und Verminderung der Hirnschrankenstörung vermittelt. Nach Abklingen des Schubes sollte eine immunmodulatorische Therapie folgen.

Die Gabe von Interferon- β 1a/b (IFN- β 1a/b) hat sich in klinisch kontrollierten Doppelblind Studien als protektiv wirksam erwiesen. Sowohl das Läsionsvolumen in der MRT als auch die Häufigkeit und Schwere der Schübe konnten vermindert werden. Die Wirkung des Medikaments wird am ehesten über die Hemmung der T-Zell-Proliferation und Modulation der Aktivität von T-Suppressorzellen vermittelt [21, 22]. Außerdem ist eine Beeinflussung inflammatorischer und immunmodulatorisch wirksamer Zytokine wahrscheinlich.

Weitere Möglichkeiten der Behandlung bestehen in subkutaner Gabe von Copolymer 1 (Glatiramazetat), einem Polypeptid aus Alanin, Glutamin, Lysin und Tyrosin, das in Studien die Schubhäufigkeit und Krankheitsaktivität statistisch signifikant verringerte [23].

Bei Therapieresistenz wird trotz partiell ausgeprägter Nebenwirkungen Mitoxantron und/oder Azathioprin und/oder Cyclophosphamid verwandt. Eine Therapiealternative mit i.v. Immunglobulinen und Plasmapherese war in Studien erfolgreich. Zusätzlich zur medikamentösen Therapie sollte ggf. eine unterstützende Physiotherapie und psychologische Betreuung erfolgen.

1.2 Magnetresonanztomographie

1.2.1 Einleitung

Die magnetische Kernresonanz wurde von Bloch und Purcell 1946 unabhängig voneinander entdeckt [24, 25]. Sie erhielten für diese Entdeckung im Jahre 1952 den Nobelpreis für Physik. Schon in den fünfziger Jahren wurde die magnetische Kernresonanz in der Chemie und Physik zur Untersuchung flüssiger und fester Substanzen angewendet. Im Vordergrund stand dabei die Magnetresonanzspektroskopie.

Im Jahre 2003 wurde Lauterbur und Mansfield für die Entdeckung der Magnetresonanztomographie (MRT), die Lauterbur 1973 vorgestellt hatte [26] der Nobelpreis für Medizin verliehen.

In den Jahren zwischen Entwickl und Verleihung des Nobelpreises hat die MRT eine rasante Entwicklung hinter sich gebracht. Aufgrund des revolutionär hohen Weichteilkontrastes können Gewebe häufig weit differenzierter untersucht werden als beispielsweise mit der Computertomographie.

Durch Veränderung bestimmter Sequenzparameter können Messungen durchgeführt werden, die nur bestimmte chemische Strukturen wie z.B. frisches Blut höchst sensitiv anzeigen. Mit der Entwicklung immer stärkerer Magnetfelder und leistungsfähigerer Gradientensysteme werden nicht nur konventionelle Sequenzen höher auflösend und schneller sondern auch funktionelle Untersuchungen durchführbarer und genauer.

Mit der MRT-Spektroskopie beispielsweise können in vivo biochemische Prozesse anhand bestimmter Metabolite untersucht werden und damit Veränderungen des Hirnstoffwechsels und eventuelle Schädigungen sichtbar gemacht werden. Beispielsweise kann Tumorwachstum anhand bestimmter Metabolite sicherer erkannt werden oder die cerebrale Beteiligung mehrerer Stoffwechselerkrankungen früher und genauer nachgewiesen werden.

Mit der Magnetisierungstransferbildgebung können Veränderungen im Gehalt an Makromolekülen wie dem Myelin, das der konventionellen MRT aufgrund der extrem kurzen Relaxationszeiten entgeht, differenziert analysiert werden. So können Schädigungen der Nervenbahnen früher bemerkt und der Grad der Schädigung quantitativ untersucht werden.

Die MRT verwendet keine ionisierenden Strahlen und hat nach derzeitigem Wissensstand keine schädlichen Nebenwirkungen.

1.2.2 Grundlagen

1.2.2.1 Kernspin

Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl an Nukleonen wie zum Beispiel Wasserstoffkerne besitzen einen Drehimpuls, den so genannten Spin und damit ein magnetisches Moment $\vec{\mu}$, welches zum Kernspin \vec{J} proportional ist. Unter Einbeziehung einer Konstante γ ergibt sich:

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{J}.$$

Das gyromagnetische Verhältnis γ ist eine Naturkonstante und für jeden Kern unterschiedlich und charakteristisch. Für Protonen beträgt γ $2,675 \cdot 10^8$ rad/T/s oder $0,4257 \cdot 10^8$ Hz/T.

1.2.2.2 Larmorfrequenz

Befinden sich Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Nukleonen in einem konstanten äußeren Magnetfeld \vec{B}_0 führt das magnetische Moment $\vec{\mu}$ eine Präzessionsbewegung mit der sogenannten Larmorfrequenz ω aus. Dabei gilt

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0.$$

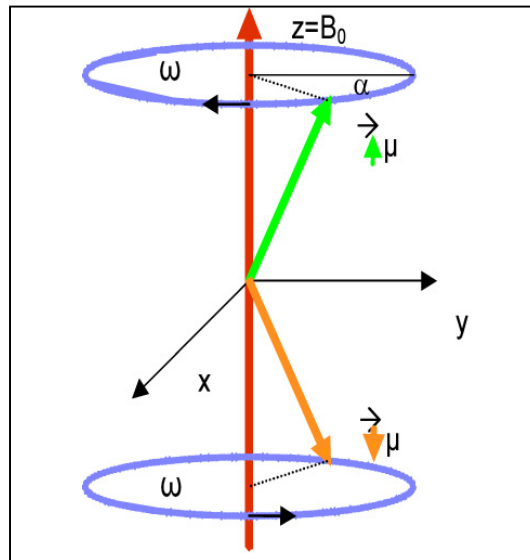


Abbildung 1: Darstellung des Kernspins mit Richtungsquantisierung im äußeren Magnetfeld und Larmorfrequenz. Der parallele Zustand (grün) des Spins ist energieärmer.

Durch die Energiedifferenz der parallelen gegenüber der antiparallelen Ausrichtung des Kernspins ergibt sich eine geringe Bevorzugung des niedrigerenergetischen parallelen Zustands und damit eine Nettomagnetisierung die ungleich Null ist. Bei Energiezufuhr durch elektromagnetische Wellen mit der Resonanzfrequenz des Kerns im äußeren Magnetfeld, der Larmorfrequenz, erfolgt ein Übergang zu einem Zustand höherer Energie und damit eine Auslenkung der Magnetisierung. Dieser Vorgang wird als magnetische Kernresonanz bezeichnet. Für den in dieser Arbeit untersuchten Wasserstoff beträgt die Larmorfrequenz etwa 63,87 MHz.

Grundsätzlich ließe sich mit jedem Kern, der eine ungerade Anzahl an Nukleonen enthält, medizinische Bildgebung durchführen. Aufgrund des reichhaltigen Vorkommens im Gewebe wird für übliche Bildgebungstechniken fast ausschließlich Wasserstoff benutzt. In der Magnetresonanztomographie wird zum Beispiel auch Phosphor untersucht.

Wenn ein Kern durch Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses in einen Zustand höherer Energie gebracht wurde strebt er nach dem Ausschalten des Impulses wieder das niedrigere Energielevel an. Dabei wird die Energiedifferenz als elektromagnetisches Signal frei und kann von einer Empfangsspule

aufgenommen werden. Je nach untersuchtem Gewebe sind die Zeiten von Abschalten des Hochfrequenzimpulses bis zur Rückkehr in das Gleichgewicht unterschiedlich. Man nennt diese Zeiten Relaxationszeiten und sie spielen für die medizinische Bildgebung eine entscheidende Rolle. In der Magnetresonanztomographie werden Spin-Gitter Relaxationszeit oder T1-Relaxationszeit und Spin-Spin Relaxationszeit oder T2 Relaxationszeit unterschieden.

Als Spin Gitter Relaxation wird die Rückkehr der Spins in die Longitudinalmagnetisierung bezeichnet. Gleichzeitig sind die Spins nach Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses in Phase und dephasieren in einer bestimmten, vom Gewebe abhängigen Zeit wieder. Dieser Vorgang wird als Spin-Spin Relaxation definiert. Der Verlust der Magnetisierung nimmt in beiden Fällen einen exponentiellen Verlauf.

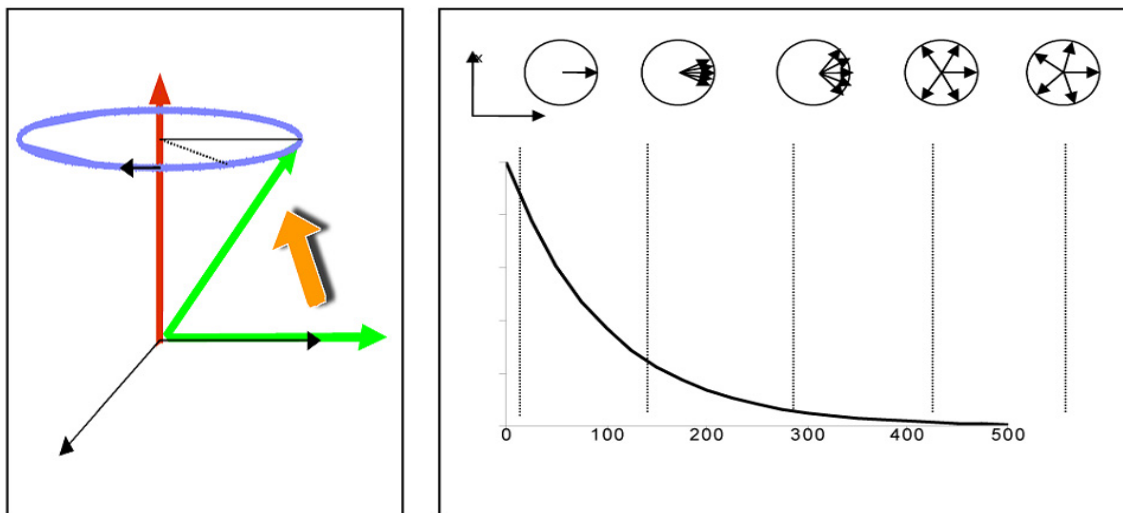


Abbildung 2: Schematische Erläuterung von Spin-Gitter Relaxation (links) mit Abklingen der Longitudinalmagnetisierung und Spin-Spin Relaxation (rechts) mit Dephasierung der Spins in der Transversalebene und damit Abklingen der Transversalmagnetisierung.

T1 ist definiert als die Zeit, in der die Longitudinalmagnetisierung nach einem 90° Puls zu 63 %, T2 als die Zeit in der die Transversalmagnetisierung zu 63 % abgeklungen ist. T1 und T2 sind zum Beispiel von Wassergehalt, Temperatur, Kernbewegung und lokalem Magnetfeld des untersuchten Objektes abhängig.

T1 und T2 sind für verschiedene Gewebe spezifisch und unterschiedlich.

| Gewebe | T ₁ [ms] | T ₂ [ms] |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Graue Hirnsubstanz | 920 ± 160 | 101 ± 13 |
| Weißer Hirnsubstanz | 790 ± 130 | 92 ± 22 |
| Blut (abhängig vom Oxygenierungsgrad) | 1100-1400 | 150-200 |
| Liquor | >4000 | >2000 |
| Niere | 650 ± 180 | 58 ± 24 |
| Skelettmuskel | 870 ± 160 | 47 ± 13 |
| Leber | 500 ± 110 | 43 ± 14 |
| Fett | 260 ± 70 | 84 ± 36 |

Tabelle 2: Relaxationszeiten verschiedener Gewebe

Durch die Veränderung der Untersuchungsparameter lässt sich ein Kontrast zwischen verschiedenen Geweben oder zwischen normalem und pathologisch verändertem Gewebe erzielen.

1.2.3 Magnetresonanztomographie bei Multipler Sklerose.

Aufgrund ihrer hohen Sensitivität gehört die MRT zur Routinediagnostik bei Verdacht auf MS. Mit Protonendichte- und T2-gewichteten oder TIRM (FLAIR) Sequenzen lassen sich Signalinhomogenitäten in der weißen Substanz im ZNS zuverlässig abgrenzen [27]. Durch die Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel kann eine Hirnschrankenstörung und damit ein akutes entzündliches Geschehen nachgewiesen werden.

Nach anfänglicher Euphorie über die diagnostischen Möglichkeiten mussten bald Einschränkungen bezüglich der Spezifität dieser Veränderungen gemacht werden. Viele Alterationen der weißen Substanz gehen mit ähnlichen Hyperintensitäten in T2-gewichteten Sequenzen einher.

So kann eine MS allein durch die konventionelle MRT nicht sicher von anderen Erkrankungen wie z.B. einer Borreliose oder einer mikroangiopathisch bedingten Leukenzephalopathie unterschieden werden. Dies führte in den Anfangstagen der MR-Bildgebung häufig zu Fehldiagnosen.

Das genaue pathologische Substrat der Läsionen kann auch durch Kontrastmittelgabe nicht bestimmt werden. So zeigt die MS kein pathognomonisches Muster einer Kontrastmittelaufnahme und viele andere das Cerebrum betreffende Erkrankungen wie zum Beispiel Metastasen können ein ähnliches Muster an Kontrastmittelaufnahme zeigen.

Auch innerhalb der MS gibt es verschiedene Ursachen für die typischen, periventrikulären, T2 hyperintensiven Signalveränderungen. Bei histologischer Untersuchung der Läsionen kann bei gleicher Morphologie in der MRT sowohl eine gliotische Schädigung, eine akut entzündliche Komponente als auch eine Demyelinisierung vorherrschen.

Wenngleich in aktuellen Studien häufig die Anzahl der Läsionen als auch das Läsionsvolumen bestimmt wird, um ein objektiveres Kriterium zur Hand zu haben, kann hiermit oft nur eine eingeschränkte Aussage über die Veränderungen beispielsweise bezüglich eines Therapieeffektes getroffen werden. Es zeigt sich nämlich, dass die Läsionsanzahl weder mit dem Grad der Behinderung noch dem Fortschreiten der Erkrankung besonders gut korreliert.

Eine Läsion, die sich im Hirnstamm befindet bedeutet für den Patienten meist eine weit größere Einschränkung der Lebensqualität als eine periventrikuläre Läsion.

Zudem wird seit einiger Zeit neben der fokalen entzündlichen Komponente der MS auch ein diffuser Prozess in der weissen Substanz vermutet. Diese, in der konventionellen MRT unauffällig erscheinenden weissen Substanz, der „Normal Appearing White Matter“ (NAWM) vermuteten Veränderungen entgehen der Untersuchung in der MRT mit den bekannten T2-, T1-gewichteten Sequenzen wie auch der Flair. Auch die Gabe eines Kontrastmittels führt nicht zu einer Darstellbarkeit dieser Veränderungen.

Verschiedene Studien haben messbare Alterationen in der NAWM durch fortgeschrittene MRT-Untersuchungen festgestellt [28, 29]. In Untersuchungen mit der MRT-Spektroskopie (MRS) und auch in Untersuchungen mittels diffusionsgewichteter Sequenzen konnten statistisch signifikante Veränderungen der NAWM im Vergleich zum Normalkollektiv beobachtet werden. Als aussichtsreiche Technik hat sich auch die Untersuchung des Magnetisierungstransfers (MT) erwiesen.

1.2.4 Magnetresonanzspektroskopie

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) bietet die Möglichkeit zur metabolischen Charakterisierung von Gewebe und wird seit langem zur Untersuchung chemischer Substanzen in vitro benutzt. Bei dieser Methode können Metabolite mittels Spektralanalyse in einem Gewebe voneinander getrennt dargestellt und quantitativ gemessen werden.

Zur Erzeugung der Spektren macht man sich den sogenannten Chemical Shift zunutze. In verschiedenen chemischen Umgebungen besitzen die Protonen eine geringfügig von der freien Wassers unterschiedliche und spezifische Resonanzfrequenz.

Diesen Chemical Shift kann man beispielsweise auch in klinischen bildgebenden Sequenzen nutzen um Grenzen zwischen Fett und Wasser zu untersuchen. Dabei entsteht durch die unterschiedliche Resonanzfrequenz eine Phasendifferenz die eine Betonung der Grenzen zwischen Fett und Wasser bewirkt.

Das nach Anregung empfangene Signal wird durch eine mathematische Operation, die sogenannte Fourier Transformation in ein Spektrum mit für jede Resonanzfrequenz charakteristischen Peaks umgewandelt.

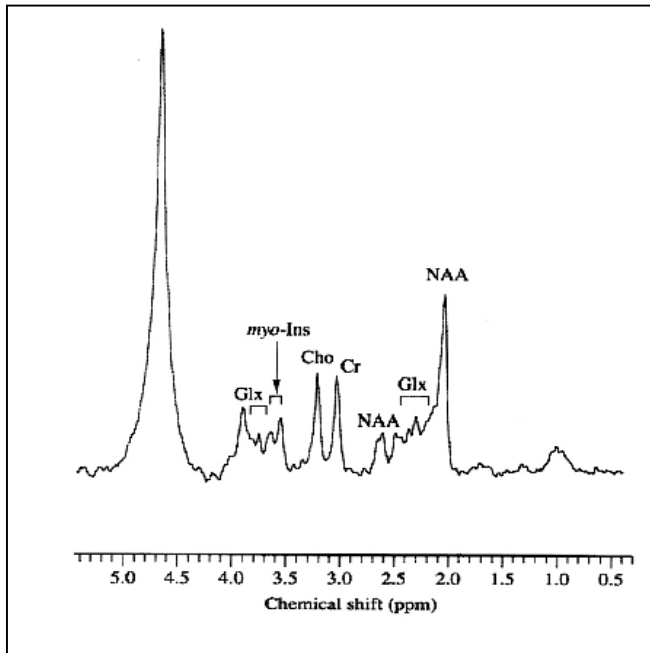


Abbildung 3: Darstellung der Metabolite über die Frequenz.

Durch die Erzeugung sehr homogener Magnetfelder in klinischen MR-Tomographen ist es auch möglich in vivo Volumina innerhalb des menschlichen Körpers mit der MRS zu untersuchen. Aufgrund der Bewegungsarmut des Gehirns und der sphärischen Gestalt nahezu ohne lufthaltige Räume ist dieses Verfahren in der Neuroradiologie gut einsetzbar.

Um ein von der Feldstärke des verwendeten MRT-Geräts unabhängiges Bezugssystem zu erhalten wurde die Skalierung der Resonanzfrequenzen in Millionstelteile „parts per million“ (ppm) der Wasserresonanzfrequenz des jeweiligen Systems etabliert.

Messbar ist nun die Amplitude, die Halbwertsbreite und die Frequenz des Peaks. Änderungen der Stärke von B_0 verursachen allerdings eine Änderung der Peakamplitude. Deshalb wird für eine verbesserte Quantifizierung nach erfolgter Phasen- und Basislinienkorrektur ein „Fitting“ des Spektrums durch eine je nach Peakform angepasste Funktion durchgeführt und das Integral der Funktion bestimmt.

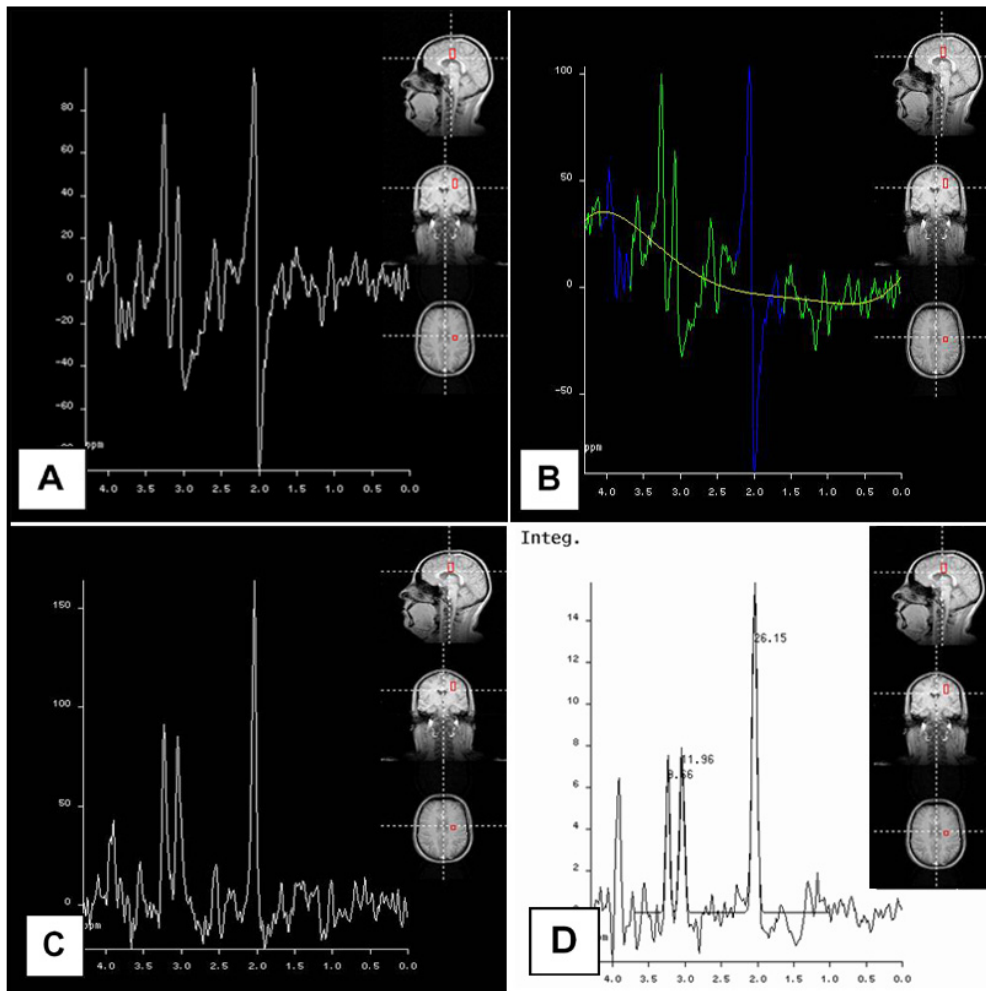


Abbildung 4: A-C Phasen und Basislinienkorrektur, D Fitting des korrigierten Signals und Bestimmung des Integrals.

Da die Konzentration der Metabolite gegenüber dem Wasser 1×10^{-5} kleiner ist, sind mehrere Modifizierungen der Untersuchung nötig.

- Das Magnetfeld muss sehr homogen sein da die Unterschiede der Resonanzfrequenzen der Peaks sehr klein sind. Schon bei geringen Inhomogenitäten des Magnetfeldes sind die Peaks nicht mehr voneinander trennbar. Hierfür wird eine vor jeder Korrektur des lokalen Magnetfeldes über Korrekturspulen durchgeführt, der so genannte „Shim“.
- Es sind viele Anregungen und Mittelungen notwendig um das Signal vom Grundrauschen zu trennen.

- Um die Peaks der Metabolite aus der Überdeckung durch den Wasserpeak herauszuarbeiten ist eine Wasserunterdrückung durch spezielle Pulssequenzen notwendig.

Da die gemessenen Signalintensitäten von der Signalqualität abhängig sind können die Messungen nicht ohne weiteres zur Quantifizierung herangezogen werden. Als de facto Standard zur Quantifizierung hat sich die Bildung einer Ratio der Peakintegrale im Verhältnis zum Peak des Creatins (Cr) etabliert, welches bei der Multiplen Sklerose weitgehend konstant bleibt [30].

1.2.5 Magnetresonanzspektroskopie bei MS

Bei 1,5 Tesla Feldstärke sind zur Beurteilung der neuronalen und axonalen Integrität des Cerebrums der Gehalt an N-Acetylaspartat und Cholin interessant. NAA ist ein Metabolit, der cerebral ausschließlich in Neuronen vorhanden ist und [31].

Eine Erniedrigung des NAA in der weissen Substanz weist auf eine Schädigung der Neurone hin. In früheren Studien konnte diese Erniedrigung mit der MRS nachgewiesen werden. Hierbei wurde partiell auch eine Korrelation der Erniedrigung des NAA mit dem Grad der Behinderung durch die Krankheit festgestellt [32-35].

Abseits der Erniedrigung des NAA in den typischen Läsionen konnte in bisherigen Studien auch eine Schädigung der NAWM nachgewiesen werden [36, 37].

Ein weiterer interessanter Parameter in der MRS ist das Cholin, ein Metabolit, der vor allem bei erhöhtem zellulären Membranumsatz erhöht ist. Bei der Multiplen Sklerose ist das sowohl bei Demyelinisierung als auch bei entzündlichen Veränderungen oder bei Gliose der Fall.

In bisherigen Studien konnte eine Erhöhung des Gehaltes an Cholin in Läsionen und auch in NAWM vor der Formierung einer Läsion festgestellt werden [38, 39].

1.2.6 Magnetisierungstransfer

Als Magnetisierungstransfer (MT) wird ein Phänomen bezeichnet, bei dem es zum Austausch der Magnetisierung zwischen den an Makromoleküle gebundenen und den freien Protonen kommt. Der Vorgang wurde 1963 von Forsen und Hoffman zum ersten Mal beschrieben [40].

Die Anwendung in der medizinischen Bildgebung zur Darstellung einer neuen Art von Kontrast wurde im Jahre 1989 von Wolff und Balaban am Beispiel des Nierenparenchyms und des Skelettmuskels zum ersten Mal vorgestellt [41].

Für die Erklärung des MT-Effektes wird ein Modell verwendet, was die Protonen in zwei Kompartimente aufteilt, ein Anteil freier Protonen und ein Anteil gebundener Protonen.

Die mobilen Protonen des ungebundenen Wassers werden in der heutigen MR-Bildgebung üblicherweise verwendet. Sie besitzen eine lange Spin-Spin-Relaxationszeit und eine starke Resonanz über einen kleinen Frequenzbereich.

Die gebundenen Protonen besitzen eine extrem kurze Spin-Spin-Relaxationszeit (wenige ms) und sind aus diesem Grund in der konventionellen MR-Bildgebung nicht darstellbar. Sie verfügen über eine Resonanz über einen breiten Frequenzbereich.

Der Vorgang des Austausches der Magnetisierung geschieht im Gewebe hauptsächlich über Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen den Spins.

Für die Nutzung des MT Effektes in der Bildgebung wird die unterschiedliche Resonanzfrequenz der freien und gebundenen Protonen verwendet.

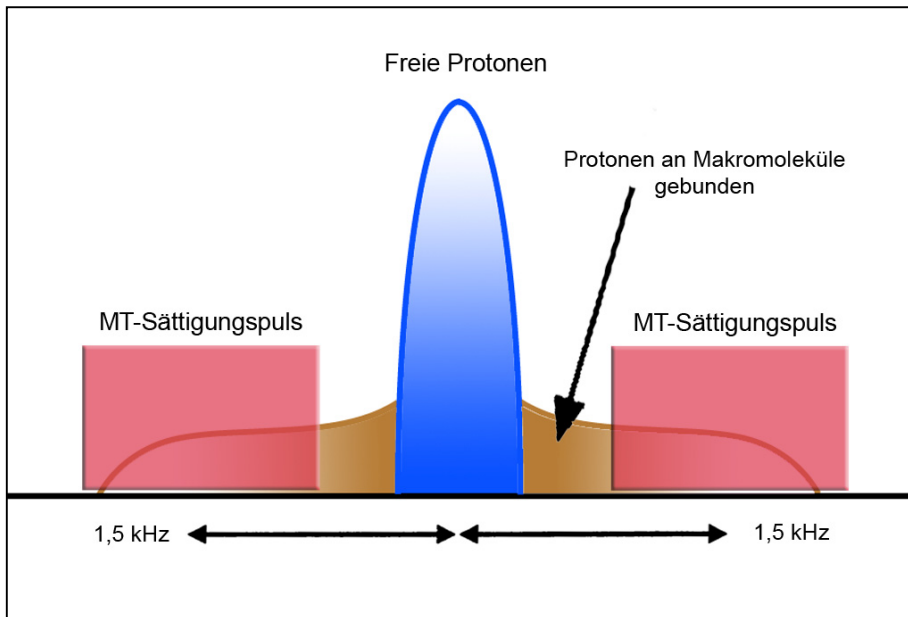


Abbildung 5: Schematische Darstellung des MT-Signals und der Sättigung durch den Off-Resonanz-Puls.

In einer üblichen Bildgebungssequenz ist das MT-Signal im Gesamtsignal enthalten. Durch Einstrahlung eines Sättigungspulses, eines sogenannten Off-Resonanz-Puls mit einer etwa 1,5 kHz von der Resonanz des Wassers entfernten Frequenz, lassen sich die gebundenen Protonen aus dem aufgenommenen Gesamtsignal entfernen.

Das Ergebnis ist ein insgesamt schwächeres Signal, welches deutlich weniger Anteil der gebundenen Protonen am Gesamtsignal besitzt.

Der dargestellte Kontrast wird Magnetisierungstransferkontrast (MTC) genannt. Er hängt von den Sequenzparameter, von den Parametern des Sättigungspulses, von der Feldstärke des Magneten und von der Konzentration der freien und gebundenen Protonen ab [42]. Gewebe besitzen durch die verschiedene Konzentration der Protonengruppen einen unterschiedlichen MTC [43].

1.2.7 Magnetisierungstransferbildung bei MS

Die weisse Substanz im Gehirn ist für die Bildgebung mit dem Magnetisierungstransfer gut geeignet. Sie besteht zu einem großen Teil aus Myelin, einem Makromolekül welches durch den großen Anteil an gebundenen Protonen einen hohen MT-Effekt aufweist [44].

Wie erwähnt besitzen die konventionellen T2-gewichteten Sequenzen in der Bildgebung der MS eine hohe Sensitivität aber eine geringe Spezifität. In der letzten Zeit hat daher die MT-Bildgebung aufgrund ihrer erweiterten Information über den histopathologischen Zustand der weißen Substanz an Bedeutung gewonnen.

Zuerst wurde der MTC vor allem eingesetzt um einen höheren Kontrast zwischen Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen und dem übrigen Parenchym zu erreichen. Dabei wurde der Effekt genutzt, dass im Gegensatz zur normalen weißen Substanz in anreichernden Läsionen kein Signalverlust durch den Sättigungspuls auftritt [45, 46].

Eine weitere Einsicht in subtilere Veränderungen des Hirnparenchyms ermöglicht die Analyse mithilfe der Magnetisierungstransfer-Ratio (MTR) [47]. Um die MTR, den Anteil des MT-Signals am Gesamtsignal, zu bestimmen wird die Sequenz einmal ohne und einmal mit dem Off-Resonanz-Puls gemessen. Der Scanner darf zwischen den beiden Messungen keine weiteren Anpassungen vornehmen. Mithilfe der Formel

$$MTR = (M_0 - M_s) / M_0$$

lässt sich der Signalanteil des MT-Effektes am Gesamtsignal berechnen, wobei M_0 die Signalintensität ohne MT-Puls und M_s die Signalintensität mit MT-Puls bedeutet. Hierzu werden die beiden Sequenzen pixelweise voneinander abgezogen. Anhand manuell festgelegter Regions of Interest (ROI) kann dann die MTR von interessierenden Arealen bestimmt werden.

Ein eleganteres Verfahren zur Bestimmung von ROI ist die semiautomatische Segmentierung z.B. von Läsionen im Marklager oder der Normal erscheinenden weissen Substanz, der Normal Appearing White Matter (NAWM), auf die später eingegangen wird.

In Untersuchungen an Affen mit experimentell erzeugter allergischer Encephalomyelitis konnte eine Studie in ödematösen cerebralen Läsionen zuerst 1992 eine veränderte MTR nachweisen [48]. Im Vergleich zur gesunden weißen Substanz fand sich hier eine gering reduzierte MTR. In folgenden Messungen an MS Patienten konnte eine große Bandbreite an MTR-Reduktion in Läsionen nachgewiesen werden. Anhand histopathologischer Korrelation konnten weitere Studien nachweisen, dass die MTR in Läsionen mit dem Grad an axonalem Verlust in der weißen Substanz zusammenhängt [49, 50].

Aufgrund von Studien, die die MTR in der NAWM von MS-Patienten untersuchten und eine Erniedrigung im Vergleich zu normalen Probanden beobachten konnten [28], lässt sich vermuten, dass sich der pathologische Prozess der MS nicht nur auf die entzündlich veränderten Läsionen beschränkt, sondern auch in der gesund erscheinenden weissen Substanz fortschreitet. Dies konnte ebenfalls mithilfe histopathologischen Untersuchungen bestätigt werden [51-54].