

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Entwicklung und Anwendung der zerebralen
Magnetresonanz-Elastographie (MRE) zur mechanischen Charakterisie-
rung des Hirnparenchyms bei neurodegenerativen Prozessen“

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kaspar Josche Streitberger

aus Münster (Westfalen)

Datum der Promotion: 22. Juni 2014

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
1. Einleitung	5
2. Grundlagen der Mechanik und der Rheologie	7
3. Zielstellung	9
4. Methodik	10
4.1 Probanden und Patientenrekrutierung	10
4.2 Magnetresonanz-Elastographie(MRE).....	10
4.3 Berechnung bzw. Erhebung der zerebralen Volumendaten	11
4.4 Statistische Auswertung	11
5. Ergebnisse	12
5.1 Studie „Auswirkung des natürlichen Alterungsprozesses auf die Viskoelastizität des menschlichen Gehirns“	12
5.2 Studie „Veränderungen der viskoelastischen Eigenschaften bei Patienten mit chronisch progredienter MS“	12
5.3 Studie „Viskoelastische Veränderungen bei Patienten mit Normaldruckhydrozephalus (NPH)“	13
5.4 Studie „Veränderungen der viskoelastischen Eigenschaften von NPH Patienten nach Shunt-Implantation“	13
6. Diskussion	14
7. Literaturverzeichnis	18
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	21
Ausgewählte Publikationen	22
Lebenslauf	53
Komplette Publikationsliste	54
Eidesstattliche Versicherung	55
Danksagung	56

Zusammenfassung

Neurodegenerative Prozesse umfassen eine Vielzahl von Umbauvorgängen neuronalen Gewebes auf zellulärer und extrazellulärer Ebene. Neben typischen neurodegenerativen Erkrankungen wie dem Morbus Alzheimer oder der Multisystematrophie finden sich neurodegenerative Prozesse auch als Begleiterscheinung entzündlicher ZNS-Erkrankungen sowie als inhärentes Merkmal physiologischen Alterns. Eine Früherkennung mittels klinischer oder bildmorphologischer Parameter gelingt jedoch häufig nicht. Die Magnetresonanz-Elastographie (MRE) stellt eine struktursensitive Methode dar, deren Ziel die Analyse der viskoelastischen Eigenschaften des lebenden Gewebes ist. Pilotstudien haben eine hohe Sensitivität der MRE gegenüber neurodegenerativen Prozessen im gesunden alternden Gehirn sowie bei der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (rr-MS) gezeigt. Ziel dieser Arbeit war die systematische Untersuchung der Korrelation der viskoelastischen Eigenschaften des menschlichen Gehirns mit dem Alter, klinischen Parametern sowie bildmorphologischen Kenngrößen von Patienten mit chronisch progredienter MS (pp+sp-MS) und Normaldruckhydrozephalus (NPH) gegenüber gesunden Kontrollgruppen. Methodische Grundlage hierfür stellte die Mehrfrequenz-MRE dar, mit deren Hilfe zwei gewebe-mechanische Kenngrößen ermittelt wurden: (1) die Elastizität (μ) sowie (2) der viskoelastische Interpolationskoeffizient (α) – ein sensibler Parameter für die Geometrie des mechanischen Netzwerkes. Ferner wurde die volumensensitive MRT zur Abgrenzung hirngeometrischer Veränderungen angewandt.

Bezogen auf das Gesamthirn wurde eine signifikante altersabhängige Abnahme der Elastizität μ in einer Größenordnung von 0,75 % pro Jahr ($P < 0,001$) gemessen, während die jährliche Volumenreduktion lediglich 0,23 % betrug. Weiterhin zeigte sich eine Abnahme der Elastizität um 20,5 % ($P < 0,001$) bei pp+sp-MS sowie um 20,0 % ($P < 0,001$) bei NPH im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollen. Demgegenüber fand sich in der alterskorrelierten Studie eine im Vergleich geringer erscheinende Reduktion des Interpolationsparameters α . Eine deutlichere Abnahme von α wurde bei Patienten mit pp+sp-MS (-6.1 % ($P < 0,001$)) sowie bei NPH (-9 % ($P < 0,01$)) beobachtet. Eine Shunt-Therapie bei NPH führte zu einem signifikanten Anstieg von α ($P < 0,001$).

Insgesamt stellen μ und α zwei unabhängige viskoelastische Materialparameter dar, welche aufgrund ihrer hohen Sensitivität gegenüber mechanischen Veränderungen der Gewebematrix des Gehirns zur Charakterisierung und Quantifizierung neurodegenerativer Prozesse geeignet erscheinen. Weitere Studien zur MRE bei neurodegenerativen Erkrankungen sind notwendig, um den diagnostischen Wert der zerebralen MRE zu verifizieren.

Abstract

Neurodegeneration involves diverse tissue alterations on a cellular and extracellular level given by cell-loss, cell-shrinkage, neuronal remodeling and changes in the extracellular matrix. Apart from typical neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease or multisystematrophy, chronic inflammatory diseases such as multiple sclerosis or even physiological aging can involve neurodegenerative processes. The detection of these processes by clinical and morphological image parameters especially at early stages is limited.

Magnetic resonance elastography (MRE) represents a structure sensitive method based on the analysis of viscoelastic properties of biological tissue. Its reproducibility and high sensitivity towards neurodegenerative processes has been previously demonstrated in pilot studies. The aim of this thesis was the systematic analysis of the viscoelastic properties of the human brain and the correlation of mechanical parameters with age, clinical parameters and morphological image based markers of patients with chronic progressive multiple sclerosis (pp+sp-MS) and normal pressure hydrocephalus (NPH) compared to a healthy control group. Using multifrequency MRE two mechanical parameters can be acquired: (1) the elasticity (μ) and the powerlaw exponent (α) – a parameter sensitive towards the geometry of the mechanical network. The analysis of the brain's volume was performed using standardized volume-sensitive MRI.

An age-dependent reduction of elasticity by an annual decrease of 0.75 % ($P < 0.001$) was observed while the annual decrease in brain volume was 0.23 % ($P < 0.001$). The elasticity was reduced by 20.5 % ($P < 0.001$) for patients with pp+sp-MS as well as 20.0 % ($P < 0.001$) for patients with NPH in comparison to an age-matched control group. Interestingly, a significantly lower age-related reduction of the powerlaw exponent was observed, whereas pronounced decrease in α was found for patients with pp+sp-MS (-6.1 % ($P < 0.001$)) and NPH (-9 % ($P < 0.001$)). Approximately 90 days after shunt-treatment of NPH Patients α re-increased to asymptomatic or physiological values.

In conclusion, μ and α represent two independant viscoelastic parameters highly sensitive to structural changes of the mechanic tissue matrix. Therefore, cerebral MRE allows the non-invasive characterisation and quantification of neurodegenerative processes *in vivo* using MRE. Further studies for the verification of its diagnostic value are necessary.

1. Einleitung

Die zerebrale Bildgebung und insbesondere die Magnetresonanztomographie (MRT) nimmt eine zentrale Rolle in der Darstellung und Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen ein. Atrophien (fokal, generalisiert) sowie Läsionen entzündlicher oder vaskulärer Genese können hierdurch beschrieben und quantifiziert werden [1-3]. Jedoch sind neurodegenerative Veränderungen im menschlichen Gehirn, wie sie beispielsweise im Verlauf physiologischer Alterungsprozesse sowie als Begleiterscheinung neurologischer Erkrankungen auftreten, weitaus komplexer und nicht auf die mittels konventioneller Bildgebung quantifizierbare Atrophie und Läsionslast reduzierbar. Vor allem Veränderungen der Zellstruktur wie Neuronenverlust, Verlust von Stützzellen, Veränderungen der Synapsenstruktur und Synapsendichte, Abnahme des Extrazellulärvolumens, Schrumpfung der Neuronen sowie Ablagerungen von Proteinenstrukturen wie z.B. Neuromelatonin, Lipofuszin, Phospho-Tau und Amyloid [4-8] führen zu einer Modifikation der zellulären und extrazellulären Matrix, welche die Grundlage des Gewebezusammenhaltes repräsentiert.

Die hieraus resultierenden Veränderungen der viskoelastischen Gewebeparameter des Gehirns können durch die konventionelle Kernspintomographie nicht dargestellt werden. Die Analyse mechanischer Gewebeeigenschaften wie Steifigkeit und mechanische Reibung findet bereits bei der manuellen Palpation von Organen klinische Anwendung, z.B. bei der weiblichen Brust, der Leber oder der Prostata. Hierbei werden die manuellen Palpationsbefunde von Veränderungen auf zellulärer Ebene des Gewebes bestimmt, was die hohe Sensitivität der Palpation gegenüber gewebemorphologischen Umbauvorgängen erklärt. Die manuelle Palpation des menschlichen Gehirns ist aufgrund seiner anatomischen Lage nicht möglich, so dass die MRE aktuell die einzige Methode zur nicht-invasiven Bestimmung der viskoelastischen Eigenschaften des menschlichen Gehirns darstellt [9]. Grundlage dieser Methode sind die Anregung von Verzerrungen in Form von Scherwellen im menschlichen Gehirn mittels eines mechanischen Stimulus (Kopfwippe) sowie die Aufzeichnung dieser Wellen mittels einer bewegungssensitiven MRT-Sequenz [10-14]. Die hierdurch erhaltenen komplexen Wellenbilder können dann durch Welleninversion in viskoelastische Parameter umgerechnet werden [15,16]. Bei dem in dieser Arbeit verwendeten rheologischen Modell handelt es sich um das sogenannte Springpot-Modell, welches die viskoelastischen Gewebeeigenschaften anhand zweier Parameter, der Elastizität oder dem Schermodul μ und dem von der Gewebestruktur abhängigen Interpolationsparameter α , darstellt. Als Elastizität ist μ ein Maß für die federelastischen Eigenschaften, sprich der Rigidität der mechanischen Matrix des Gewebes. Demgegenüber steht α für die Geometrie der mechanischen Verbundenheit des Gewebes und für die Dichte der mechanischen Vernetzung.

Im Vordergrund dieser Arbeit steht, aufbauend auf Pilotstudien zur zerebralen MRE [17-19], die systematische Analyse des Einflusses verschiedener neurodegenerativer Prozesse auf die mechanischen Eigenschaften des menschlichen Gehirns. Zunächst galt es, den Einfluss physiologischen Alterns auf die viskoelastischen Eigenschaften des Gehirns zu bestimmen. Hierzu wurde ein gesundes Probandenkollektiv im Alter zwischen 18 und 72 Jahren rekrutiert. Neben der Frage nach regionalen bzw. hirnanatomischen Unterschieden mechanischer Gewebeveränderungen war es wichtig, volumetrische Daten zum Nachweis globaler bzw. fokaler Atrophie mit den viskoelastischen Eigenschaften zu vergleichen und die Unabhängigkeit dieser Parameter zu demonstrieren. Darüber hinaus sollten neurodegenerative Veränderungen als Ursache oder Begleiterscheinungen neurologischer Erkrankungen analysiert werden. Am Beispiel der pp+sp-MS, einer epidemiologisch relevanten Autoimmunerkrankung, bei der sich körpereigene Abwehrzellen u.a. gegen Myelinscheiden und Nervenzellfortsätze richten und so fokale Entmarkungsherde (bildmorphologisch in Form umschriebener Läsionen) verursachen, sollten Veränderungen der viskoelastischen Eigenschaften entsprechender Patienten quantifiziert und mit den Daten des alterskorrelierten Probandenkollektivs verglichen werden. Der Frage nach diffusen bzw. globalen Veränderungen des Hirnparenchyms jenseits der bildmorphologisch sichtbaren Läsionen sollte nachgegangen und das Paradigma eines fokal lokalisierten Krankheitsprozesses gegebenenfalls widerlegt werden. Als Beispiel einer relevanten Erkrankung mit Veränderung der (fokal) zerebralen Druckverhältnisse und begleitender Degeneration wurde ein Patientenkollektiv mit NPH untersucht. Pathophysiologisch wird hierbei von einer liquordynamischen Erkrankung mit periventrikulärem Liquoraustritt – als Konsequenz eines vermuteten chronisch erhöhten Liquordrucks – ausgegangen. Periventrikuläre Parenchymveränderungen, welche sich in der konventionellen Bildgebung in Form periventrikulärer Druckkappen manifestieren, sollten detektiert und quantifiziert werden. Eine durch intraoperative Palpationsbefunde vermutete Zunahme der Elastizität (=Abnahme der Compliance) stellte hierbei eine Ausgangsvermutung dar. Ferner folgte eine Follow-Up-Untersuchung des NPH-Patientenkollektivs neun Wochen nach Shunt-Implantation, einer künstlichen Liquorableitung, zum Nachweis möglicher gewebestruktureller Regenerationsprozesse.

Ziel aller Versuche war es, aus den ermittelten Daten wichtige Erkenntnisse zum weiteren Verständnis neurodegenerativer Prozesse zu gewinnen. Fragestellungen, ob es sich bei der pp+sp-MS um einen akzentuierten Degenerationsprozess mit identischen Veränderungen im Vergleich zur physiologischen Altersdegeneration handelt, oder ob es im Rahmen des NPH zu einer fokalen, möglicherweise reversiblen, Veränderung des viskoelastischen Verhaltens kommt, sollten beantwortet werden. Als zusätzliches diagnostisches Verfahren zur erstmaligen nicht-invasiven

Bestimmung viskoelastischer Gewebeeigenschaften könnte die MRE perspektivisch maßgeblichen Einfluss auf die Früherkennung, konsekutiv auch auf die Therapieentscheidung bzw. Therapiekontrolle bei neurodegenerativen Erkrankungen haben.

2. Grundlagen der Mechanik und der Rheologie

An dieser Stelle soll zum allgemeinen Verständnis kurz auf die Begriffe Elastizität und Viskosität eingegangen werden. Unter Elastizität versteht man die Eigenschaft eines Körpers, bei Krafteinwirkung seine Form zu verändern und nach Beendigung der Krafteinwirkung in seine Ursprungsform zurückzukehren. Ein linear elastisches Verhalten wird durch das Hooke'sche Gesetz beschrieben. Hierbei tritt die elastische Verformung proportional zur einwirkenden Belastung auf: $\sigma_e = \mu \cdot \gamma$ (der Schermodul μ stellt hierbei den Proportionalitätsfaktor zwischen der Scherspannung σ_e und der Scherverzerrung γ dar). Die Einbeziehung der Viskosität biologischer Gewebe als Maß für deren Fließverhalten oder innere Reibung erfordert die Betrachtung des zeitabhängigen Verhaltens von Spannung und Verzerrung. Unter Modulierung der Viskosität auf Basis einer Newton'schen Flüssigkeit erhält man eine Abhängigkeit zwischen Spannung und zeitabhängiger Verformung $\sigma_v = \eta \cdot \dot{\gamma}$ (wobei σ_v die Spannung und $\dot{\gamma}$ die Zeitableitung (Änderungsrate) der zeitabhängigen Verzerrung darstellt). Das Hooke'sche Gesetz muss für viskoelastische Materialien somit ergänzt werden zu $\sigma = \mu \cdot \gamma + \eta \cdot \dot{\gamma}$, was dem rheologischen Voigt-Modell entspricht [20].

Ziel der MRE ist die orts aufgelöste Darstellung und Analyse der mechanischen Eigenschaften eines Gewebes. Um den Schermodul zu bestimmen, ist die Anregung von Scherwellen im Gewebe notwendig (= kontrollierte Verschiebung von Gewebe). Diese schwingen quer zu ihrer Ausbreitungsrichtung (Transversalwellen). Empirische Versuche haben gezeigt, dass zur Analyse von menschlichem Gewebe niederfrequente Scherwellen (unter 100 Hz) notwendig sind, da höherfrequente Scherwellen vom Körper zu schnell absorbiert werden und zur Analyse von tiefer liegenden Strukturen ungeeignet sind. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwelle in Geweben hängt von deren Schermodul ab. Steife Gewebe weisen hohe Wellengeschwindigkeiten und somit auch große räumliche Längen der mechanischen Wellen auf. Eine Analyse der Wellenlängen stellt daher einen zuverlässigen Parameter zur mechanischen Charakterisierung von Geweben dar (Abb. 1), welche mit Hilfe der Inversion der Bewegungsgleichung für planare Wellen berechnet wird: $G^*(x, y, \omega) = -\frac{\rho\omega^2 U}{\Delta U}$ (Auslenkungsfeld U , Δ ist der 2D Laplace Operator und ρ als Gewebe Dichte von 1kg/dm^3) und Informationen zur Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit und Dämpfung enthält. G^* stellt hierbei den komplexen Schermodul dar. Dessen

Realteil G' charakterisiert die Elastizität, während der Imaginärteil G'' die Viskosität quantifiziert. Um diese mechanischen Eigenschaften zu verdeutlichen, seien an dieser Stelle einige Beispiele genannt: Agarose-Gel ist ein weiches (= geringe Elastizität) und wenig viskoses Material. Hirngewebe hat ebenfalls eine geringe Elastizität, besitzt jedoch im Vergleich zu Agarose-Gel eine deutlich höhere mechanische Verbundenheit, was in einer höheren Viskosität resultiert.

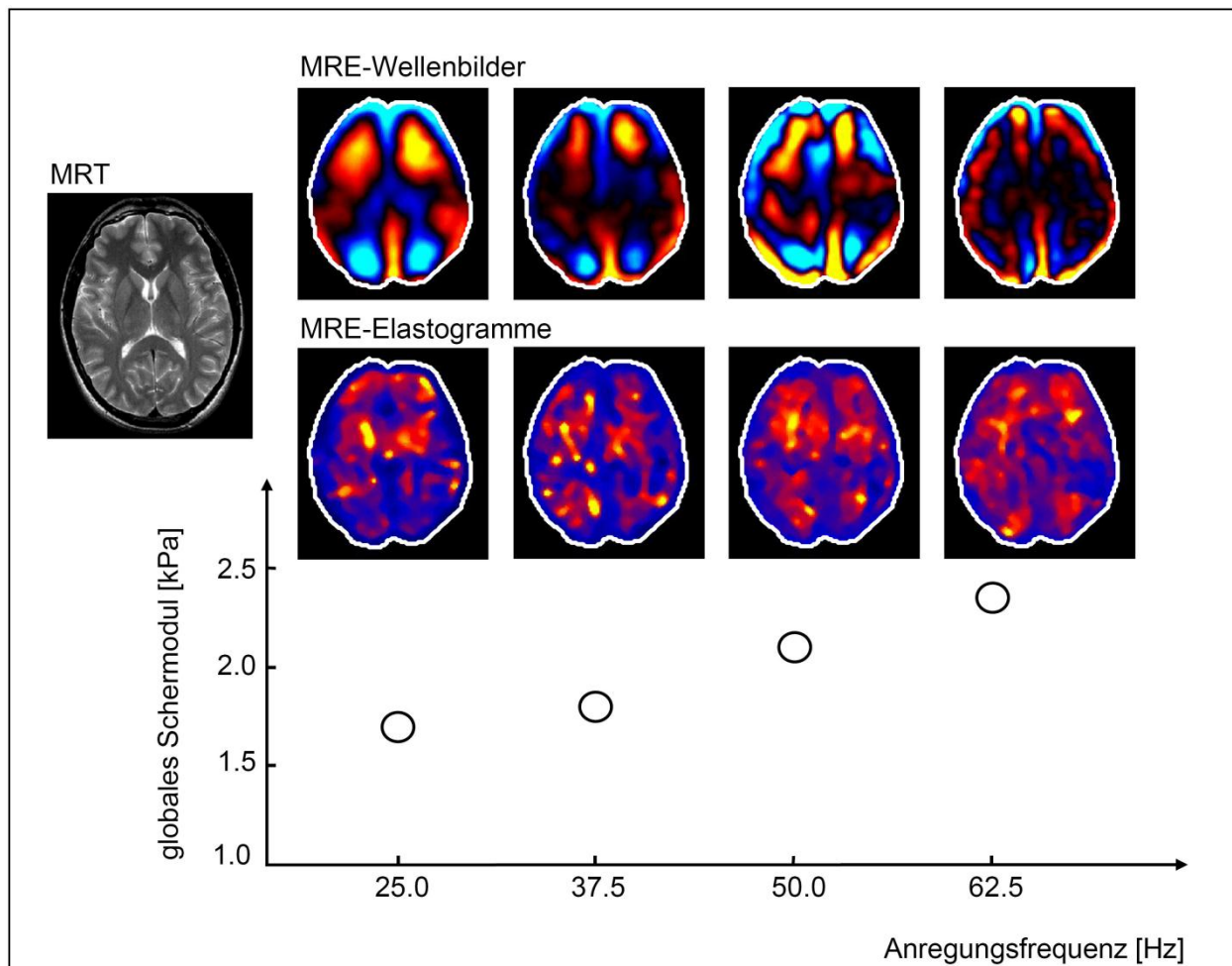


Abb. 1 Darstellung der MRE-Wellenbilder sowie Elastogramme anhand verschiedener Anregungsfrequenzen. Die MRE Wellenbilder zeigen die Durchdringung des Kopfes mit Scherwellen. Gelbe und blaue Farbtöne kodieren jeweils positive und negative Auslenkungen durch die Bildebene. Durch die Mittelung über das gesamte Hirnareal erhält man den frequenzabhängigen komplexen Schermodul. Die untersuchte Schicht ist links als T2 gewichtete Aufnahme dargestellt. [21]

Der komplexe Schermodul ist frequenzabhängig, so dass man bei Anregung unter Verwendung verschiedener Schwingungsfrequenzen Dispersionskurven des komplexen Moduls erhält (Abb. 1). Zur frequenzunabhängigen Beschreibung der viskoelastischen Eigenschaften eines Stoffes aus den Grundelementen der Hooke'schen Feder und dem Newton'schen Dämpfungselement existieren unterschiedliche rheologische Modelle. In dieser Arbeit erfolgte die Modellie-

zung des Dispersionsverhaltens von G' und G'' mit dem Springpot-Modell $G^* = \kappa(i\omega)^\alpha$ mit $\kappa = \mu^{(1-\alpha)}\eta^\alpha$ [22]. Hierbei werden die viskoelastischen Eigenschaften anhand einer Interpolation dieser Elemente (Feder und Dämpfungselement) beschrieben. Wie bereits erwähnt, stellt hierbei μ die Rigidität oder Steifigkeit eines Materials und α den Interpolationsparameter zwischen Feder- und Dämpfungselementen dar ($\alpha = 0$ für rein elastische Gewebe und $\alpha = 1$ für rein viskose Flüssigkeiten) [23]. Da in biologischen Geweben der Grad der Viskosität mit der Geometrie und Dichte des mechanischen Netzwerks korreliert, gibt α Auskunft über den Vernetzungsgrad im Gewebe.

3. Zielstellung

Ziel der Arbeit ist die systematische Untersuchung der viskoelastischen Eigenschaften des menschlichen Gehirns in verschiedenen Szenarien neurodegenerativer Prozesse. Eine Studie mit gesunden Probanden einer Altersspanne zwischen Adoleszenz und Senium soll Neurodegeneration als altersabhängiges Phänomen untersuchen. Aufbauend auf einer bereits durchgeführten Pilotstudie an einem gesunden Probandenkollektiv, bei dem eine Abnahme der Steifigkeit μ um jährlich 0,8 % beschrieben wurde [18], soll bei der aktuellen Studie ein zusätzlich akquirierter volumetrischer Datensatz zur Berechnung der Atrophie, dem konventionellen Maß der Neurodegeneration, mit den viskoelastischen Parametern verglichen werden. Ferner soll mit Hilfe der volumetrischen Daten eine regionale Abhängigkeit der viskoelastischen Kenngrößen bei Alterung analysiert werden. Eine weitere Studie an Patienten mit einer chronisch entzündlichen Erkrankung, in diesem Fall mit pp+sp-MS, soll der Frage nachgehen, inwieweit sich degenerative Veränderungen in Umfang, Lokalisation und Eigenschaften von einer physiologischen Neurodegeneration unterscheiden. Ziel ist es weiterhin, unter Einbeziehung einer Pilotstudie mit Patienten mit rr-MS, bei der eine isolierte Abnahme der Steifigkeit μ bei gleichbleibendem Interpolationsparameter α gezeigt wurde [19], mögliche Abweichungen im Verlauf der chronisch progredienten Verlaufsform zu zeigen. Darüber hinaus sollen die viskoelastischen Eigenschaften zu klinischen Parametern wie dem Expanded Disability Status Scale (EDSS) korreliert werden.

In einer dritten Studie sollen Patienten untersucht werden, bei denen ein NPH diagnostiziert wurde, einer bislang nicht vollständig verstandenen Erkrankung, bei der pathophysiologisch eine Liquorzirkulationsstörung mit parenchymatösen Liquoraustritt vermutet wird. Bildmorphologisch zeigen sich hier typischerweise leicht ballionierte Ventrikel und sogenannte periventrikuläre „Druckkappen“ als Zeichen des Liquoraustritts. Eine daraus resultierende chronische Verringerung der Compliance (d.h. Erhöhung der Elastizität) des zerebralen Gewebes wird vermutet.

Klinisch resultiert dieser chronische Prozess im Verlauf in der typischen Symptom-Trias aus Inkontinenz, Gangstörung und Demenz (sog. Hakim Trias). Der Einfluss der vermuteten parenchymatösen Druckveränderung auf das viskoelastische Verhalten des Gehirns ist Gegenstand dieser Studie. Neben der Frage nach globalen Veränderungen der viskoelastischen Eigenschaften sollen auch regionale, insbesondere periventrikulär lokalisierte Unterschiede betrachtet werden. Ein möglicher Effekt einer Shunt-Implantation auf die viskoelastischen Eigenschaften, bei der eine kontinuierliche Ableitung des Liquors über ein zusätzliches Schlauchsystem erreicht wird, soll ebenfalls analysiert werden. Hier gilt es, die Effekte einer resultierenden Liquordruckminderung zu detektieren. Darüber hinaus sollen volumetrische Parameter vor und nach Shunt-Implantation miteinander verglichen und mit den viskoelastischen Eigenschaften korreliert werden.

4. Methodik

4.1 Probanden und Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung von gesunden Probanden erfolgte durch gezielte Ansprache, einem Aushang im Intranet sowie mit Hilfe des Institutes für Neuroradiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. MS-Patienten wurden über das NeuroCure Clinical Research Center Berlin (NCRC) und NPH-Patienten über die Klinik für Neurologie und Neurochirurgie sowie des Institutes für Neuroradiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin in die Studien eingeschlossen. Insgesamt wurden 66 gesunde Probanden rekrutiert (arithmetischer Mittelwert (AM) des Alters 45,92 Jahre, Standardabweichung (SD) 16,21 Jahre, Altersspanne (AS) 18 bis 72 Jahre; 31 Männer, AM 42,58 Jahre, SD 16,77 Jahre, AS 20 bis 72 Jahre; 35 Frauen, AM 48,89 Jahre, SD 15,33 Jahre, AS 18 bis 71 Jahre). Zudem konnten 23 MS-Patienten für die Untersuchung gewonnen werden, von denen sechs eine primär chronisch progrediente Verlaufsform (AM 51 Jahre, SD 5,0 Jahre, 4 Frauen) und 17 eine sekundär chronisch progrediente Verlaufsform (AM 52 Jahre, SD 9,1 Jahre, 9 Frauen) aufwiesen. Von den 20 eingeschlossenen NPH Patienten wiesen 15 einen idiopathischen NPH und 5 Patienten einen sekundären NPH auf (AM 69,1 Jahre, SD 8,1 Jahre, AS 51-78 Jahre; 11 Frauen, AM 69,0 Jahre, SD 8,1 Jahre, AS 53-78 Jahre; 9 Männer, AM 69,1, SD 8,6 Jahre, AS 51-78 Jahre).

4.2 Magnetresonanz-Elastographie(MRE)

Die MRT Untersuchung erfolgte an einem 1,5 Tesla MRT-Gerät (Sonata, Siemens Medical Systems, Erlangen Germany). Das Prinzip der MRE beruht auf der Anregung, Aufnahme und Analyse von Scherwellen mittels Welleninversionsalgorithmen. Die Scherwellen werden über die

knöchernen Schädelkalotte und Meningen mittels einer Kopfwippe in das Hirnparenchym übertragen. Das Frequenzmuster der Anregung besteht aus einer Überlagerung vier sinusförmiger Signale mit den Frequenzen $f=25; 37,5; 50$ und $62,5$ Hz. Die Aufnahme der Wellenbilder erfolgt unter Anwendung einer bewegungssensitiven *single-shot spin-echo echo-planar-imaging (EPI)* Sequenz mit einem sinusoidalen (bipolaren) bewegungskodierenden Gradienten (*motion encoding gradient (MEG)*) (60Hz) in senkrechter Ausrichtung zur axialen Schichtung (Anzahl der MEG Zyklen: 4, MEG Amplitude: 35mT/m , Wiederholungszeit (TR): $3,0\text{ s}$, Echo Zeit (TE): 149 ms , *field of view* (FoV): $192 \times 192\text{ mm}^2$, Matrix-Größe: 128×128 , Schichtdicke 6 mm) [24]. Die Untersuchung erfolgte an drei aus der *magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE)*-Sequenz ausgewählte transversale Schichten (parallel zum Genu und Splenium des Corpus callosum). Um die Propagation der Scherwellen im Hirngewebe abzubilden, erfolgte eine inkrementelle Erhöhung des Zeitversatzes zwischen Beginn der Vibration und Beginn der Bewegungskodierung um $2,5\text{ ms}$ insgesamt $32 \times$ (von $320,0\text{ ms}$ auf 400 ms) [18]. Insgesamt werden so 32 Phasenzustände mit zusätzlich invertierter Polarität des MEG aufgenommen. Die so erhaltenen zeit aufgelösten Scherwellenbewegungen wurden mittels *Fourier*-Transformation in ihre komplexen Wellenbildkomponenten $U(x, f)$ mit $f = 25; 37,5; 50$ und $62,5\text{ Hz}$ für die jeweilige Anregungsfrequenz zerlegt. Die Berechnung der viskoelastischen Parameter erfolgte durch Inversion der Wellengleichung aus dem frequenzabhängig bestimmten komplexen Schermodul G^* nach dem in Kapitel 2 beschriebenen Springpot-Modell. Die Erhebung der Daten erfolgte mit einem MATLAB-basierten Elastizitätsrekonstruktionsprogramm.

4.3 Berechnung bzw. Erhebung der zerebralen Volumendaten

Volumenauswertungen wurden anhand der mit einer dreidimensionalen T1-gewichteten Sequenz (MPRAGE) aufgenommenen Daten unter Anwendung von SIENAX (Komponente von FSL) durchgeführt. SIENAX ermöglicht die Berechnung normalisierter Volumendaten für das Gesamtvolumen sowie die Unterteilung in graue Substanz, weiße Substanz und in die Gesamtparenchymfraktion (BPF) [25-27] (Brain Extraction Tool; Teil von FSL 4.0 Software Library; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) [28].

4.4 Statistische Auswertung

Ergebnisse sind als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung dargestellt. Korrelationen zwischen Alter, BPF, Hirnvolumen, Erkrankung und den viskoelastischen Eigenschaften μ und α wurden mit dem *Spearman*-Korrelations-Koeffizienten und dem *Pearson*-Korrelations-Koeffizienten bestimmt. Hierzu wurden MATLAB 6.5 R13 (The Math Works Inc., Natick, MA,

USA) und IBM SPSS Statistics 18 (IBM Corporation, Route 100, Somers, NY, USA) eingesetzt. Die statistischen Hypothesen wurden mit dem Student-t-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.

5. Ergebnisse

5.1 Studie „Auswirkung des natürlichen Alterungsprozesses auf die Viskoelastizität des menschlichen Gehirns“

Das mittlere Gehirnvolumen sowie das Gehirn-Parenchymvolumen aller Probanden lag bei 1,64 ($\pm 0,10$) Liter bzw. 0,976 ($\pm 0,01$) Liter. Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden nicht festgestellt. Auch bei den viskoelastischen Eigenschaften gab es keine geschlechterspezifischen Unterschiede. Bei den viskoelastischen Parametern μ und α jedoch ließen sich in den verschiedenen Hirnregionen erhebliche Unterschiede erkennen. Die höchsten Schermodule fanden sich im Bereich der weißen Substanz ($\mu_{inner} = 4,45$ (0,81) kPa sowie $\alpha_{inner} = 0,323$ (0,012)). Im Bereich der grauen Substanz waren die Werte signifikant niedriger ($\mu_{kortex} = 2,22$ (0,35) kPa und $\alpha_{kortex} = 0,255$ (0,016)).

Der Vergleich der einzelnen Hirnvolumina der untersuchten Probanden zeigte eine negative Korrelation zwischen Hirnvolumen und Alter. Das Gesamthirnvolumen zeigte eine jährliche Reduktion um 0,23 % pro Jahr ($R^2 = 0,4$). Die relative jährliche Reduktion des Gehirnparenchyms war deutlich geringer (0,04 %). Die Scherelastizität des gesamten Gehirns (Mittel aller drei Schichten) ergab eine jährliche Abnahme um 0,75 % ($R^2 = 0,59$). Eine quadratische Regression der Daten ergab eine etwas stärkere Korrelation ($R^2 = 0,63$). Eine gemittelte jährliche Reduktion des Interpolationsparameters α über das Alter von 0,1 % ($R^2 = 0,19$) konnte ebenfalls beobachtet werden.

Die altersbezogene Abnahme der Scherelastizität μ zeigte sich am deutlichsten im Frontallappen sowie im Bereich des Hirnparenchyms ($\mu_{frontal} -0,80$ % ($R^2 = 0,61$) und $\mu_{inner} -0,92$ % ($R^2 = 0,43$)). Im Gegensatz zu der akzelerierten Abnahme der Scherelastizität kam es in diesen Arealen zu keiner signifikanten Veränderung des α über das Alter ($\alpha_{inner} -0,01$ % ($R^2 = 0,00$) und $\alpha_{frontal} -0,18$ ($R^2 = 0,12$)). Weiterhin konnte eine positive Korrelation zwischen μ und α zum Hirnvolumen gezeigt werden (3,79 kPa/Liter ($R^2 = 0,488$) und 0,051/Liter ($R^2 = 0,178$)).

5.2 Studie „Veränderungen der viskoelastischen Eigenschaften bei Patienten mit chronisch progredienter MS“

In der Vergleichsanalyse der Hirnvolumina bei pp+sp-MS-Patienten und einem alterskorrelierten Probandenkollektiv zeigte sich eine Abnahme der Gehirn-Parenchym-Fraktion (BPF) um 1,69 %

Pat. 0,9610; BPF Prob. 0,9775; $P < 0,001$). Weiterhin konnte eine signifikante Reduktion von μ und α im Vergleich zum gesunden Probandenkollektiv beobachtet werden. Hierbei zeigte sich eine mittlere Reduktion um 20,46 % (μ) und 6,07 % (α) (P jeweils $< 0,001$). Eine Korrelation zwischen μ und Alter ($R = 0,133$; $P = 0,545$) sowie BPF ($R = 0,220$; $P = 0,313$) oder gesamtem Hirnvolumen ($R = 0,375$; $P = 0,077$) zeigte sich nicht. Auch eine Korrelation zwischen α und Alter ($R = -0,210$; $P = 0,335$), BPF ($R = 0,017$; $P = 0,936$) und gesamten Hirnvolumen ($R = 0,021$; $P = 0,924$) konnte nicht nachgewiesen werden. Innerhalb der Patientengruppe zeigte sich keine Korrelation zwischen der Anzahl oder Ausdehnung der T2-Läsionslast und den viskoelastischen Parametern.

Unter Einbeziehung des EDSS als Maß der klinischen Beeinträchtigung konnte eine Korrelation zur Erkrankungsdauer identifiziert werden ($R = 0,506$; $P = 0,014$), jedoch nicht zum Hirnvolumen bzw. BPF ($R = 0,05$; $P = 0,822$; $R = 0,02$; $P = 0,928$). Eine Korrelation zwischen μ sowie α und EDSS oder Erkrankungsdauer wurde nicht beobachtet.

5.3 Studie „Viskoelastische Veränderungen bei Patienten mit Normaldruckhydrocephalus (NPH)“

In dem untersuchten Patientenkollektiv mit NPH zeigte sich im Vergleich zu einem altersentsprechendem gesunden Probandenkollektiv eine signifikante Reduktion der viskoelastischen Parameter μ und α . Die Scherelastizität μ reduzierte sich im Mittel um ca. 0,56 kPa (-20 %) von 2,84 auf 2,27 kPa. Der Interpolationsparameter α sank um ca. 0,025 (-9 %) von 0,287 auf 0,262 ($P < 0,01$). Hierbei gab es keine signifikante geschlechterspezifische Abweichung ($\mu_{\text{Männer}}$ - 20 %, μ_{Frauen} - 20 %, $\alpha_{\text{Männer}}$ - 7 %, α_{Frauen} - 9 %). Die analysierten Areale (sogenannte *Regions-of-interest* (ROI)) waren bei den untersuchten Patienten aufgrund der vergrößerten Ventrikel (117 ± 19 cm) im Vergleich zu denen der Probanden (152 ± 14 cm) kleiner. Trotz der unterschiedlichen ROI-Größe zeigten sich die gemessenen viskoelastischen Unterschiede in beiden Arealen (zum einen das Gehirn ohne Ventrikelsystem sowie das isoliert betrachtete Ventrikelsystem) erniedrigt, so dass von einer Reduktion der viskoelastischen Parameter bei NPH im Vergleich zum Probandenkollektiv trotz unterschiedlicher ROI-Größen auszugehen ist.

5.4 Studie „Veränderungen der viskoelastischen Eigenschaften von NPH Patienten nach Shunt-Implantation“

Die wiederholt untersuchten NPH-Patienten zeigten eine signifikante klinische Besserung von $6 (\pm 3)$ auf $3 (\pm 2)$ ($P = < 0,001$) im Rahmen der klinischen Tests [29]. Ein ebenfalls erhobener Evans-Index durch die Messung einer standardisiert lokalisierten Ventrikelweite ergab keine sta-

tistisch signifikante Veränderung zu den prä- ($0,37 \pm 0,05$) und postoperativen Werten ($0,35 \pm 0,05$) ($P = 0,23$). Die viskoelastische Analyse erfolgte hier in lediglich einer Schicht, nicht wie in der prä-Shunt-Studie in drei Schichten. Das mittlere μ aller Patienten prä-Shuntimplantation war $2,24 (\pm 0,38)$ kPa. Ungefähr 90 Tage nach Shuntimplantation konnte kein signifikanter Anstieg der Scherelastizität μ ($2,26 (\pm 0,41)$ kPa) gemessen werden. Auch das komplexe Schermodul G^* veränderte sich nicht signifikant ($P > 0,05$). Auffällig war ein Anstieg des Interpolationsparameters α ($0,271 (\pm 0,018)$) im Vergleich zur prä-Shunt-Messung ($0,238 (\pm 0,013)$). Im Vergleich zu dem Probandenkollektiv zeigte sich unter Einbeziehung der Analyse einer singulären Schicht eine Reduktion von μ im Mittel um 25,7 % post-Shunt-Implantation ($P = 0,00003$, $R = -0,58$) im Gegensatz zu 26,8 % prä-Shunt-Implantation ($P = 0,00001$, $R = -0,61$). Der Interpolationsparameter α zeigte bei der Patientengruppe lediglich eine geringe Abweichung vom gemessenen gesunden Probandenkollektiv (-3 %, $P = 0,0139$).

6. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die systematische Analyse der viskoelastischen Eigenschaften des menschlichen Gehirns mittels MRE. Hierbei sollte die Neurodegeneration als altersabhängiges Phänomen sowie vergleichend zu neuronalen Erkrankungen wie der pp+sp-MS und NPH anhand der viskoelastischen Parameter quantifiziert werden. In der Probandenstudie zeigten sich neben einer allgemeinen Abnahme der Steifigkeit des Gehirns über das Alter auch regionale Unterschiede. Im Bereich des äußeren Hirnareals fand sich im Vergleich zum Marklager eine deutlich geringere Elastizität. Es bleibt jedoch zu erwähnen, dass die visuell segmentierten Areale und deren Grenzen zwischen innerer und äußerer Substanz nur näherungsweise mit den anatomischen Grenzen zwischen grauer und weißer Substanz übereinstimmen, da die anatomische Hirnrinde (= graue Substanz) mit einer Dicke von 2-3 mm weit unter der Auflösung der MRE liegt. Grenzzoneneffekte, welche die Auswertbarkeit der Wellenbilder beeinträchtigen, wirken hierbei limitierend. Aufgrund der jedoch deutlichen Elastizitätsunterschiede zwischen inneren und äußeren Hirnarealen um den Faktor 2 kann jedoch von einer höheren Steifigkeit des Marklagers im Vergleich zur Rindenregion ausgegangen werden. Die erhöhte Steifigkeit im Marklager kann durch die höhere Anzahl an gebündelten elastischen Faserverbindungen (Axonverläufen) mit Myelinscheiden und Stützzellen erklärt werden. Auch ein altersabhängiger physiologischer Neuronenverlust mit einer konsekutiven Verschiebung des Neuronen/Gliazell-Verhältnisses [30, 31] kann hierbei eine Rolle spielen. Außerdem zeigte sich eine akzelerierte Abnahme der Elastizität im Bereich der frontalen Hirnregion im Vergleich zur occipitalen oder temporalen Hirnregion.

Im Gegensatz hierzu konnte in den volumetrischen Daten eine verstärkte Atrophie der weißen Substanz im Vergleich zur grauen Substanz über das Alter nachgewiesen werden. Hierbei muss neben dem neuronalen und nicht-neuronalen Substanzverlust auch die Verkürzung der myelinisierten Faserverbindungen als zugrundeliegendes Phänomen diskutiert werden [32]. Die geringste Atrophie zeigte sich im Bereich der frontalen Hirnregion. Unter Einbeziehung der oben erwähnten erhöhten Elastizitätsabnahme in diesem Bereich muss von einer fokal-akzelerierten Degeneration in diesem Areal ausgegangen werden, was in der Literatur durch Anwendung von Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) beschrieben wird [33, 34]. Diese Prozesse scheinen jedoch nur einen geringen Einfluss auf das Gewebevolumen zu haben. Gestützt wird dies durch die bildmorphologisch sichtbaren Veränderungen der Gyri-Struktur in diesem Bereich, welche im Vergleich zu den temporalen und occipitalen Regionen insgesamt stärker ausgeprägt erscheinen und auf gewebestrukturelle Umbauvorgänge schließen lassen.

Unter Einbeziehung der altersabhängigen Reduktion des Interpolationsparameters α , die im Vergleich zur Elastizität μ deutlich geringer ausfällt, muss am ehesten von einer Abnahme elastizitätsprägender Strukturelemente wie den Neuronen und deren Faserverläufen ausgegangen werden, während sich die Gewebegeometrie bzw. Dichte der Netzwerkverbindungen nur geringfügig ändert.

Aufgrund der altersabhängigen Korrelation zwischen Atrophie und Elastizität stellt sich die Frage, inwieweit die erhobenen Werte unabhängig voneinander betrachtet werden müssen. Die jährliche Abnahme der Elastizität μ überschreitet die beschriebene Atrophie im Verhältnis 3:1, so dass der maximale Einfluss der Atrophie auf die gemessenen viskoelastischen Eigenschaften nicht mehr als 33 % betragen sollte. Neben altersabhängigen neurodegenerativen Veränderungen, welche die Geometrie der mechanischen Vernetzung im menschlichen Gehirn beeinflussen, existieren vermutlich weitere Prozesse, die zu isovolumetrischen Gewebeveränderungen führen. Diese Veränderungen, welche möglicherweise im Verlauf neurodegenerativer Prozesse bereits frühzeitig einsetzen, sind die Grundlage für die höhere Sensitivität der MRE gegenüber neurodegenerativen Prozessen im Vergleich zur volumetrischen Analyse der Atrophie.

Neben einer Reduktion des zerebralen Gesamtvolumens zeigte sich bei dem Patientenkollektiv mit pp+sp-MS im Vergleich zum alters- und geschlechtskorreliertem Probandenkollektiv eine deutlich geringere Elastizität. Die globale Veränderung der Elastizität lässt vermuten, dass es diffuse, über die Läsionsareale hinausgehende neurodegenerative Prozesse im Verlauf der chronischen Erkrankung gibt. Auffällig war außerdem eine signifikante Abnahme des Interpolationsparameters α , was für eine krankheitsbedingte Veränderung der Gewebegeometrie spricht und als Resultat der chronischen Neuroinflammation zu sehen ist, welche zu einer Abnahme der Netz-

werkdicke führt. Eine signifikante Veränderung des Interpolationsparameters konnte in einer vorausgegangenen Pilotstudie mit einem rr-MS-Patientenkollektiv nicht gezeigt werden [19]. Dies suggeriert, dass die gemessenen gewebegeometrischen Veränderungen erst mit zunehmender Krankheitsdauer bzw. chronischer Krankheitsaktivität auftreten. Diese lassen sich in einem diffusen d.h. ortsunabhängigen zerebralen Verteilungsmuster nachweisen und sprechen für ein „remodeling“ des Gewebes bei chronischer Neuroinflammation. Die hierfür verantwortlichen Vorgänge können zum jetzigen Zeitpunkt nicht genau definiert werden. Neben Demyelinisierung und Axonverlust während der Inflammation müssen weitere neurotoxische sowie teilweise neuroregenerative Prozesse diskutiert werden. Der Einfluss von Inflammation auf die viskoelastischen Eigenschaften ist jüngst in einer tierexperimentellen Arbeit an EAE-Mäusen, einem neuroinflammatorischen Mausmodell, beschrieben worden. Hierbei konnte eine signifikante Korrelation zwischen Inflammation und Reduktion der viskoelastischen Parameter nachgewiesen werden [35].

Die Anwendung der MRE an Patienten mit bestätigtem NPH erfolgte in einer weiteren Vergleichsstudie. Hierbei zeigten sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der Elastizität und des Interpolationsparameters. Eine periventrikuläre Akzentuierung der gemessenen Veränderungen stützt pathophysiologische Erkenntnisse hinsichtlich einer transependymalen Migration des Liquors ins periventrikuläre Gewebe mit konsekutivem Matrix- und Zellschaden sowie Zunahme des periventrikulären Wassergehaltes [36-39]. Eine zunächst vermutete Zunahme der Elastizität konnte nicht bestätigt werden. Die beobachtete Abnahme der Elastizität persistierte auch nach Shunt-Implantation und spricht für das Vorliegen neurodegenerativer Prozesse mit dauerhaftem Verlust an Elastizität. Hierbei muss die chronische mechanische Belastung des Gewebes als mögliche Genese dieser Degeneration diskutiert werden. Ein Anstieg des Interpolationsparameters nach erfolgter Shunt-Implantation hingegen impliziert eine Reorganisation der Gewebearchitektur mit Zunahme der geometrischen Netzwerkdicke.

Aus den durchgeführten Untersuchungen lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Im Verlauf neurodegenerativer Prozesse gibt es im Bereich der Mechanik verschiedene Formen gewebestruktureller Veränderungen. Hierbei sind die erhobenen viskoelastischen Gewebeparameter μ und α als unabhängige mechanische Kenngrößen zu betrachten. Die physiologische Neurodegeneration im Sinne altersabhängiger Veränderungen geht mit einer Abnahme der Elastizität bei deutlich geringerem Verlust der Netzwerkdicke einher. Dies impliziert das Vorliegen neurodegenerativer Prozesse, bei denen die grobe Gewebestruktur aufrechterhalten wird. Hingegen zeigen sich deutliche Veränderungen der Netzwerkgeometrie bei Patienten mit pp+sp-MS und NPH mit Abnah-

me der Netzwerkdicke. Als mögliche Erklärung müssen die selektive Degeneration einzelner Zellstrukturen, der gewebestabilisierenden extrazellulären Matrix oder Veränderungen der Druckverhältnisse ursächlich diskutiert werden. Auffällig ist die dynamische Komponente des Interpolationsparameters α , welche nach Shunt-Implantation bei NPH beobachtet wurde. Die bestehenden Druckverhältnisse, welche initial zu einem periventrikulär betonten Umbau bzw. einer Gewebeumstrukturierung und Hydratisierung geführt haben, scheinen durch die künstliche Liquordrainage zumindest teilreversibel zu sein. Hiervon abzugrenzen ist jedoch eine allgemeine beschleunigte Degeneration des neuronalen Gewebes, welche Einfluss auf die Gesamtelastizität hat und sich nicht reversibel darstellt. Hierbei ist zu vermuten, dass die neu aufgebauten Verbindungen – anders als die im Rahmen der Neurodegeneration verlorenen ursprünglichen Verbindungen – schwächer sind und somit insgesamt zu einer Abnahme der Elastizität führen.

Zusammenfassend ermöglicht die MRE eine zuverlässige und reproduzierbare Darstellung neurodegenerativer Prozesse. Dies erlaubt erstmals Aussagen über Ausmaß und Ausdehnung von mechanischen Gewebeveränderungen bei neurodegenerativen Prozessen bzw. Erkrankungen *in vivo*. Die beispielsweise bei der pp+sp-MS gemessenen globalen Veränderungen der viskoelastischen Parameter sprechen für einen diffusen, nicht plaque- bzw. läsionsspezifischen neurodegenerativen Prozess. Diese gemessenen Veränderungen überschreiten deutlich die im Rahmen der konventionellen Bildgebung beschriebenen Veränderungen wie Läsionslast und Atrophie.

Kommende Studien sollten an diese Ergebnisse anknüpfen und die Korrelation zwischen Elastizität und Gewebearchitektur histologisch aufarbeiten und analysieren. Tierversuche könnten klären, inwieweit die im Rahmen der MRE gemessenen Daten mit histologischen Veränderungen korrelieren. Hierbei gilt es den Einfluss des Zell- und Stützapparates im Einzelnen auf die viskoelastischen Eigenschaften zu untersuchen. Insbesondere die Rolle der Myelinscheiden sowie der Neurone auf die viskoelastischen Eigenschaften sollten hierbei genauer betrachtet und quantifiziert werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2010; 6(2): 67-77
2. Moore GR, Laule C. Neuropathologic correlates of magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2012; 71(9): 762-778
3. Giorgio A, De Stefano N. Clinical use of brain volumetry. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2013; 37
4. Morrison JH, Hof PR. Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 1997; 278: 412-419
5. Conde JR, Streit WJ. Microglia in the aging brain. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006; 65(3): 199-203
6. Trollor JN, Valenzuela MJ. Brain aging in the new millenium. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2001; 35: 788-805
7. Morrison JH, Hof PR. Life and death in neurons in the aging cerebral cortex. *International review of Neurobiology.* 2007; 81: 41-57.
8. Toescu EC. Normal brain aging: models and mechanisms. *Phil. Trans. R. Soc. B* 2005; 360: 2347-2354
9. Muthupillai R, Ehman RL. Magnetic resonance elastography. *Nature Med.* 1996; 2: 601-603
10. Hamhaber U, Sack I, Papzoglou S, Rump J, Klatt D, Braun J. Threedimensional analysis of shear wave propagation observed by in vivo magnetic resonance elastography of the brain. *ActaBiomater.* 2007; 3: 127-137
11. Vappou J, Breton E, Choquet P, Willinger R, Constantinesco A. Assessment of in vivo and post mortem mechanical behaviour of brain tissue using magnetic resonance elastography. *J. Biomechanics.* 2008; 41: 2954-2959
12. Kruse SA, Rose GH, Glaser KJ, Manduca A, Felmlee JP, Jack CR Jr., Ehman RL. Magnetic resonance elastography of the brain. *NeuroImage.* 2008; 39: 231-237
13. Green MA, Bilston LE, Sinkus R. In vivo brain visioelastic properties measured by magnetic resonance elastography. *NMR in Biomedicin.* 2008; 21: 755-764
14. Pattison AJ, Lollis SS, Perrinez PR, Perreard IM, McGarry MD, Weaver JB, Paulsen KD. Time-harmonic magnetic resonance elastography of the normal feline brain. *J. Biomech.* 2010; 43(14): 2747-2752

15. Oliphant TE, Manduca A, Ehman RL, Greenleaf JF. Complex valued stiffness reconstruction for magnetic resonance elastography by algebraic inversion of the differential equation. *Magn. Reson. Med.* 2001; 45: 299-310
16. Park E, Maniatty AM. Shear modulus reconstruction in dynamic elastography: time harmonic case. *Phys. Med. Biol.* 2006; 51: 3697-3721
17. Sack I, Beierbach B, Hamhaber U, Klatt D, Braun J. Non-invasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography. *NMR Biomed.* 2008; 21: 265-271
18. Sack I, Beierbach B, Wuerfel J, Klatt D, Hamhaber U, Papazoglou S, Martus P, Braun J. The Impact of aging and gender on brain viscoelasticity. *NeuroImage.* 2009; 46: 652-657
19. Wuerfel J, Paul F, Beierbach B, Klatt D, Hamhaber U, Papazoglou S, Zipp F, Martus P, Braun J, Sack I. MR-Elastography reveals degradation of tissue integrity in multiple sclerosis. *NeuroImage.* 2010; 49: 2520-2525
20. Schiessel H, Metzler R, Blumen A, Nonnenmacher TF. Generalized viscoelastic models: their fractional equations with solutions. *J. Phys. A. Math. Gen.* 1995; 28: 6567-6584
21. Sack I. Magnetresonanz-Elastographie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2008: 247-251.
22. Koeller RC. Applications of fractional calculus to the theory of viscoelasticity. *J. Appl. Mech.* 1984; 51(2): 299-307
23. Posnansky O, Guo J, Hirsch S, Papzoglou S, Braun J, Sack I. Fractal Network dimension and viscoelastic powerlawbehaviour: I. A modeling approach based on a coarse-graining procedure combined with shear oscillatory rheometry. *Phys. Med. Biol.* 2012; 57: 4023-4040
24. Klatt D, Hamhaber U, Asbach P, Braun J, Sack I. Noninvasive assessment of rheological behaviour of human internal organs using multifrequency MR elastography: a study of brain and liver viscoelasticity. *Phys. Med. Biol.* 2007; 52: 7281-7294
25. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum. Brain Map.* 2002; 17: 143-155
26. Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, Matthews PM. Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *J. Comput. Assist. Tomography.* 2001; 25: 466-475
27. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, De Stefano N. Accurate, robust and automated longitudinal and cross section brain change analysis. *NeuroImage.* 2002; 17: 479-489
28. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage.* 2004; 23 Suppl. 1: 208-219

29. Mori K. Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a multiinstitutional study conducted in Japan. *Journal of Neurosurg.* 2001; 95(6): 970-973
30. Pakkenberg B, Pelvig D, Marner L, Bundgaard M, Gundersen HJ, Nyengaard JR, Regeur L. Aging and the human neocortex. *Exp. Gerontol.* 2003; 38 (1-2): 95-99
31. Pelvig DP, Pakkenberg H, Stark AK, Pakkenberg B. Neocortical glial cell number in human brains. *Neurobiology Aging.* 2008; 29(11): 1754-62
32. Tang Y, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Gundersen HJ. Age-induced white matter changes in the human brain: a stereological investigation. *Neurobiol. Aging.* 1997; 18 (6): 609-615
33. Hsu JL, Leemans A, Bai CH, Lee CH, Tsai YF, Chiu HF, Chen WH. Gender differences and age-related white matter changes in the human brain: a diffusion tensor imaging study. *NeuroImage.* 2008; 39 (2): 566-577
34. Salat DH, Tuch DS, Hevelone ND, Fischl B, Corkin S, Rosas HD, Dale AM. Age-related changes in prefrontal white matter measured by diffusion tensor imaging. *Ann. NY Acad. Sci.* 2005; 1064: 37-49
35. Riek K, Millward JM, Hamann I, Mueller S, Pfueller C, Paul F, Braun J, Infante-Duarte C, Sack I. Magnetic resonance elastography reveals altered brain viscoelasticity in experimental autoimmune encephalomyelitis. *NeuroImage: Clinical.* 2012; 1: 81-90
36. Chrysikopoulos H. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Thoughts on etiology and pathophysiology. *Med Hyptheses.* 2009; 73 (5): 718-724
37. Aygok G, Marmarou A, Fatouros P, Young H. Brain tissue water content in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta. Neurochir. Suppl.* 2006; 96: 348-351
38. Di Rocco C, Di Trapani G, Pettorossi VE, Caldarelli M. On the pathology of experimental hydrocephalus induced by artificial increase in endoventricular CSF pulse pressure. *Childs Brain.* 1979; 5 (2): 81-95
39. Chang CC, Asada H, Mimura T, Suzuki S. A prospective study of cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity to acetazolamid in 162 patients with normal-pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurg.* 2009; 111 (3): 610-617

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Kaspar Josche Streitberger hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Sack I, Streitberger KJ, Krefling D, Paul F, Braun J.

The influence of Physiological Aging and Atrophy on Brain Viscoelastic Properties in Humans. PLoS One. 2011. <http://dx.doi.10.1371/journal.pone.0023451>

-Planung der Studie, Probandenrekrutierung, Durchführung der Experimente, Datenauswertung, Beteiligung an der Anfertigung des Manuskriptes. 60%

Publikation 2:

Streitberger KJ, Sack I, Krefling D, Pfueller C, Braun J, Pauf F, Wuerfel J. Brain Viscoelasticity Alteration in Chronic-Progressive Multiple Sclerosis. PLoS One. 2012. <http://dx.doi.10.1371/journal.pone.0029888>

-Planung der Studie, Patientenrekrutierung, Durchführung der Experimente, Datenauswertung, Beteiligung an der Anfertigung des Manuskriptes. 50%

Publikation 3:

Streitberger KJ, Wiener E, Hoffmann J, Freimann FB, Klatt D, Braun J, Lin K, McLaughlin J, Sprung C, Klingebiel R, Sack I. In vivo Viscoelastic Properties of the Brain in Normal Pressure Hydrocephalus. NMR Biomed. 2011. <http://dx.doi.10.1002/nbm.1602>

-Planung der Studie, Durchführung der Experimente sowie Datenauswertung. 40%

Publikation 4:

Freimann FB, Streitberger KJ, Klatt D, Lin K, McLaughlin J, Braun J, Sprung C, Sack I. Alteration of Brain Viscoelasticity after Shunt Treatment in Normal Pressure Hydrocephalus. Neuroradiology. 2012. <http://dx.doi.10.1007/s00234-011-0871-1>

-Entwicklung und Planung der Studie, Durchführung der Experimente, Datenauswertung. 40%

Unterschrift, Datum und Stempel
des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Ausgewählte Publikationen

Die Seiten 23-52 umfassen folgende Originalartikel:

Publikation 1:

Sack I, Streitberger KJ, Krefling D, Paul F, Braun J.

The influence of Physiological Aging and Atrophy on Brain Viscoelastic Properties in Humans. PlosOne. 2011. IF=4.092

Publikation 2:

Streitberger KJ, Sack I, Krefling D, Pfueller C, Braun J, Pauf F, Wuerfel J.

Brain Viscoelasticity Alteration in Chronic-Progressive Multiple Sclerosis. PlosOne. 2012. IF=4.092

Publikation 3:

Streitberger KJ, Wiener E, Hoffmann J, Freimann FB, Klatt D, Braun J, Lin K, McLaughlin J, Sprung C, Klingebiel R, Sack I.

In vivo Viscoelastic Properties of the Brain in Normal Pressure Hydrocephalus. NMR in Biomedizin. 2011. IF=3.214

Publikation 4:

Freimann FB, Streitberger KJ, Klatt D, Lin K, McLaughlin J, Braun J, Sprung C, Sack I.

Alteration of Brain Viscoelasticity after Shunt Treatment in Normal Pressure Hydrocephalus. Neuroradiology. 2012. IF=2.824

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Version meiner Dissertation nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Veröffentlichungen

Streitberger KJ*, Wiener E*, Hoffmann J, Freimann FB, Klatt D, Braun J, Lin K, McLaughlin J, Sprung C, Klingebiel R, Sack I. *In vivo* viscoelastic properties of the brain in normal pressure hydrocephalus. NMR Biomed 2011; 24: 385-392. <http://dx.doi.10.1002/nbm.1602>

Streitberger KJ, Sack I, Krefting D, Pfueller C, Braun J, Paul F, Wuerfel J. Brain Viscoelasticity alteration in Chronic-Progressive Multiple Sclerosis. PLoS One 2012; 7 (1): e29888. <http://dx.doi.10.1371/journal.pone.0029888>

Freimann FB*, Streitberger KJ*, Klatt D, Lin K, McLaughlin J, Braun J, Sprung C, Sack I. Alteration of brain viscoelasticity after shunt treatment in normal pressure hydrocephalus. Neuro-radiology 2012; 54: 189-196. <http://dx.doi.10.1007/s00234-011-0871-1>

Sack I*, Streitberger KJ*, Krefting D, Paul F, Braun J. The Influence of Physiological Aging and Atrophy on Brain Viscoelastic Properties in Humans. PLoS One 2011; 6 (9): e23451. <http://dx.doi.10.1371/journal.pone.0023451>

* equal contributing authors

Vorträge

Streitberger KJ, Krefting D, Sack I, Braun J, Paul F. *The Impact of Atrophy to Mechanical Structure Measurements in Brain* 62nd Annual Meeting, American Academy of Neurology 2010, Toronto, Canada (Abstr. 74(9):A302-A302)

Streitberger KJ, Krefting D, Paul F, Klatt D, Papazoglou S, Hirsch S, Braun J, Sack I; *MR elastography and MRI volumetry of the aging brain* 19th Annual Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2010, Stockholm, Sweden

Streitberger KJ, Paul F, Krefting D, Klatt D, Papazoglou S, Hirsch S, Braun J, Sack I; *Decrease of brain stiffness compared to loss of brain volume in Multiple Sclerosis patients* 19th Annual Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2010, Stockholm Sweden

Hirsch S, Streitberger KJ, Hoffmann JR, Klingebiel R, Klatt D, Papazoglou S, Braun J, Sack I; *MR-elastography of stroke: A feasibility study* 19th Annual Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2010, Stockholm, Sweden

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Kaspar Josche Streitberger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Entwicklung und Anwendung der Multifrequenzmagnet-Elastographie (MRE) zur mechanischen Charakterisierung des Hirnparenchyms bei neurodegenerativen Prozessen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE – www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Für die freundliche, intensive und unermüdliche Betreuung meiner Promotion möchte ich mich insbesondere bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. rer. nat. Ingolf Sack, Gruppenleiter der Arbeitsgruppe MR-Elastographie des Institutes für Radiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie bei Herrn PD Dr. rer. nat. Jürgen Braun, Gruppenleiter der AG Elastographie und stellvertretender Direktor des Institutes für medizinische Informatik der Charité, bedanken, welche mir dieses Thema anvertrauten und mir über die Jahre mit konstruktiver Kritik und Rat beiseite standen.

Für die weitere Unterstützung gilt mein Dank auch Dipl.-Phys. Sebastian Hirsch, Dr. rer. nat. Sebastian Papazoglou, Dipl.-Phys. Heiko Tzschätzsch, Dr. rer. nat. Jing Guo sowie Dr. rer. nat. Dieter Klatt für die Einführung in die physikalischen Grundlagen.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Friedemann Paul, ärztlicher Mitarbeiter am NeuroCure Forschungszentrum Berlin, Herrn Dr. med. Florian Freimann, ärztlicher Mitarbeiter der Klinik für Neurochirurgie der Charité als auch bei Herrn Dr. med. Jens Würfel, ärztlicher Mitarbeiter der Abteilung für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Göttingen, möchte ich mich für die produktive und sehr angenehme interdisziplinäre Zusammenarbeit sowie der Hilfe bei der Patientenrekrutierung bedanken.

Ferner gilt mein Dank Isabel Ramos Lobato und Caterina Lobenstein sowie ausdrücklich allen freiwilligen Probanden und Patienten, ohne diese die Arbeit nicht hätte entstehen können.

Zum Schluss möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern bedanken, welche mich während des Studiums und der Promotion hinweg unterstützt, ermutigt und gefördert haben.