

DISSERTATION

MR-Elastographie des menschlichen Gehirns

von

Bernd Beierbach

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

DISSERTATION

MR-Elastographie des menschlichen Gehirns

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Bernd Beierbach

aus Villingen-Schwenningen

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. Jü Braun
2. Prof. Dr. med. A. Meisel
3. Prof. Dr. K. P. Lesch

Datum der Promotion: 18.09.2009

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	7
1.1 Motivation und Problemstellung.....	7
1.2 Historisches und Wissensstand.....	9
1.3 Anatomischer und histologischer Aufbau von Schädel und Gehirn	10
1.4 Histologie des normalen, alternden, menschlichen Gehirns	11
1.5 Hintergrund zur MS	13
1.5.1 Allgemeines und Epidemiologie	13
1.5.2 Klinisches Bild.....	13
1.5.3 Äthiologie und Pathogenese	14
1.5.4 Histopathologie der MS.....	15
1.5.5 Bildgebende Diagnostik und Korrelation mit dem Erkrankungsverlauf.....	17
1.5.6 Bedeutung einer differenzierten Diagnostik und Therapie	18
2. METHODEN	19
2.1 Grundbegriffe der Mechanik	19
2.1.1 Elastizität.....	19
2.1.2 Viskosität.....	19
2.1.3 Rheologische Modelle.....	20
2.1.4 Anisotropie	23
2.2 Historische Entwicklung und Grundlagen der Kernspintomographie	23
2.3 Dynamische MR-Elastographie	24
2.3.1 Mechanische Anregung des Hirngewebes.....	25
2.3.2 Frequenzmuster zur mechanischen Anregung	28
2.3.3 Aufnahmetechnik	29
2.3.4 Datenverarbeitung	30
2.3.5 Rekonstruktion der viskoelastischen Parameter	31
2.3.6 Untersuchungsprotokoll	32

2.4	Voruntersuchungen zur Validierung der Methodik.....	33
2.4.1	Bestimmung der Auslenkungscharakteristik des Kopfes.....	33
2.4.2	Abhängigkeit der viskoelastischen Parameter von der Stärke der mechanischen Anregung	34
2.4.3	Bestimmung der Schichtabhängigkeit der viskoelastischen Parameter	34
2.4.4	Abhängigkeit viskoelastischer Größen vom Blutdruck	35
2.5	Demographische Patientendaten	35
2.6	Datenqualität	36
2.7	Statistik.....	36
3.	ERGEBNISSE	38
3.1	Durchführbarkeit und demographische Patientendaten.....	38
3.2	Auslenkungen am Phantom	39
3.3	Abhängigkeit der viskoelastischen Parameter von der Stärke der mechanischen Anregung	40
3.4	Schichtabhängigkeit viskoelastischer Parameter.....	40
3.5	Abhängigkeit der Ausbreitungsgeschwindigkeit vom Blutdruck.....	41
3.6.	Resultate der Berechnung viskoelastischer Gewebekenngrößen bei monofrequenter mechanischer Anregung	42
3.6.1	Altersabhängigkeit viskoelastischer Parameter bei monofrequenter mechanischer Anregung	42
3.6.2	Vergleich gesunder Probanden und MS-Patienten bei monofrequenter mechanischer Anregung	43
3.7	Resultate der Berechnung viskoelastischer Gewebekenngrößen bei multifrequenter mechanischer Anregung	46
3.7.1	Überblick der Ergebnisse der multifrequenten mechanischen Anregung.....	46
3.7.2	Qualität der rheologischen Modelle.....	48

3.7.3	Altersabhängigkeit viskoelastischer Parameter bei multifrequenter mechanischer Anregung	50
3.7.4	Vergleich gesunder Probanden und MS-Patienten bei multifrequenter mechanischer Anregung	51
3.8	Vergleich zwischen monofrequenter und multifrequenter Technik	54
3.9	Probleme bei Verwendung des Zener Modells	55
4.	DISKUSSION	58
4.1	Einfluss experimenteller Rahmenbedingungen	58
4.2	Rheologische Modelle	60
4.3	Vergleich mit <i>ex vivo</i> Untersuchungen	62
4.4	Vergleich mit <i>in vivo</i> Untersuchungen	65
4.5	Zusammenhang zwischen histopathologischen Veränderungen des Gehirns aufgrund MS und viskoelastischen Kenngrößen	67
4.6	Zusammenhang zwischen altersabhängigen histopathologischen Veränderungen des Gehirns und viskoelastischen Kenngrößen	68
5.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	70
6.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	74
7.	LITERATURVERZEICHNIS	75
8.	DANKSAGUNG	83
9.	LEBENS LAUF:	84
ERKLÄRUNG	86

1. Einleitung

1.1 Motivation und Problemstellung

Die Magnetresonanzelastographie (MRE) ist ein bildgebendes Verfahren, mit dem es unter *in vivo* oder *in vitro* Bedingungen möglich ist, mechanische Eigenschaften von Geweben quantitativ zu messen (1).

Dies ist ein grundlegender Unterschied zu den bisherigen Bildkontrasten in der MRT, bei denen beispielsweise Protonendichte, Relaxationszeiten, Fluss oder Diffusion die zugrunde liegenden Kontrastparameter von Geweben darstellen. Mithilfe der MRE ist es möglich mechanische Gewebeeigenschaften zu bestimmen. Dadurch können die diagnostischen Möglichkeiten der MRT wesentlich erweitert werden.

Die mechanischen Eigenschaften biologischen Gewebes bilden die Grundlage der manuellen Palpation, die seit Jahrhunderten ein wichtiges ärztliches Untersuchungsverfahren darstellt. Nach wie vor liefert die Palpation bei einer Reihe von Erkrankungen wichtige diagnostische Hinweise, so beispielsweise bei Karzinomen der Brust, der Schilddrüse oder der Prostata. Die manuelle Palpation unterliegt allerdings technischen Beschränkungen: Sie ist stark vom jeweiligen Untersucher abhängig, nicht objektivierbar und nur oberflächennahe Strukturen sind zugänglich.

Elastizitätsbildgebungsverfahren besitzen dagegen das Potenzial, die mechanischen Eigenschaften von Organen, die sich der manuellen Untersuchung durch ihre anatomische Lage entziehen, quantitativ zu bestimmen.

Der Bereich, in dem die mechanischen Kenngrößen von Geweben variieren, ist deutlich größer als der Wertebereich der Kontrastparameter, die den herkömmlichen bildgebenden Verfahren zugrunde liegen, wie beispielsweise die Protonendichte oder Relaxationszeiten in der Magnetresonanztomografie (MRT). Mit longitudinalen (T1) Relaxationszeiten zwischen 20 ms und 3 s sowie transversalen (T2) Relaxationszeiten zwischen 5 ms und 500 ms ändern sich die Relaxationszeiten um maximal zwei Größenordnungen.

Da hingegen der Wertebereich einiger elastischer Kenngrößen, speziell des Schermoduls mit Größenordnungen zwischen 1 - 100 kPa für Weichteilgewebe, 100 - 1000 kPa für Bindegewebe und Knorpel sowie Werten um 10^8 kPa für Knochen, insgesamt deutlich größer ist als der der klassischen MRT-Parameter, besteht die Hoffnung, unterschiedliche Gewebe anhand ihrer Elastizität besser charakterisieren zu können (2).

Der Anwendungsbereich der MRE sind Prozesse, die mit herkömmlichen bildgebenden Verfahren nur schlecht darstellbar sind, deren histopathologische Veränderungen sich aber auf die elastischen Kenngrößen wie den Schermodul oder die Viskosität auswirken. Die MRE ist ein noch junges Verfahren (1), das sich stark in der methodischen Entwicklung befindet. In den letzten Jahren konnte dieses Verfahren erfolgreich für Fragestellungen an Muskel (3, 4), Brustgewebe (5, 6) und Leber (7, 8, 9, 10) angewandt werden.

Aufgrund der schlechten mechanischen Zugänglichkeit wurden in den vergangenen Jahren nur wenige Studien am menschlichen Gehirn mittels MRE durchgeführt und es liegen bislang noch keine verlässlichen Daten über die biomechanischen Eigenschaften des Gehirns *in vivo* vor (11). Durch die breiten möglichen Einsatzgebiete der Elastographie, sowohl in der Diagnostik zerebraler Erkrankungen als auch zur Simulation neurochirurgischer Eingriffe, besteht die Zielsetzung dieser Arbeit in der Beantwortung folgender Fragen:

1. Ist es möglich, viskoelastische Kenngrößen des Gehirns reproduzierbar zu bestimmen?
2. In welchem Wertebereich bewegen sich die viskoelastischen Kenngrößen bei gesunden Probanden?
3. Zeigen viskoelastische Kenngrößen eine Altersabhängigkeit?
4. Gibt es Veränderungen der viskoelastischen Kenngrößen bei Multipler Sklerose (MS) als Beispiel einer Erkrankung des ZNS?

Für die Entscheidung, die Auswirkungen histopathologischer Veränderungen bei der MS und beim normalen alternden Gehirn mithilfe der MRE zu untersuchen, waren vor allem zwei Faktoren von besonderer Bedeutung. Zum einen, dass es sich um generalisierte Prozesse des Gehirns handelt, die weite Bereiche des Parenchyms betreffen und nicht nur fokale Veränderungen bewirken und zum anderen, dass die MS eine hohe Prävalenz hat. Durch die große Häufigkeit der MS in der Bevölkerung und die gravierenden Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen besäßen eine verbesserte Diagnostik und Verlaufsbeobachtung eine hohe medizinische Relevanz.

Unter dem Aspekt des demographischen Wandels und einer weiter steigenden Lebenserwartung sind weiterhin die Veränderungen des Gehirns im Alter und auch besonders die Unterschiede zwischen dem physiologischen Alterungsprozess und pathologischen Altersveränderungen wie dem M. Alzheimer von hohem Interesse.

1.2 Historisches und Wissensstand

Die ersten Untersuchungen zur Elastographie an lebenden Geweben wurden 1951 von Oestreicher *et al.* durchgeführt (12). Die Körperoberfläche wurde nach mechanischer Stimulation unter Stroboskoplicht fotografiert und die Wellenlängen der mechanischen Vibrationen bestimmt. Die größten Erfahrungen in der Elastographie wurden mittels Ultraschallbildgebung gesammelt (2). Erste *in vivo* Studien hierzu wurden im Jahr 1993 veröffentlicht (13). In ersten Studien zur Anwendbarkeit der Ultraschallelastographie für klinische Fragestellungen an der Prostata zeigte sich die Elastographie dem herkömmlichen Ultraschall in Bezug auf die Sensitivität bei der Diagnose von Prostatatumoren überlegen (2).

Für die Verwendung von Ultraschall als zugrunde liegendes bildgebendes Verfahren spricht seine weite klinische Verbreitung und hohe Verfügbarkeit bei geringen Kosten sowie die Darstellung der Bilder in Echtzeit. Die Vorteile der MRT-basierten Elastographie hingegen liegen in der Anwendbarkeit am Gehirn, einem verbesserten Bildkontrast sowie der freien Wahl der Messebene im zu untersuchenden Organ.

Mehrere Autoren verglichen unabhängig voneinander die mittels mechanischer Testung gewonnenen Werte von Gewebe-Phantomen mit denen, die durch MRE ermittelt wurden. Es zeigte sich, dass beide Methoden Ergebnisse liefern, die in guter Übereinstimmung stehen (14, 15, 16). Damit wurde belegt, dass mit der MRE Elastizitätskenngrößen *in-vitro* quantitativ bestimmt werden können. In mehreren Studien zum Fibrosierungsgrad der Leber konnte gezeigt werden, dass die MRE auch die Fähigkeit besitzt, viskoelastische Parameter *in-vivo* zu bestimmen und dass diese Ergebnisse auch mit den histopathologischen Veränderungen des Gewebes korrelieren (7, 8, 9, 10). Die Möglichkeit, extern induzierte Scherwellen im Gehirn mittels MRT zu messen, wurde von mehreren Autoren unabhängig voneinander untersucht und bestätigt (17, 18, 19, 20, 21, 11, 22, 23).

Trotz der so demonstrierten prinzipiellen Machbarkeit der Hirn-MRE wurden in den vergangenen Jahren nur wenige Studien zu den biomechanischen Eigenschaften des Gehirns mittels MRT durchgeführt. Die in diesen Veröffentlichungen angegebenen Werte für die Elastizität liegen in einem Bereich zwischen 2,5 und 15,2 kPa für graue Substanz und 2,8 bis 12,9 kPa für weiße Substanz. Hierbei wurden keine interindividuellen Vergleiche angestellt und auch nicht die Reproduzierbarkeit über einen längeren Zeitraum ermittelt (18, 19, 20, 21, 23).

Erste klinische Anwendungen der MRE wurden an Patienten mit Hirntumoren beschrieben (24, 25). Xu *et al.* untersuchten sechs Patienten und verglichen die Resultate der MRE mit den intraoperativen Tastbefunden der Tumoren (24).

Es konnte somit für mehrere Organe gezeigt werden, dass die Elastographie in der Lage ist, die viskoelastischen Eigenschaften eines Gewebes korrekt zu bestimmen. Für das menschliche Hirn wurde dagegen bisher nur die prinzipielle Anwendbarkeit gezeigt. Da die viskoelastischen Eigenschaften eines Gewebes durch dessen verschiedene histologische Komponenten bestimmt werden, sollen im folgenden Abschnitt zuerst die grundlegenden Bestandteile des menschlichen Schädels und des Gehirns beschrieben werden und anschließend auf die dominierenden strukturellen Veränderungen bei der MS und beim normalen alternden Gehirn eingegangen werden.

1.3 Anatomischer und histologischer Aufbau von Schädel und Gehirn

Das menschliche Gehirn hat ein Gewicht von 1340 bis 1550 g bei Männern und 1200 bis 1370 g bei Frauen. Es liegt geschützt im knöchernen Schädel und ist von Hirnhäuten (Meningen) sowie dem Liquor cerebrospinalis umgeben.

Die Schädelknochen bestehen aus einer inneren und einer äußeren Schicht aus Kompakta und einer dazwischen liegenden Schicht Spongiosa mit rotem Knochenmark. Die Meningen kann man in die Pachymeninx, die harte Hirnhaut oder auch Dura mater, und die Leptomeninx, die weiche Hirnhaut, unterteilen. Histologisch handelt es sich dabei um straffes, geflechtartiges Bindegewebe. Die weiche Hirnhaut, Leptomeninx, wird nochmals in die Pia mater und die Arachnoidea mater unterteilt.

Die Dura mater stellt das innere Periost des Schädels dar und die venösen Sinus sind in sie eingebettet.

Von der Dura mater werden in die Schädelhöhle hineinragende, bindegewebige Septen, die Falx cerebri und cerebelli, das Tentorium cerebelli und das Diaphragma sellae gebildet.

Makroskopisch kann man das Gehirn in das Telencephalon (Großhirn), das Diencephalon (Zwischenhirn) und den Hirnstamm unterteilen, wobei Letzterer wiederum aus dem Mesencephalon, der Pons, dem Cerebellum und der Medulla oblongata besteht. Die Untersuchungen in dieser Arbeit beziehen sich auf das Großhirn, das 80% des Gehirngewichtes ausmacht. Es ist durch die Fissura longitudinalis cerebri, in der die Falx cerebri verläuft, in die beiden Hemisphären getrennt.

Das Nervengewebe kann in graue Substanz, die reich an Nervenzellen ist, und weiße Substanz, die vor allem aus myelinisierten Nervenfasern besteht, unterteilt werden. Die graue Substanz befindet sich zum einen als Rinde an der Oberfläche und zum anderen als Kerngebiete in der Tiefe des Gehirns. Grundsätzlich können zwei Arten von Zellen im Nervengewebe unterschieden werden: Neurone und Gliazellen. Zu den Gliazellen des ZNS zählen Astrozyten, Oligodendrozyten, Mikrogliazellen und Ependymzellen. Die Ependymzellen bilden die Auskleidung der inneren Liquorräume, wohingegen die Oligodendrozyten die Myelinscheiden des ZNS stellen und so vor allem in der weißen Substanz vorkommen. Die Mikrogliazellen des Gehirns entsprechen in ihrer Funktion Makrophagen. Die Aufgaben der Astrozyten sind vielfältig. Sie übernehmen im ZNS eine Stützfunktion, die dem Bindegewebe in anderen parenchymatösen Organen entspricht, und haben metabolische Aufgaben wie die Kontrolle der Zusammensetzung der Extrazellulärflüssigkeit. Bei einer Schädigung von Nervengewebe kommt es zu einer Proliferation der Astrozyten, welche die Parenchymschäden des Gehirns durch Bildung einer Glianarbe decken.

1.4 Histologie des normalen, alternden, menschlichen Gehirns

Als die dominante Veränderung des alternden Hirns wurde bis vor kurzem eine deutliche Atrophie des gesamten Hirns, vor allem bedingt durch einen Verlust an Neuronen, angesehen. Diese These erscheint in Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei Neuronen um postmitotische Zellen handelt, plausibel. Eine signifikante Abnahme des Gewichts und des Volumens, in einer Größenordnung von 5%, ist nach wie vor allgemein akzeptiert (26, 27).

Interessant dabei ist, dass von einem stärkeren Verlust grauer Substanz gegenüber weißer Substanz berichtet wird (27). Die Sichtweise, dass dies vor allem auf eine signifikante Abnahme an Neuronen zurückzuführen ist, wurde jedoch durch eine Reihe von Arbeiten in Frage gestellt. Nur für bestimmte Bereiche des menschlichen Hirns, vor allem die hippocampalen Strukturen, lässt sich ein signifikanter Verlust an Neuronen mit steigendem Alter nachweisen (27, 28, 29, 30, 31). Die Einbußen kognitiver Fähigkeiten lassen sich jedoch durch den Verlust an Neuronen allein nicht erklären (28, 32).

Conde und Streit gehen von einer Zunahme der Gliazellen, sowohl von Astrozyten als auch von Mikroglia, im alternden Gehirn aus. Es soll zu einer Reduktion des extrazellulären Volumens, einer verstärkten Astroglie und einem Verlust oder einer Schrumpfung von Neuronen kommen (26). Diese Veränderungen, besonders die Zunahme der Gliazellen mit einer verstärkten Aktivierung der Astroglia, sind denen der MS nicht unähnlich. Nach einer anderen These beruhen die Veränderungen des alternden Gehirns weniger auf einem Verlust an Nervenzellen, als vielmehr auf einer verstärkten Vulnerabilität gegenüber schädigenden metabolischen Einflüssen, wie sie üblicherweise bei Traumen, Ischämie oder neurodegenerativen Prozessen auftreten (33). Ein weiteres Modell besagt, dass die Veränderungen vor allem die Synapsen und Fortsätze der Neurone betreffen und weniger die Somata der Neurone selbst (30, 31).

Zusätzlich zu diesen Veränderungen wird von einer Anzahl weiterer pathologischer Kennzeichen im normalen alternden Gehirn berichtet. So kommt es zu einer Ablagerung von Corpora amylacea, argyrophilen Körperchen, Neuromelanin und Lipofuszin (28). Auch senile Plaques, die aus dem Amyloid β Protein bestehen, und die intrazelluläre Aggregation von abnorm phosphoryliertem Protein τ zu Fibrillen in Neuronen und Gliazellen, welches typische Veränderungen bei M. Alzheimer sind, kommen kortikal bei gesunden alten Menschen vor (28, 34, 35,).

Die histopathologischen Veränderungen des menschlichen Gehirns mit steigendem Alter sind also überaus vielfältig und keineswegs abschließend beschrieben. Der einzige gemeinsame Nenner aller Autoren ist eine Abnahme des Gewichts und des Gehirnvolumens.

1.5 Hintergrund zur MS

1.5.1 Allgemeines und Epidemiologie

MS ist eine chronische, entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems mit den morphologischen Zeichen Entzündung, Demyelinisierung, Axonverlust und Gliose (36). Die Prävalenz wird in Mitteleuropa mit 30 – 60 / 100.000 angegeben (37, 38), wobei Frauen doppelt so häufig erkranken wie Männer. Mit weltweit ca. 1,1 Millionen betroffenen Menschen ist die MS die häufigste demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems.

Die geographische Verteilung der MS zeigt eine steigende Häufigkeit mit wachsender Entfernung vom Äquator. Mit einem mittleren Haupterkrankungsalter von unter 35 Jahren ist die Multiple Sklerose bei jungen Erwachsenen die häufigste zu einer Behinderung führende neurologische Krankheit (39, 40).

1.5.2 Klinisches Bild

Die MS kann sich mit einer Schwäche oder Ungeschicklichkeit der Extremitäten, Gangstörungen, Sehstörungen durch eine Optikusneuritis, Sensibilitätsstörungen, Diplopie und Ataxie oder einer Kombination dieser Symptome manifestieren. Im weiteren Verlauf kann es zu Harnblasenfunktionsstörungen, Hirnleistungsstörungen, Depressionen, Spasmen, Myoklonien und Schwindel bis hin zur völligen Invalidität kommen.

MS Erkrankungen können folgenden Verlauf nehmen:

- schubförmig remittierend oder teil-remittierend
- schubförmig progredient
- primär progredient
- sekundär progredient

Die verschiedenen Verlaufsformen sind in Abbildung 1 grafisch dargestellt.

Meist beginnt die Erkrankung mit einem schubförmigen Verlauf, jedoch kommt es bei 50 - 70% dieser Patienten innerhalb von 10 Jahren zum Übergang in eine der progredienten Verlaufsformen (37, 41).

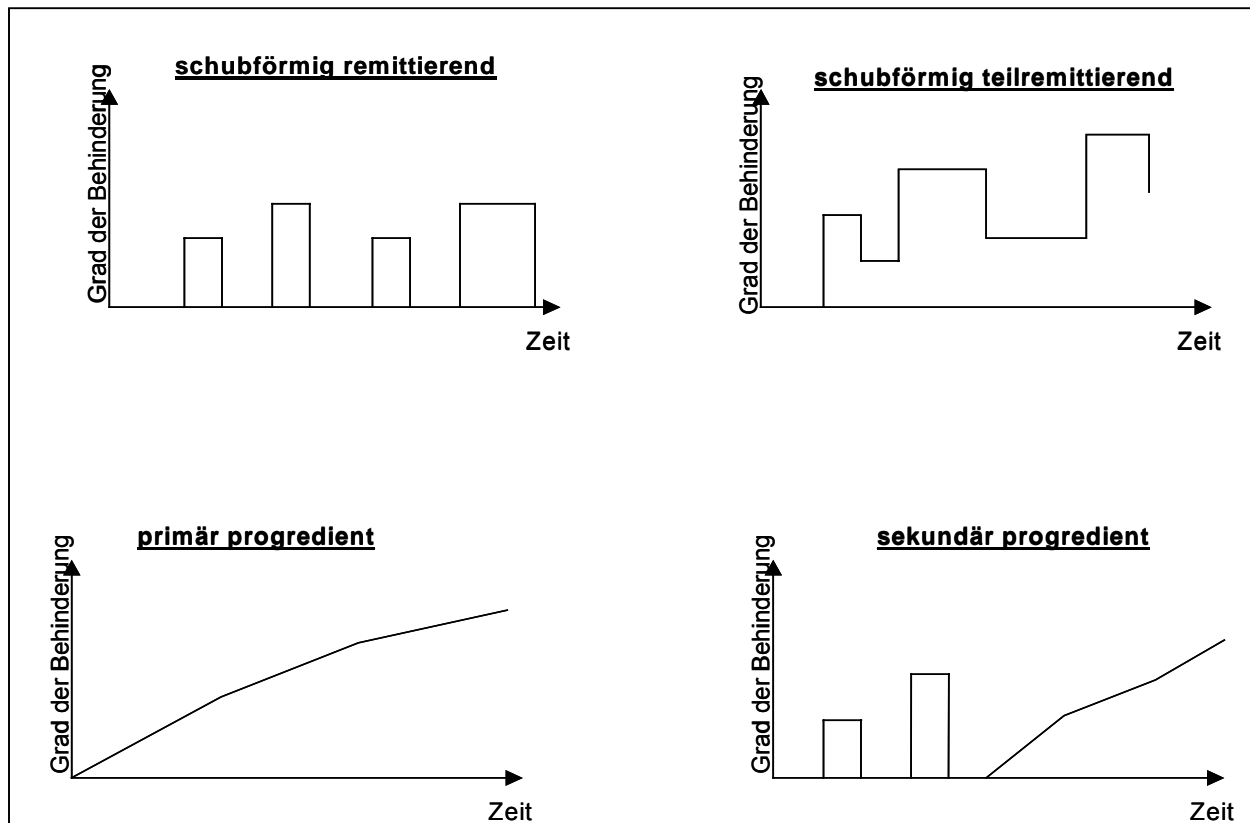


Abbildung 1: Grad der Behinderung mit zunehmender Krankheitsdauer bei den verschiedenen Verlaufsformen der MS.

1.5.3 Ätiologie und Pathogenese

Die MS ist eine durch Zellen und Antikörper vermittelte Autoimmunerkrankung vor allem der weißen Substanz, bei der Myelin und Oligodendrozyten geschädigt werden. Es gibt auch Konzepte, die bei einem Teil der Fälle von einer primären Schädigung der Oligodendrozyten ausgehen und die Entzündung als Reaktion auf diese Schädigung sehen (42). Die Ursache der Erkrankung ist nach wie vor nicht abschließend geklärt, allerdings weisen die Tatsachen, dass die MS bei eineiigen Zwillingen eine Konkordanz von ca. 30% aufweist und dass das HLA-DR2 Epitop bei MS-Kranken deutlich häufiger ist als in der Gesamtbevölkerung, auf eine Beteiligung genetischer Faktoren hin (37, 38).

Myelin und seine antigenen Epitope werden normalerweise durch eine intakte Blut-Hirn-Schranke vor dem Immunsystem geschützt. Eine Störung dieser Blut-Hirn-Schranke wird allgemein als wesentlicher Schritt in der Entzündungskaskade angenommen (43, 44, 45).

Umweltfaktoren wie virale Infektionen, z.B. durch das Epstein-Barr-Virus, bakterielle Polysaccharide oder Superantigene führen dazu, dass es zu einer Aktivierung und Proliferation autoreaktiver T-Lymphozyten und zu einer Änderung der Expression von Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke kommt, was zur Migration von CD4+ T-Lymphozyten in das Hirnparenchym führt (37, 40, 42, 45).

Durch Kontakt mit Autoantigenen, vor allem dem myelin-basischen-Protein, kommt es zu einer erneuten Aktivierung der T-Lymphozyten (40). Die aktivierten Lymphozyten geben daraufhin proinflammatorische Zytokine wie Interleukine ab, welche den Entzündungsprozess weiter vorantreiben und zur Aktivierung von Makrophagen, Mikroglia und B-Lymphozyten führen. Durch die Aktivierung der B-Lymphozyten kommt es auch zur Bildung von Antikörpern gegen Myelinantigene (40). Die vielfältigen pathologischen Mechanismen erklären teilweise das unterschiedliche Ansprechen auf verschiedene immunmodulatorische Medikamente (46). Trotz großer Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie dieser Erkrankung (41, 45, 47) bleibt die Ursache und Abfolge der Ereignisse, die letztlich zu inflammatorisch-demyelinisierenden Plaques führen, bisher nicht vollständig geklärt.

1.5.4 Histopathologie der MS

Die Läsionen der MS weisen eine deutliche histopathologische Heterogenität auf, die sich zum einen auf Veränderungen der Läsionen über die Zeit und zum anderen möglicherweise auch auf spezifische interindividuelle Unterschiede in der Pathogenese zwischen den Patienten zurückführen lässt (42, 48).

Das Muster der Läsionen lässt sich in keiner Weise voraussagen. Sowohl chronische als auch akute Fälle zeigen sowohl alte als auch neue Läsionen, was den dynamischen Prozess der Erkrankung verdeutlicht. Bevorzugte Lokalisation der Veränderungen sind die periventrikulären Bereiche des Großhirns, das Kleinhirn, der Hirnstamm und das Rückenmark (37, 38, 41).

Bei der akuten Läsion finden sich histopathologisch eine unscharfe Begrenzung, eine erhöhte Zelldichte, lymphozytäre perivenöse Infiltrate, eine Ödembildung, ein Verlust an Myelin und Oligodendrozyten, eine ausgeprägte axonale Schädigung, Plasmazellen, mit Myelin beladene Makrophagen und hypertrophe Astrozyten (41, 45, 48). Eine astrozytäre Narbenbildung lässt sich in diesem Stadium noch nicht nachweisen (45, 48).

Die akuten Läsionen können nach der Ausprägung der entzündlichen Infiltrate und dem Grad der Oligodendrozytenschädigung in 4 Subtypen unterteilt werden (Tabelle 1) (42, 45, 48).

Tabelle 1: *Histologische Klassifikation der akuten Läsion bei MS.*

Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
Makrophagen/ T-Zell Infiltration	Antikörper- und Komplement- ablagerungen	Oligodendrozyten- apoptose, nur schwache T-Zell- Infiltration	Primäre Oligodendrozyten- dystrophie

Im Gegensatz zu dieser Vielfalt bei akuten Krankheitsstadien ist die "endgültige chronisch stille Läsion" ein konstanter und pathognomonischer Aspekt der MS (45). Histologisch zeigen sich scharfe Ränder, astrozytäre Narbenbildung, eine verringerte Anzahl demyelinisierter Axone, Makrophagen und Gefäße mit verdickten Wänden. In diesen Läsionen kommen so gut wie keine Oligodendrozyten vor (41, 45). Es gibt darüber hinaus jedoch Hinweise, dass neben der fokalen Demyelinisierung auch das im konventionellen MRT normal erscheinende weiße und graue Hirnparenchym (normal appearing brain matter, NABM) betroffen ist (36, 41, 44, 45). Die Beteiligung der grauen Substanz lässt sich vor allem in FLAIR gewichteten MRT Bildern nachweisen (49, 50, 51). Neuere Studien zeigen einen signifikanten Verlust sowohl von Neuronen als auch von Gliazellen, wobei von einer Ausdünnung der zellulären Dichte von 10% in neokortikalen Bereichen berichtet wird (52, 53, 54). Eine signifikante Atrophie des gesamten Hirns (Abbildung 2) und auch des Rückenmarks konnte von mehreren Autoren nachgewiesen werden und verdeutlicht den destruktiven Charakter der MS (51, 55).

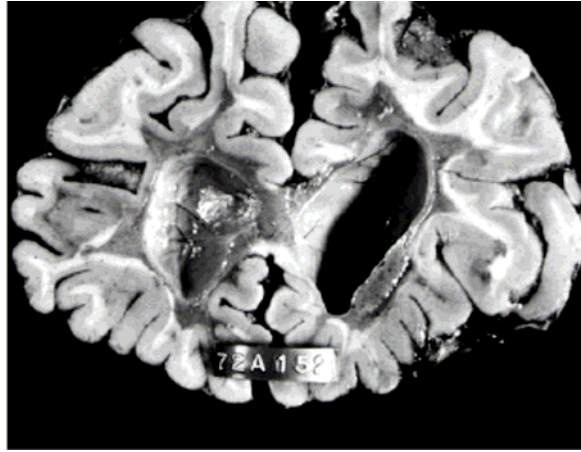


Abbildung 2: Schwere Atrophie der weißen Substanz des Gehirns bei MS mit deutlicher Erweiterung der Ventrikel (44).

Die charakteristische histologische Veränderung der MS, die astrozytäre Gliose, lässt eher eine Zunahme des elastischen Schermoduls erwarten. Ob diese Veränderungen jedoch die dominierende Komponente für die viskoelastischen Parameter sind oder ob nicht etwa andere Faktoren, wie die bei der MS auftretende Atrophie oder der Verlust an Neuronen und Gliazellen, das rheologische Verhalten des Gewebes bestimmen, kann bei solch komplexen Prozessen nicht von vornherein beantwortet werden.

1.5.5 Bildgebende Diagnostik und Korrelation mit dem Erkrankungsverlauf

Von zentraler Bedeutung für die Diagnose einer MS ist der Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Dissemination von Läsionen im ZNS. Dies kann klinisch durch den Nachweis von 2 oder mehr Schüben mit neurologischen Symptomen, die Veränderungen in anatomisch nicht aneinandergrenzenden Bereichen des ZNS entsprechen, oder durch den Nachweis der Läsionen in der MRT geschehen (56). Die Kernspintomographie hat sich als wichtigste paraklinische Untersuchungsmethode durchgesetzt und wird routinemäßig zur Diagnosestellung und Verlaufsbeobachtung eingesetzt. Die zugrunde liegenden histopathologischen Veränderungen der MS lassen sich jedoch nur unspezifisch wiedergeben (41, 57). Die 3 wichtigsten Befunde sind eine Kontrastmittelanreicherung in T1 gewichteten Bildern, hyperintense Läsionen in T2 gewichteten Bildern und hypointense sog. „black holes“ in T1 Messungen (41). Läsionen, die sich in T1 Bildern durch das intravenös gegebene Kontrastmittel Gadolinium verstärken lassen, entsprechen Bereichen mit Defekten in der Blut-Hirn-Schranke (50).

Die meisten dieser Läsionen entwickeln sich zu permanenten, in der T2 Wichtung hyperintensiven Läsionen (55).

Hyperintense Bereiche in T2 gewichteten Bildern von MS-Patienten sind unspezifisch und beruhen auf einem breiten Spektrum von Veränderungen, das von Entzündungen über Ödeme, Demyelinisierung, Schäden an Axonen und Waller Degeneration bis zur Gliose reicht (41, 55, 57). Das Gesamtvolumen der T2 Signalveränderungen, die so genannte „MRT Läsionslast“, korreliert nur gering mit dem klinischen Bild (50).

Ungefähr ein Drittel der in der T2 Wichtung hyperintensiven Läsionen erscheint in der T1 Wichtung als hypointense „black holes“. Diese sind wichtige Indikatoren einer stattgefundenen irreversiblen Demyelinisierung sowie eines axonalen Verlustes und korrelieren ausgeprägt mit dem neuroklinischen Befund und dem Behinderungsgrad (44, 49, 50). Auch die bereits früh im Verlauf auftretende Atrophie kann nachgewiesen werden und korreliert besser mit der klinischen Symptomatik als die Läsionslast (40, 49, 50, 55, 57, 58). Bei der MS kommt es häufig zu Veränderungen, welche sich zwar in der MRT nachweisen lassen, jedoch nicht zu klinischen Symptomen führen. Diese verdeckte Krankheitsaktivität ist 5 - 10 mal so häufig wie klinische Exazerbationen und verdeutlicht, dass es sich bei der MS um einen in weiten Bereichen subklinisch ablaufenden Prozess handelt.

1.5.6 Bedeutung einer differenzierten Diagnostik und Therapie

Die Erkenntnis, dass der zugrunde liegende pathologische Prozess, Verlust an Axonen und Schädigung der grauen Substanz eingeschlossen, in den frühesten Stadien der MS beginnt, unterstreicht die Wichtigkeit einer frühen und effektiven Behandlung. Durch große Fortschritte in der Therapie und neue medikamentöse Ansätze kann der degenerative Prozess verlangsamt, die Integrität von Axonen bewahrt und die Entwicklung einer dauerhaften Behinderung verzögert werden (36). Dies macht aber auch eine genauere Klassifizierung der Krankheitsaktivität und des Krankheitsverlaufs wünschenswert um eine differenzierte, dem individuellen Krankheitsverlauf besser angepasste Therapie zu ermöglichen.

Die Heterogenität der pathologischen Veränderungen und die begrenzte Spezifität der kernspintomographischen Bildgebung für diese Veränderungen erschwert dieses. Die Elastographie könnte in diesem Zusammenhang wertvolle zusätzliche Informationen über histopathologische Veränderungen liefern.

2. Methoden

2.1 Grundbegriffe der Mechanik

Im folgenden Abschnitt sollen kurz die für das Verständnis der Arbeit wichtigsten Begriffe der Mechanik erläutert werden. Es wird auf die Größen Elastizität und Viskosität eingegangen. Die Elastizität beschreibt die einem Federmodell vergleichbare instantane Verzerrung von Gewebe, die proportional zur äußeren Krafteinwirkung ist. Die Viskosität beschreibt die Fähigkeit eines Materials, mechanische Energie zu absorbieren.

2.1.1 Elastizität

In der Hooke'schen Theorie wird der Zusammenhang zwischen einer auf den Körper einwirkenden Spannung und der Verzerrungsantwort für Scherdeformationen wie folgt beschrieben:

$$\sigma_e = \mu \cdot \gamma \quad (1)$$

Der Schermodul μ kann als Proportionalitätsfaktor zwischen der Scherspannung σ_e und der Scherverzerrung γ aufgefasst werden. Gleichung 1 beschreibt die instantane Scherung eines Körpers, die proportional zur einwirkenden Scherspannung ist. Dieser Zusammenhang ist für die meisten lebenden Gewebe nicht gegeben, da sie eine zeitabhängige Veränderung ihres elastischen Antwortverhaltens zeigen, welches auf die Viskosität des Gewebes zurückgeht.

2.1.2 Viskosität

Die einfachste Möglichkeit, in der Flüssigkeitsdynamik den Zusammenhang zwischen Spannung σ_v und zeitabhängiger Verzerrung $\dot{\gamma}$ zu beschreiben, bietet das Modell der Newton'schen Flüssigkeit. Hier gilt:

$$\sigma_v = \eta \cdot \dot{\gamma} \quad (2)$$

mit η als dynamischer Viskosität.

2.1.3 Rheologische Modelle

Das einfachste Beispiel zur Beschreibung viskoelastischer Eigenschaften unter Scherspannung ist die Kombination der in den Gleichungen 1 und 2 beschriebenen Zusammenhänge:

$$\sigma = \sigma_e + \sigma_v \quad (3)$$

$$\sigma = \mu \cdot \gamma + \eta \cdot \dot{\gamma} \quad (4)$$

Dieses einfache Modell wird als Voigt-Modell bezeichnet. Um unterschiedliche viskoelastische Modelle aufzubauen ist es zweckmäßig, schematische Hilfsmittel zu benutzen, die auf einfachen elastischen Federelementen und die Viskosität berücksichtigenden Dämpfungselementen aufbauen. Es handelt sich dabei um eine graphische Darstellung, die auf den zugrunde liegenden Differentialgleichungen und den Größen σ und γ beruht.

Für diese Arbeit wurden die in Abbildung 3 dargestellten Modelle nach Voigt, Maxwell, Zener sowie das Springpot-Modell verwendet (59).

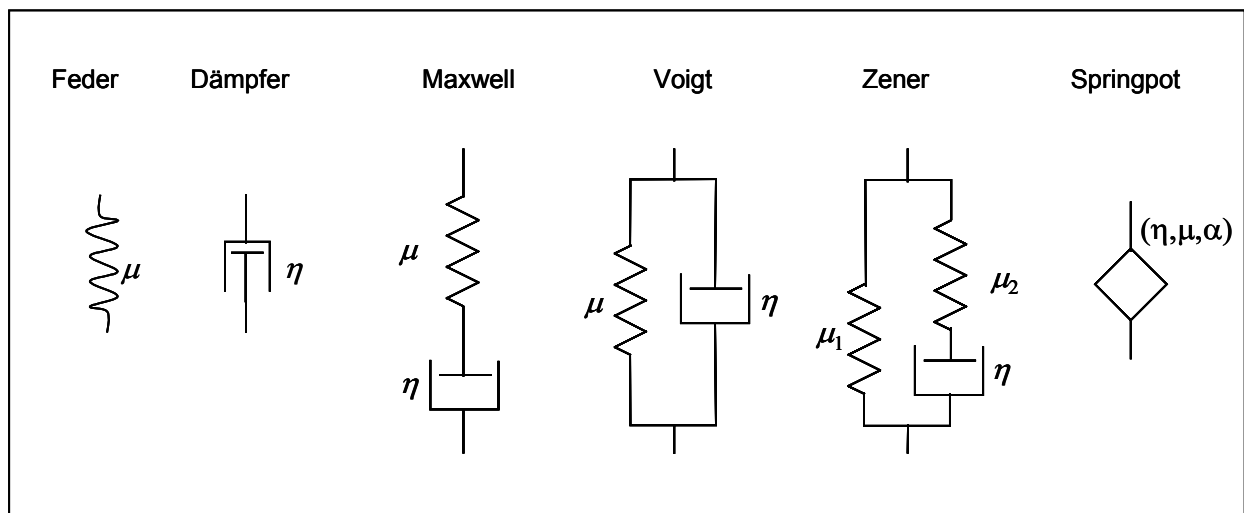


Abbildung 3: In der vorliegenden Arbeit verwendete rheologische Modelle. Sie können als unterschiedliche Anordnung von Feder- und Dämpfungselementen veranschaulicht werden.

Grundsätzlich kann man die Modelle nach der Zahl verwendeter Feder- und Dämpfungselemente unterscheiden (Tabelle 2). Das Voigt-, Maxwell- und Springpot-Modell sind 2 Parameter-Modelle.

Beim Voigt-Modell sind jeweils ein Feder- und ein Dämpfungselement parallel geschaltet, beim Maxwell Modell sind diese beiden Elemente hintereinander angeordnet.

Das Springpot-Modell stellt eine Interpolation zwischen rein elastischem und rein viskosem Verhalten mit dem Wichtungsparameter α dar. Das Springpot-Modell reduziert sich im Grenzfall $\alpha = 0$ auf ein Federelement und im Fall $\alpha = 1$ auf ein Dämpfungselement. In dieser Arbeit wurden zwei Varianten des Springpot-Modells verwendet, bei welcher α konstant als 0,24 bzw. 0,25 vorgegeben wurde. Die Werte für α wurden in Voruntersuchungen mit dem Springpot-Modell ermittelt.

Beim Zener-Modell handelt es sich um ein 3 Parameter-Modell. Es liefert zwei elastische- und einen Viskositätsparameter. μ_1 bezieht sich dabei auf das Verhalten des Körpers, wenn sich die periodische Scherung einer Frequenz von 0 nähert (statisches Schermodul). Die Summe von $\mu_1 + \mu_2$ bezieht sich auf das Verhalten bei unendlich hohen Frequenzen der Scherung (Hochfrequenz-Schermodul).

Tabelle 2: Parameter und Parameteranzahl der verwendeten rheologischen Modelle.

Modell	Parameter-zahl	Elastizitäts-parameter	Viskositäts-parameter	Wichtungs-faktor
Voigt	2	μ_s	η	–
Maxwell	2	μ_s	η	–
Springpot	2	μ	–	α
Zener	3	μ_1, μ_2	η	–

Eine weitere Beschreibung viskoelastischen Verhaltens erlaubt die α -Inversion. Im Gegensatz zu rheologischen Modellen beschreibt hier das durch einen Faktor α gewichtete Verhältnis von Real- und Imaginärteil des komplexen Schermoduls die Viskoelastizität in Form einer frequenzunabhängigen Gewebekonstante. Zusammenfassend sind in Tabelle 3 alle im Folgenden verwendeten Parameter dargestellt.

Tabelle 3: Bedeutung der in den rheologischen Modellen und zur Auswertung eingesetzten Parameter und deren Einheiten.

Parameter	Bedeutung	Einheit
μ	Schermodul	kPa
μ_1	Statisches Schermodul Zener-Modell	kPa
$\mu_1 + \mu_2$	Hochfrequenz-Schermodul Zener-Modell	kPa
η	Viskosität	Pas
c	Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen	m/s
α	Wichtungsfaktor	-

Alle Modelle stellen den Versuch dar, experimentell bestimmte viskoelastische Gewebeeigenschaften zu modellieren. Erfahrungen zeigen, dass keine allgemeingültigen Aussagen über die Wahl von biomechanischen Modellen hinsichtlich charakteristischer Gewebetypen gemacht werden können.

2.1.4 Anisotropie

Anisotrope Gewebe zeigen richtungsabhängige viskoelastische Eigenschaften (4). Berücksichtigt man diese Eigenschaften verkompliziert sich die Modellierung und Berechnung elastischer Kenngrößen erheblich. Für die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen wurde daher die vereinfachende Annahme eines isotropen Verhaltens des Gehirngewebes getroffen.

2.2 Historische Entwicklung und Grundlagen der Kernspintomographie

Die physikalischen Grundlagen der MRT wurden 1946, von Bloch, Purcell und Pound entdeckt (60). Sie konnten unabhängig voneinander zeigen, dass eine wasserstoffhaltige Flüssigkeit, die sich in einem starken Magnetfeld befindet und Radiowellen ausgesetzt wird, durch Wechselwirkung mit der elektromagnetischen Strahlung Energie aufnimmt. Nach Beendigung der Energiezufuhr geben die Wasserstoffkerne die aufgenommene Energie wieder ab, die dann in Form einer Wechsellspannung in einer Empfangsspule gemessen werden kann.

Für Anwendungen in der Medizin wurde dieses Phänomen interessant, als Raymond Damadian 1971 zeigen konnte, dass Tumorgewebe einer Maus *in vitro* deutlich verlängerte Relaxationszeiten gegenüber unverändertem Gewebe aufweist (61).

Die Grundlage zur orts aufgelösten Darstellung der Signale lieferte im Jahr 1973 Paul Lauterbur, indem er magnetische Feldgradienten benutzte, um zwischen Signalen unterschiedlicher Lokalisation unterscheiden zu können (62).

Die kontinuierlich fortschreitende technische Entwicklung führte zur Anwendung der Magnetresonanztomographie in der Medizin, wo sie sich als unverzichtbarer Bestandteil der bildgebenden Verfahren etabliert hat.

2.3 Dynamische MR-Elastographie

Prinzipiell kann man zwei Arten der MRE unterscheiden: die statische und die dynamische MRE, wobei in dieser Arbeit ausschließlich Letztere angewandt wurde. Bei der statischen MRE werden Gewebeverschiebungen gemessen. Dazu wird zunächst ein Bild eines Körpers ohne äußere Krafteinwirkung aufgenommen. Danach wird der Körper meist entlang einer Richtung komprimiert und ein weiteres Bild des komprimierten Zustands aufgenommen. Bei bekannter äußerer Kraft und den aus den Bildern bestimmbaren lokalen Verschiebungen kann die Elastizität berechnet werden (63). Die Anwendung der statischen MRE in der Medizin ist auf oberflächennahe Gewebe limitiert. Bei der dynamischen MRE werden an der Körperoberfläche induzierte mechanische Wellen zur Erzeugung von Scherkräften in Geweben eingesetzt. Diese Scherwellen können in einem breiten Frequenzband erzeugt werden. Mit bewegungssensitiven MR-Aufnahmetechniken lassen sich dann die Gewebeauslenkungen ermitteln. Vergleichbar zur MR-Angiographie handelt es sich hierbei um phasensensitive Aufnahmetechniken, d.h. die bewegungsempfindliche Signalphase wird zur Erfassung der Bewegung genutzt. Zur Kodierung der Bewegung in der Signalphase werden zur mechanischen Schwingung synchronisierte, periodische Magnetfeldgradienten eingesetzt. Es handelt sich um bipolare Gradienten, bei denen auf einen Gradienten einer bestimmten Dauer und Amplitude ein zweiter Gradient gleicher Dauer, jedoch umgekehrter Amplitude geschaltet wird. Ein ruhendes Teilchen erfährt durch diese bipolaren Gradienten keine Phasenverschiebung. Sich synchron zu den Magnetfeldgradienten bewegendes Spins führen jedoch, im Vergleich zu ruhenden Spins, je nach Bewegungszustand zu einer Veränderung der Signalphase (64, 65). Die so in der Phase gespeicherte Information über die Amplitude und Geschwindigkeit der Scherwellen wird dann zur Rekonstruktion viskoelastischer Parameter eingesetzt.

Im Folgenden werden die einzelnen Komponenten, die zur Durchführung von dynamischen MRE-Experimenten notwendig sind, sowie Verfahren zur Elastizitätsrekonstruktion vorgestellt. Abbildung 4 gibt einen Überblick über den Aufbau und den Datenfluss eines MRE-Experiments.

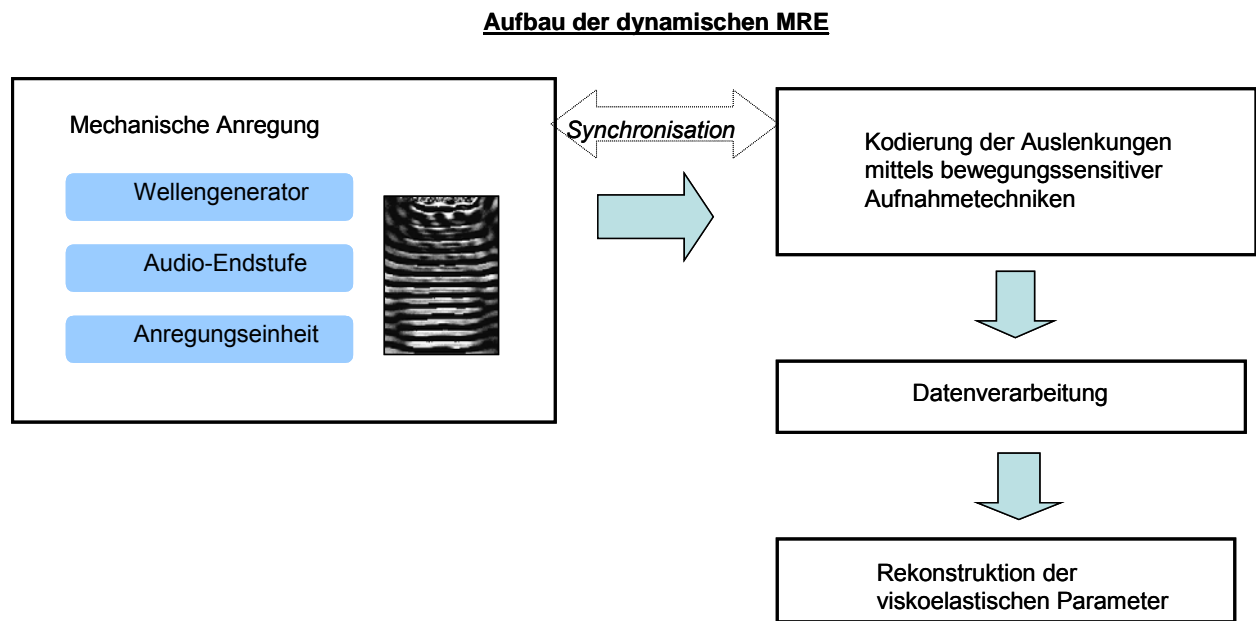


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Aufbaus eines dynamischen MRE-Experiments. Für die mechanische Anregung sind ein Wellengenerator, ein Verstärker und eine Anregungseinheit notwendig, durch die letztendlich Scherwellen im Körper erzeugt werden. Diese mechanische Anregung wird aus der Untersuchungstechnik heraus mithilfe eines Triggerpulses mit den bewegungskodierenden Magnetfeldgradienten synchronisiert. Die aufgenommenen Daten werden anschließend auf einen externen Rechner übertragen und dort weiter verarbeitet.

2.3.1 Mechanische Anregung des Hirngewebes

Da die Zielsetzung in einer nichtinvasiven *in vivo* Diagnostik besteht, ist eine direkte mechanische Anregung des Hirngewebes nicht möglich. Daher wurde der gesamte Kopf des Probanden in Vibrationen versetzt und die Scherwellen wurden indirekt über knöchernen Strukturen und die Meningen in das Gehirn eingekoppelt.

Um den Kopf in Bewegung zu versetzen, wurde eine Wippe verwendet (Abbildung 5). Die Wippe kann in die Kopfspule integriert werden und besitzt einen Drehpunkt unterhalb des Hinterkopfes der zu untersuchenden Person.

Angesteuert wurde die Wippe über eine in der Länge zwischen 2 und 3 m variierbare Carbonfaserstange. Diese wiederum war an einer mit einem Gummigelenk versehenen Lautsprechermembran befestigt.

Durch den Abstand des Lautsprechers zum Tomographen konnten Anziehungskräfte auf die ferromagnetischen Teile des Lautsprechers und Bildstörungen durch vom Lautsprecher erzeugte Magnetfelder sicher vermieden werden. Der Lautsprecher wurde über einen Filter von einer Audio-Endstufe versorgt, welche von einem Wellengenerator angesteuert wurde.

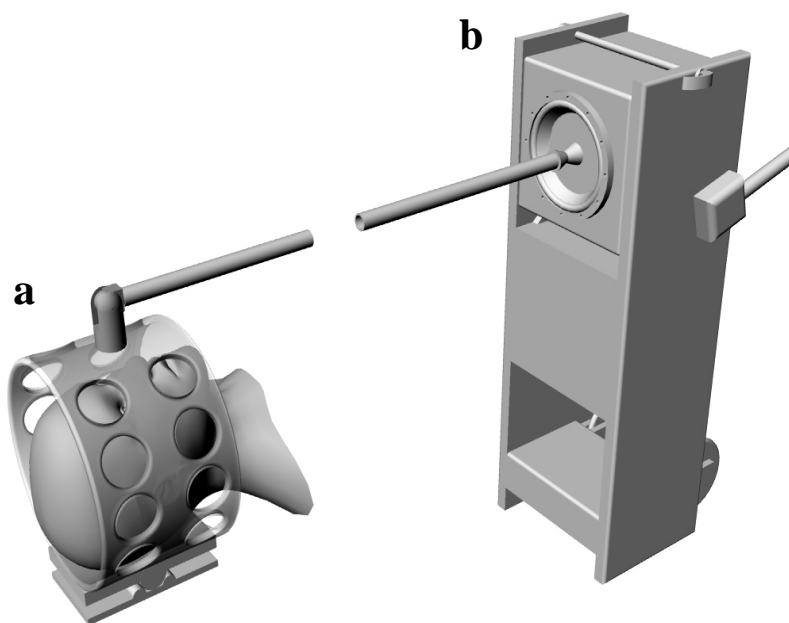


Abbildung 5: Anregungseinheit für die Kopf-MRE bestehend aus a) Kopfwippe und b) modifiziertem Lautsprecher. Die Wippe besteht aus einem mit Sichtöffnungen versehenen Plastikrohr (235 mm Durchmesser, 160 mm Länge). Sie kann in ihrer Position verschoben werden. Die Lagerung auf der Grundplatte erfolgt mit ineinandergreifenden Rollen. Die Rotationsbewegung kann daher nur um eine festgelegte Achse erfolgen, wobei die Translationsbewegung der Stange in eine Rotationsbewegung umgewandelt wird.

Die Auslenkungsamplitude der Kopfwippe und damit die Amplitude der Scherwellen konnte durch die Wahl der Verstärkung an der Audio-Endstufe an das individuelle Empfinden der zu untersuchenden Person angepasst werden.

Dazu wurde vor jeder MRE-Untersuchung ein Vibrationstest durchgeführt, bei dem die Anregungsstärke in Absprache mit den Probanden so lange schrittweise gesteigert wurde, bis die Anregung als unangenehm empfunden wurde.

Dieser Grenzwert wurde in der Praxis jedoch nie erreicht, da bereits bei geringerer Verstärkung Scherwellen mit ausreichender Amplitude erzeugt wurden.

2.3.2 Frequenzmuster zur mechanischen Anregung

Der Wellengenerator war frei programmierbar und es wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit unterschiedliche Signalformen eingesetzt. Die zur Audio-Endstufe weitergeleiteten Signale bestanden zum einen in sinusförmigen Signalen einer definierten Frequenz (25,0 Hz und 50,0 Hz). Dieser Anregungsmodus wird im weiteren als monofrequente Anregung bezeichnet. Zum anderen wurden vier Frequenzen (25,0, 37,5, 50,0 und 62,5 Hz) in einem relativen Amplitudenverhältnis von 1:2:3:4 zu einer Wellenform der Dauer von 400 ms überlagert (Abbildung 6). Dieser im Weiteren als Multifrequenzanregung bezeichnete Anregungsmodus erlaubt die simultane Aufnahme vier unterschiedlicher Anregungsfrequenzen ohne Verlängerung der Untersuchungsdauer.

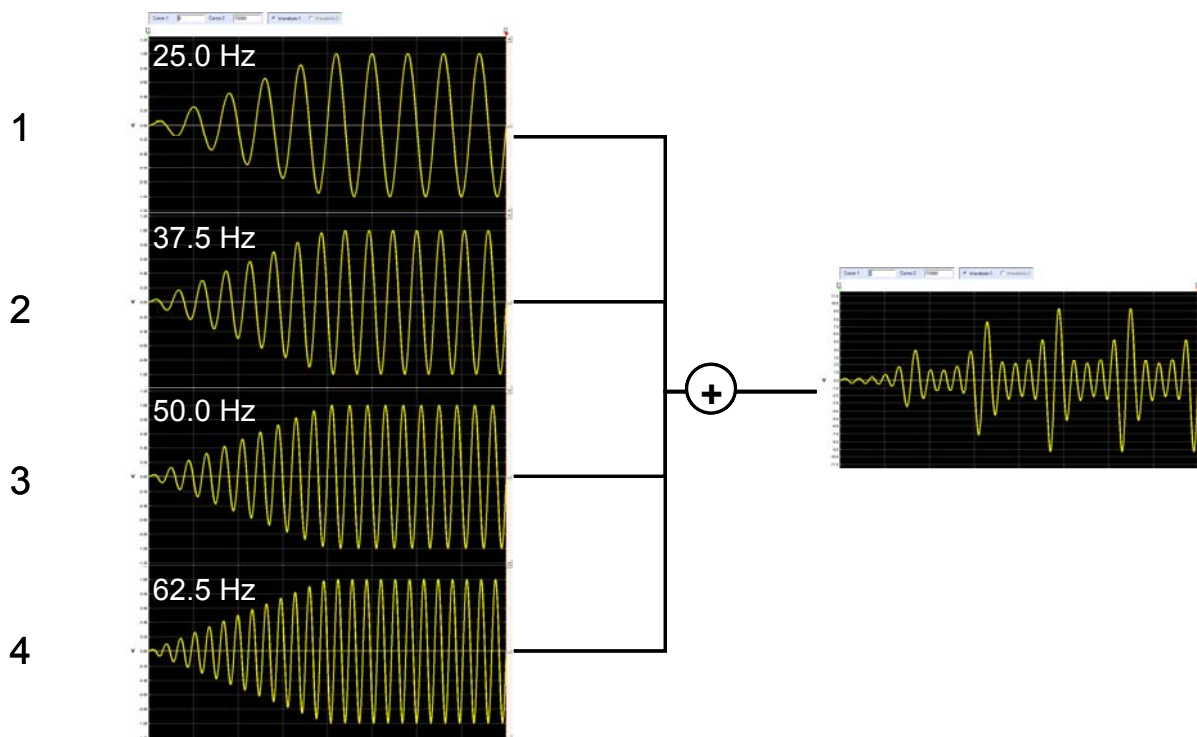


Abbildung 6: Überlagerung von vier monofrequenten sinusförmigen Anregungssignalen zu einem multifrequenten Signal.

2.3.3 Aufnahmetechnik

Zur Datenaufnahme wurde eine bewegungssensitive Single Shot Spinecho Echo Planar Imaging (EPI) Sequenz eingesetzt, die eigens für die MRE entwickelt wurde (17). Zur Unterdrückung geräteabhängiger Phasenverschiebungen wurde eine Phasendifferenztechnik angewendet. Dazu werden zwei Bilder mit unterschiedlichem Vorzeichen des bipolaren Bewegungskodiergradienten erzeugt. Durch Subtraktion werden geräteabhängige Phasenverschiebungen eliminiert und die auf tatsächlicher Bewegung beruhenden Phasensignale verdoppelt. Die Richtung der Bewegungskodiergradienten wurde senkrecht zur axialen Schichtung gewählt. Es wurden so Bewegungskomponenten in Schichtselektionsrichtung kodiert.

Zur Synchronisierung von mechanischer Anregung und Kodierung mittels phasensensitiver Gradienten wurde vor der Anwendung der Gradienten ein Triggersignal an den Wellengenerator ausgegeben. Die Zeitdauer zwischen Trigger und Start der Bewegungskodiergradienten (Trigger forerun) war variabel. Dies ermöglichte die Berücksichtigung von Einschwingvorgängen, wobei mehrere mechanische Vibrationsperioden bereits vor der Bewegungskodierung angewandt wurden. Bei einer Anregungsfrequenz von 25 Hz wurden 10 Scherwellenzyklen, bei 50 Hz Anregungsfrequenz 20 Scherwellenzyklen eingekoppelt, davon wurden nur die letzten zwei bzw. vier Schwingungen mit Gradienten der Frequenzen 25 und 50 Hz kodiert. Weiterhin erlaubte der variable Zeitversatz eine Änderung der relativen Phase zwischen den Scherwellen und den Bewegungskodiergradienten. Damit können stroboskopartige Aufnahmen der Propagation der Scherwellen im Gewebe erzeugt werden. Dazu wurden die Bewegungskodiergradienten bei zehn aufeinanderfolgenden Messungen um jeweils $1/10$ der Periodendauer der mechanischen Anregung versetzt. So wurde die zeitabhängige Auslenkung über eine Schwingungsperiode in zehn Schritten abgetastet. Die Amplitude der sinusförmigen Bewegungskodiergradienten betrug 35 mT/m, ihre Dauer betrug 40 ms bei 25 Hz bzw. 20 ms bei 50 Hz monofrequenter mechanischer Anregung. Weitere Aufnahmeparameter waren: Wiederholzeit (TR) = 3000 ms, Echozeit (TE) = 124,4 ms, field of view (FOV) = 192 x 192 bis 232 x 232 mm (je nach Kopfgröße), Schichtdicke = 6 mm und eine Ortsauflösung von 1,5 x 1,5 mm bis 1,8 x 1,8 mm.

Im multifrequenten Anregungsmodus wurden 40 Messungen mit einem Zeitinkrement von 2 ms aufgenommen.

Die Dauer des Anregungsmusters betrug 400 ms, wobei die letzten 66 ms des Signals mit vier Zyklen eines Bewegungskodiergradienten der Frequenz von 60 Hz kodiert wurden. Die Echozeit betrug in diesem Fall 149 ms, die restlichen Aufnahmeparameter blieben unverändert.

Die Aufnahmetechnik erlaubte weiterhin, mehrere Schichten verschachtelt aufzunehmen. Dazu wurde das TR auf 520 ms reduziert. Im Vergleich zu einem TR von 3s können so sechs Schichten in nahezu gleichen Zeitaufwand akquiriert werden. Hierzu war allerdings eine kontinuierliche mechanische Anregung über einen Zeitraum von etwa zwei Minuten notwendig. Dies wurde von einigen Probanden als unangenehm empfunden. Daher wurde der Mehrschichtmodus nur zu Testzwecken angewandt.

2.3.4 Datenverarbeitung

Die gewonnenen Daten wurden mit in Matlab R 7 Release14 (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) erstellten Elastizitätsrekonstruktionsprogrammen weiterverarbeitet.

Die einzelnen Schritte der Datenverarbeitung lassen sich untergliedern in eine Signalvorverarbeitung und die nachfolgende Berechnung elastischer Eigenschaften aus den Bildern der Gewebeauslenkung.

Die Bildvorverarbeitung setzt sich zusammen aus:

I. Berechnung der Phasendifferenzenbilder durch paarweises Subtrahieren von Phasenbildern, die mit gegensätzlicher Amplitude der Bewegungskodiergradienten aufgenommen wurden. Dadurch werden geräteabhängige Phasenverschiebungen eliminiert und die bewegungsbedingten Phasenänderungen verstärkt.

II. Manuelle Bestimmung einer Region of Interest (ROI). Nur für den dadurch markierten Bildausschnitt werden dann die viskoelastischen Parameter berechnet. Innere und äußere Liquorräume wurden ausgeschlossen.

III. Unwrapping. Da die Phase nur einen Wert zwischen 0 und 2π annehmen kann, kommt es bei einer Phasendifferenz, die einen Betrag von 2π überschreitet, zu einem Phasensprung. Auslöser kann z. B. eine zu starke Bewegungsamplitude sein. Durch spezielle Algorithmen wurden diese Phasensprünge zurückgerechnet.

IV. Berechnung der Auslenkungen $u(t)$ durch Skalieren der Phasendifferenzbilder. Die zeitaufgelöste Scherwellenbewegung wurde mittels einer zeitlichen Fouriertransformation in ihre spektralen Anteile zerlegt. Auf die resultierenden komplexen Wellenbildkomponenten wurden dann jeweils optimierte räumliche Butterworth-Bandpass-Filter angewandt (Tabelle 4). Dabei wurden hochfrequente (Rauschen) und niederfrequente Signalanteile (longitudinale Kompressionswellen) unterdrückt.

Tabelle 4: Grenzwerte des Bandpass-Filters.

Frequenz [Hz]	25,00	37,50	50,00	62,50
obere Grenze [cm]	14,90	8,00	6,00	4,80
untere Grenze [cm]	1,20	1,20	1,20	0,96

2.3.5 Rekonstruktion der viskoelastischen Parameter

Die Berechnung des komplexen Schermoduls erfolgte mithilfe der Bewegungsgleichung für planare Wellen. Dazu wurden folgende Annahmen getroffen: (1) Inkompressibilität des Gewebes, (2) harmonische Anregung und (3) eine homogene Dichte von 1000 kg/m^3 für Hirngewebe. Ausgehend vom komplexen Schermodul, das Informationen zur Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit und der Dämpfung enthält, erfolgte dann die Berechnung der viskoelastischen Parameter unter Verwendung der in 2.1.3 vorgestellten rheologischen Modelle. Je nachdem welches der Modelle man vorgibt, resultieren unterschiedliche Werte für die viskoelastischen Parameter.

Bei monofrequenten Messungen konnten nur 2 Parameter-Modelle eingesetzt werden, da für ein 3 Parameter-Modell mindestens die Information zur Dispersion von Wellenausbreitungsgeschwindigkeit und Dämpfung für zwei unterschiedliche Frequenzen benötigt wird. Je mehr Messungen mit unterschiedlichen Frequenzen aufgenommen werden und je breiter das Frequenzspektrum ist, umso genauer lassen sich die viskoelastischen Parameter bestimmen. Im Falle der multifrequenten mechanischen Anregung erhält man für jede Frequenzkomponente einen komplexen Schermodul mit Werten für die Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit und die Dämpfung.

Die viskoelastischen Parameter werden durch Anpassung („Fitten“) des modellabhängigen komplexen Moduls an die aus Experimenten berechneten Daten mittels Fehlerminimierung berechnet.

Als Kriterium für die Güte der Anpassung dient die mittlere Abweichung zwischen den Werten der theoretischen Kurve und den experimentellen Daten. Die Auswahl eines Modells erfolgt nach Vergleich der Güte der Anpassung aller Modelle. Die spezifischen Dispersionseigenschaften von Geweben bestimmen so letztendlich die Auswahl eines Modells.

2.3.6 Untersuchungsprotokoll

Alle Untersuchungen wurden an einem 1.5 T Sonata Scanner (Siemens, Erlangen) unter Benutzung einer Standard Kopf-Spule durchgeführt.

Bei gesunden Probanden bestand das Untersuchungsprotokoll aus:

- Übersichtsaufnahme (Localizer) zur Planung der weiteren Aufnahmen (Abbildung. 7)
- MRE ohne mechanische Anregung zur Beurteilung der Bildqualität
- Vibrationstest zur individuellen Einstellung der Auslenkungsamplitude
- MRE-Aufnahme mit mechanischer Anregung zur Überprüfung des Wellenmusters in den Phasenbildern
- Eine oder zwei MRE-Aufnahmen mit unterschiedlichen Schichtpositionen sowie jeweils 40 Phasenschritten

Die Gesamtaufnahmedauer mit Positionierung des Patienten und MRE Setup betrug zwischen 15 und 20 Minuten.

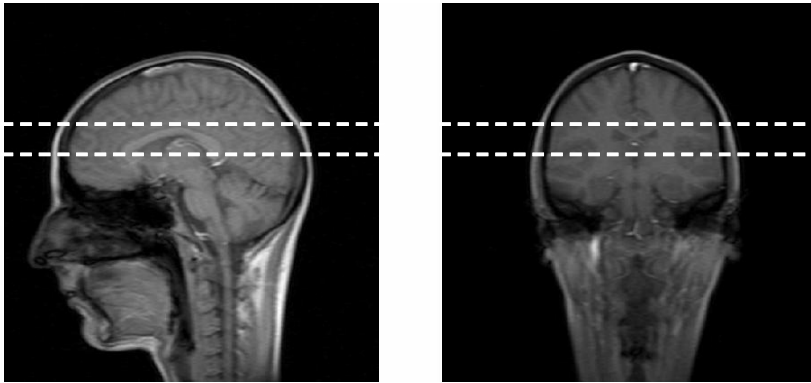


Abbildung 7: Bereich, in dem axiale Schichten für die Elastographieuntersuchungen gewählt wurden. Bei allen Studien wurde eine möglichst gut vergleichbare Schicht so im Corpus callosum gewählt, dass der Oberrand der Ventrikel eben noch im Bild lag.

Bei Studienteilnehmern, bei denen ein pathologischer Prozess bekannt war, wurde zusätzlich eine T2 gewichtete Messung vorgenommen (Parameter: TR 4000 ms, TE 95 ms, Schichtdicke 5 mm, Matrix 512x448 und eine Ortsauflösung von 0,45 mm).

Das Untersuchungsprotokoll setzte sich wie folgt zusammen:

- Übersichtsaufnahme (Localizer) zur Planung der weiteren Aufnahmen
- T2 gewichtete Aufnahme
- MRE ohne mechanische Anregung zur Beurteilung der Bildqualität
- Vibrationstest zur individuellen Einstellung der Auslenkungsamplitude
- MRE Aufnahme mit mechanischer Anregung zur Überprüfung des Wellenmusters in den Phasenbildern
- Eine oder zwei MRE Aufnahmen mit unterschiedlichen Schichtpositionen sowie jeweils 40 Phasenschritten

Die Gesamtaufnahmedauer mit Positionierung des Patienten und MRE Setup betrug zwischen 20 und 25 Minuten.

2.4 Voruntersuchungen zur Validierung der Methodik

2.4.1 Bestimmung der Auslenkungscharakteristik des Kopfes

Um die durch die Anregungseinheit erzeugte Bewegungscharakteristik des Kopfes zu ermitteln, wurden Phantomuntersuchungen durchgeführt. Um Kopf und Hals zu

simulieren, wurde eine Wassermelone mit einem Gewicht von 3,3 kg auf einem Plastikrohr von 1,5 m Länge und 12 cm Durchmesser fixiert und mittels Bändern am MRT-Tisch befestigt. Größe, Gewicht und Beweglichkeit wurden, soweit als möglich, an die Gegebenheiten von *in vivo* Untersuchungen angenähert. Der Auflagepunkt des Phantoms in der Anregungseinheit wurde dann in 1 cm Abständen in Kopf-Fuß-Richtung variiert, um die Auslenkungsamplitude in Abhängigkeit von der Lage des Kopfphantoms zu ermitteln. Die Auslenkungskomponenten wurden in drei orthogonalen Ebenen bestimmt. Dazu wurden drei piezoelektrische Kristalle rechtwinklig zueinander auf einem Plexiglaswürfel montiert, der mittig an der Melone angebracht war. Proportional zu den Bewegungsänderungen wurden in den Piezokristallen Spannungsänderungen erzeugt, die mit einem Speicheroszilloskop aufgezeichnet wurden (TDS 1002, Tektronix, Beaverton, OR, USA).

2.4.2 Abhängigkeit der viskoelastischen Parameter von der Stärke der mechanischen Anregung

Zur Klärung der Frage, ob die Stärke der mechanischen Anregung einen Einfluss auf die ermittelten viskoelastischen Parameter hat, wurde für einen Probanden eine Regressionsanalyse an 40 Messungen mit monofrequenter mechanischer Anregung bei einer Anregungsfrequenz von 25 Hz durchgeführt. Untersucht wurde die Abhängigkeit der Ausbreitungsgeschwindigkeit c von der über die jeweilige Schicht gemittelten Scherwellenamplitude.

2.4.3 Bestimmung der Schichtabhängigkeit der viskoelastischen Parameter

Um zu überprüfen, ob es eine Abhängigkeit der viskoelastischen Parameter von der gewählten Schichtposition gibt wurden Messungen an drei gesunden männlichen Probanden durchgeführt. Es wurde jeweils eine T2 Messung mit elf transversalen Schichten und einer Schichtdicke von 5 mm durchgeführt. An sechs dieser Schichtpositionen wurden korrespondierende MRE Messungen mit multifrequenter Anregungsmodus durchgeführt. Eventuelle Zusammenhänge zwischen Schichtposition und der Größe viskoelastischer Parameter wurden mittels Regressionsanalysen untersucht.

2.4.4 Abhängigkeit viskoelastischer Größen vom Blutdruck

Ein zusätzlicher Parameter, der Einfluss auf die viskoelastischen Eigenschaften des Gehirns haben könnte, ist der Blutdruck. Zur Analyse eines möglichen Einflusses wurde bei sechs gesunden Probanden während insgesamt 42 Messungen mit monofrequenter mechanischer Anregung der Blutdruck nicht-invasiv registriert. Mithilfe einer Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen und der Höhe des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) untersucht. Der MAD errechnet sich aus systolischem und diastolischem Blutdruck (BD) nach der Formel:

$$\text{MAD} = \text{Diastolischer BD} + 1/3 \cdot (\text{Systolischer BD} - \text{Diastolischer BD}) \quad (5)$$

2.5 Demographische Patientendaten

Zur Aufnahme monofrequenter Datensätze mit 25 Hz Anregungsfrequenz wurden zehn gesunde Versuchspersonen mit einem mittleren Alter von $39,9 \pm 14,9$ Jahren, einer Altersspanne von 25 bis 66 Jahren und sechs Patienten mit bekannter MS mit einem mittleren Alter von $36,5 \pm 7,7$ und einer Altersspanne von 26 bis 46 Jahren untersucht.

Zur Aufnahme monofrequenter Datensätze mit 50 Hz Anregungsfrequenz wurden sechs gesunde Versuchspersonen mit einem mittleren Alter von $35,8 \pm 6,9$ Jahren, einer Altersspanne von 26 bis 47 Jahren, sowie vier MS-Patienten mit einem mittleren Alter von $34 \pm 7,8$ Jahren und einer Altersspanne von 26 bis 44 Jahren untersucht.

Mit multifrequenter mechanischer Anregung wurden 27 gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von $48,8 \pm 18,1$ Jahren und einer Altersspanne von 16 bis 81 Jahren, sowie zwölf MS-Patienten mit einem mittleren Alter von $40 \pm 6,5$ Jahren und einer Altersspanne von 26 bis 48 Jahren untersucht.

Die Untersuchungen wurden durch die Ethikkommission der Charité genehmigt. Alle Probanden wurden über den Zweck, Charakter und die Risiken der Untersuchung aufgeklärt, deren Einwilligung zu den Untersuchungen dokumentiert und eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose entsprechend den aktuellen Diagnosekriterien nach McDonald (56). Bei keinem der Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung andere Erkrankungen des ZNS bekannt.

2.6 Datenqualität

Als Qualitätskontrolle wurden die Phasendifferenzbilder und die fouriertransformierten Bilder einer optischen Kontrolle unterzogen. Dabei wurden die Serien auf Artefakte und übermäßige Phasenwraps untersucht und auf eine ausreichende Propagation der Scherwellen sowie eine korrekte Lage der gewählten Schicht geachtet. Das Zener-Modell liefert für einige der Serien, die unter den oben genannten Kriterien als auswertbar eingestuft wurden, keine Lösung für das Fitten der viskoelastischen Parameter. Für die Berechnung der im Teil Ergebnisse dargestellten Parameter wurden diese Serien in den Inversionen nach den anderen Modellen belassen. Eine genauere Betrachtung dieser Messungen und der Bedeutung des Zener-Modell als Qualitätskriterium erfolgt im Diskussionsteil.

2.7 Statistik

In diesem Abschnitt soll kurz auf die verwendeten statistischen Methoden zur Datenanalyse und die hierbei getroffenen Annahmen eingegangen werden.

Alle statistischen Berechnungen wurden mittels Microsoft Excel® durchgeführt, wobei von normalverteilten Daten ausgegangen wurde. Zum Vergleich zwischen zwei Gruppen wurde ein zweiseitiger Student-*t*-Test für ungepaarte Stichproben mit ungleicher Varianz durchgeführt. Um eventuell bestehende Zusammenhänge zwischen zwei Parametern zu untersuchen, wurden Regressionsanalysen durchgeführt. Im Folgenden werden die wichtigsten Parameter der Regressionsanalyse erläutert.

Der multiple Korrelationskoeffizient ist ein Maß für den Grad des Zusammenhangs zwischen 2 Parametern. Er kann Werte zwischen 1, was einem linearen Zusammenhang entspricht und 0, was einer völligen Unabhängigkeit der beiden Parameter entspricht, annehmen. Das Bestimmtheitsmaß R^2 , als Maß für die erklärte Varianz einer Variablen, gibt den Anteil der Varianz eines Parameters an, der durch Änderung des zweiten Parameters bedingt ist. Die Steigung der Regressionsgeraden m entspricht dem Ausmaß der Änderung des zweiten Parameters bei Variation des Ersten.

Die Parameter „obere 95%“ und „untere 95%“ geben den Bereich an, in dem sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% der wahre Wert der Steigung der Regressionsgeraden befindet.

Der p -Wert für die Regressionsgerade gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass die Steigung der Regressionsgerade 0 ist. Oder anders formuliert: er gibt die Wahrscheinlichkeit an, einen Fehler erster Art zu begehen und fälschlicherweise einen Zusammenhang zwischen den beiden untersuchten Parametern anzunehmen.

Ein weiterer wichtiger Parameter ist der Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der y -Achse, welcher dem Wert der untersuchten Größe bei der Geburt entspricht. Dies ermöglicht einen Vergleich altersabhängiger Werte nicht altersangepasster Gruppen.

Anhand der gewonnenen Ergebnisse wurde vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité eine Fallzahlabeschätzung für weitere Studien durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Durchführbarkeit und demographische Patientendaten

Bei allen Probanden konnten ausreichend große Amplituden der Scherwellen im Gehirn erreicht werden. Die Stärke der Vibration wurde dabei als gut tolerabel empfunden. Insgesamt wurden im Zeitraum von Januar 2006 bis Juli 2006 267 Einzelschichtmessungen mit monofrequenter mechanischer Anregung aufgenommen. Teile der Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden in der Zeitschrift NMR in Biomedicine veröffentlicht (66) sowie auf der Konferenz der deutschen Sektion der ISMRM 2006 in Jena und der ISMRM 2007 in Berlin präsentiert (67, 68). Ab Juli 2006 wurde dann ausschließlich die multifrequente Aufnahmetechnik angewandt und mit dieser insgesamt 141 Einzelschichtmessungen durchgeführt.

Aus monofrequenten Untersuchungen mit 25 Hz Anregungsfrequenz wurden die Ergebnisse von 147 Messungen gesunder Versuchspersonen und 22 von Patienten mit MS in die Auswertung eingeschlossen. Von den Untersuchungen mit 50 Hz Anregungsfrequenz wurden 85 Messungen gesunder Probanden und 13 Messungen von Patienten mit MS ausgewertet. Insgesamt waren von den Messungen mit monofrequenter Anregung sieben Datensätze nicht auswertbar. Ursachen dafür waren in fünf Fällen Bildartefakte, bei einer Messung eine zu hohe Anzahl an Phasensprüngen durch zu starke mechanische Anregung und bei einer Messung Fehler bei der Eingabe der Aufnahmeparameter. Mittels multifrequenter mechanischer Anregung wurden insgesamt 102 Einzelschichtdatensätze Gesunder und 39 Einzelschichtdatensätze von Patienten mit MS ausgewertet. Unter Verwendung der multifrequenten Aufnahmetechnik konnten fünf Datensätze nicht verwendet werden. Davon entfallen drei auf Bildartefakte, einer auf die Phasensprungproblematik und einer auf eine mechanische Störung der Kopfwippe.

Bei Anwendung des Zener-Modells konnten einige Einzelschichtdaten nicht ausgewertet werden. Dieses Problem tritt bei Verwendung der anderen rheologischen Modelle nicht auf. Für die MS-Patienten lässt sich mit dem Zener-Modell für sechs Einzelschichtmessungen kein Ergebnis ermitteln. Bei gesunden Probanden lässt sich bei fünf Messungen keine Lösung finden.

Dadurch reduziert sich die Anzahl der erfolgreich untersuchten Patienten um einen MS-Patienten und eine Versuchsperson.

3.2 Auslenkungen am Phantom

Die Bestimmung der Lageabhängigkeit der Auslenkungen für das Phantom innerhalb der Anregungseinheit zeigt, dass die größten Auslenkungen in axialer Richtung auftreten (Abbildung 8). Die Stärke der Auslenkung hängt für alle Auslenkungskomponenten von der relativen Position des Phantoms zum Drehpunkt der Kopfwippe ab. Die größte Lageabhängigkeit ist für die Auslenkung in axialer Richtung zu beobachten.

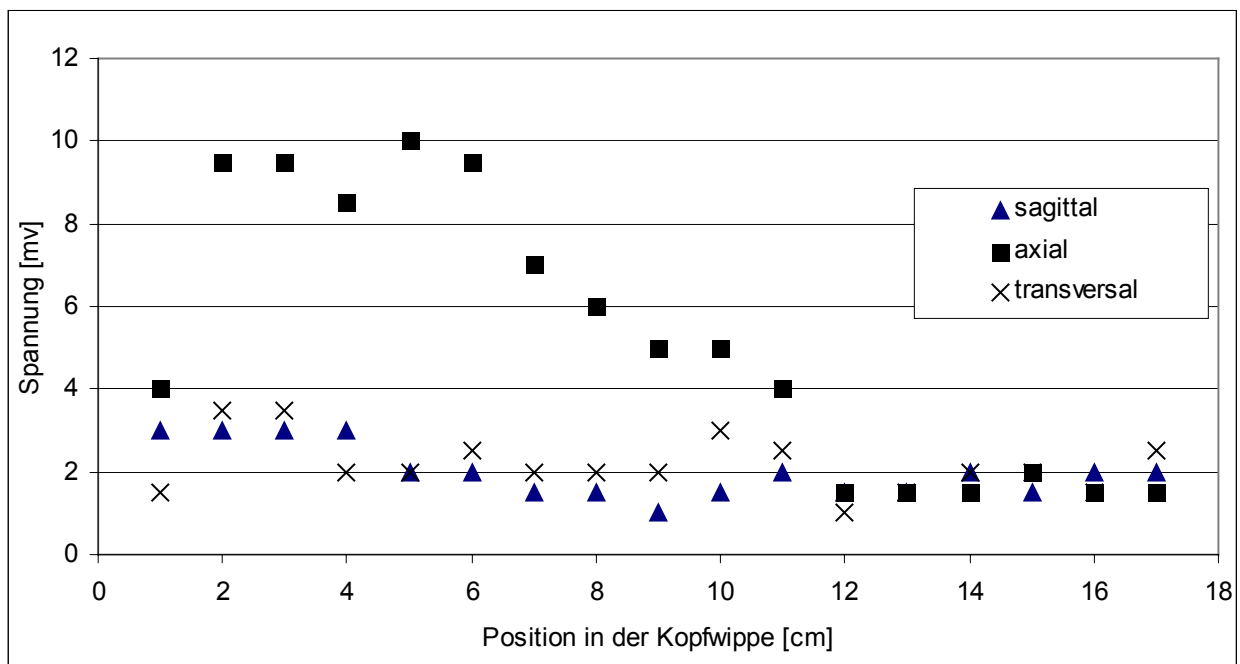


Abbildung 8: Lageabhängigkeit der Auslenkungsamplituden in der Kopfwippe. Dargestellt sind die mit Piezokristallen am Kopfphantom für drei orthogonale Raumrichtungen gemessenen Spannungsänderungen in Abhängigkeit der Lage innerhalb der Kopfwippe. Die Spannungsänderungen sind proportional zur Auslenkung.

3.3 Abhängigkeit der viskoelastischen Parameter von der Stärke der mechanischen Anregung

Die über die jeweilige Schicht gemittelte Scherwellenamplitude lag in einem Bereich von 20 – 30 μm . Die Regressionsanalyse der in 2.4.2 beschriebenen Untersuchungen ließ einen Trend zu einem Einfluss der Stärke der mechanischen Anregung auf die ermittelten viskoelastischen Parameter erkennen (Tabelle 5). Da der p-Wert mit 0,06 jedoch nicht innerhalb des 5% Signifikanzniveaus liegt, wurde dieser Zusammenhang in den weiteren Untersuchungen nicht berücksichtigt.

Tabelle 5: Ergebnisse der Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen und der über die untersuchte Schicht gemittelten Amplitude der Scherwellen.

Korrelationskoeffizient	Bestimmtheitsmaß	<i>m</i>	<i>Untere 95%</i>	<i>Obere 95%</i>	<i>p-Wert</i>
0,2996	0,0898	0,0031	-0,0001	0,0064	0,0604

3.4 Schichtabhängigkeit viskoelastischer Parameter

Zur Beurteilung der Schichtabhängigkeit der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen wurden Regressionsanalysen durchgeführt. Zugrunde lagen, wie in 2.4.3 beschrieben, Untersuchungen an drei Probanden mit jeweils sechs axialen Schichten (Abbildung 9). Bezieht man alle Schichten in die Analyse ein, so zeigt sich sowohl für 25 Hz als auch für 50 Hz ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen und der Schichtposition ($p < 0.01$). Die Steigungen für die Regressionsgeraden sind innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls negativ. Je höher also die gewählte Schicht, desto kleiner wird die Ausbreitungsgeschwindigkeit.

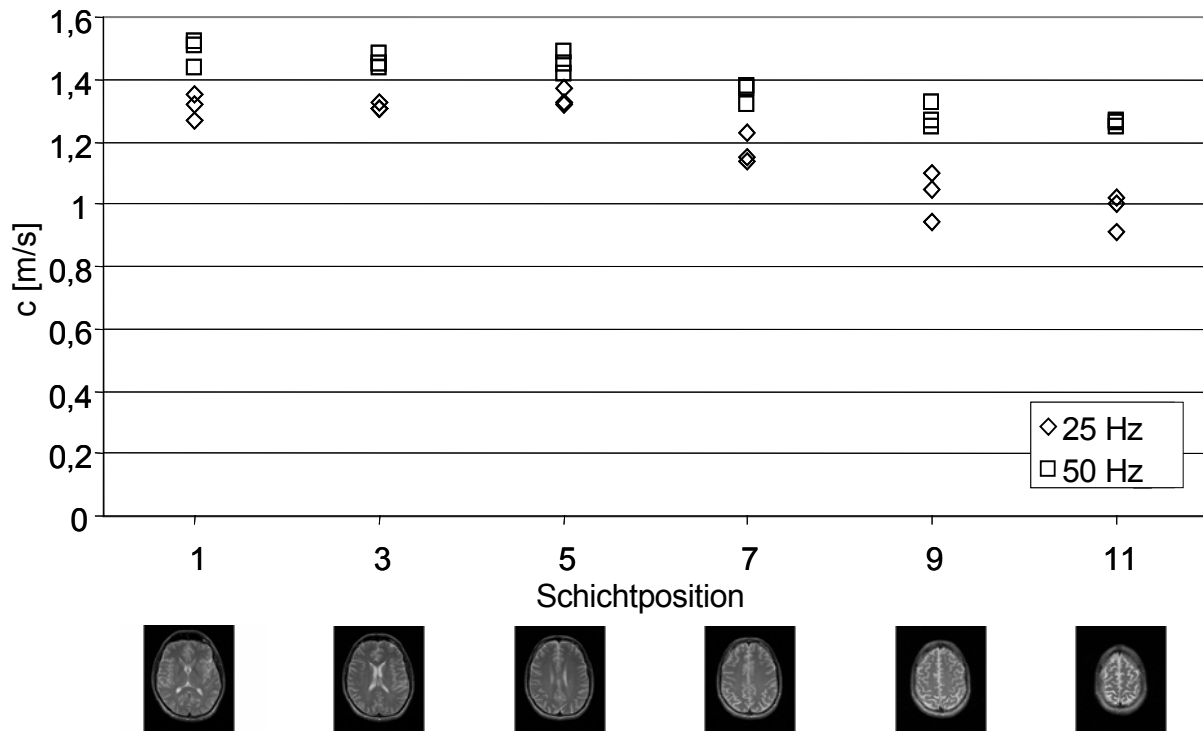


Abbildung 9: Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen in Abhängigkeit axialer Schichtpositionen bei 25 und 50 Hz. Schicht 1 ist dabei am weitesten kaudal, Schicht 11 am weitesten kranial positioniert. Darunter sind die korrespondierenden Bilder der T2-gewichteten Aufnahmen der entsprechenden Schicht abgebildet.

Betrachtet man nur die drei am weitesten kaudal gelegenen Schichtpositionen, die den Bereich abdecken, in dem in der vorliegenden Arbeit MRE-Untersuchungen durchgeführt wurden, so ändert sich der Sachverhalt. Für diese Schichten existiert mit p -Werten von 0,27 bei 25 Hz und 0,21 bei 50 Hz kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schichtposition und der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen.

3.5 Abhängigkeit der Ausbreitungsgeschwindigkeit vom Blutdruck

Unter Berücksichtigung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem intravaskulären Druck innerhalb des Schädels und den ermittelten viskoelastischen Kenngrößen wurde bei sechs gesunden Probanden (P1-P6) der Blutdruck in insgesamt 42 monofrequenten MRE-Untersuchungen gemessen. Für jeden Probanden wurde der MAD der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen im Gewebe (c) gegenübergestellt und ein eventueller Zusammenhang mittels Regressionsanalysen untersucht (Tabelle 6). Der MAD lag dabei zwischen 77,3 und 98,3 mmHg.

Es ergab sich für keinen der Probanden ein signifikanter Zusammenhang zwischen MAD und Blutdruck ($p > 0,05$).

Tabelle 6: Ergebnisse der Regressionsanalysen für den Zusammenhang zwischen MAD und Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen.

Proband	Multipler Korrelationskoeffizient	R^2	m	Untere 95%	Obere 95%	p -Wert
P1	0,40	0,16	- 0,04	- 0,11	0,03	0,20
P2	0,04	0,00	0,01	- 0,22	0,24	0,94
P3	0,33	0,11	3,59	- 15,39	22,57	0,59
P4	0,67	0,44	20,62	- 21,76	63,01	0,22
P5	0,79	0,62	15,68	- 6,66	38,01	0,11
P6	0,37	0,14	3,89	- 14,08	21,87	0,54

3.6. Resultate der Berechnung viskoelastischer Gewebekenngrößen bei monofrequenter mechanischer Anregung

Im folgenden Abschnitt werden zuerst die Altersabhängigkeit der viskoelastischen Parameter und anschließend der Vergleich zwischen gesunden Versuchspersonen und MS-Patienten dargestellt.

3.6.1 Altersabhängigkeit viskoelastischer Parameter bei monofrequenter mechanischer Anregung

Bei 25 Hz ergeben sich innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls negative Steigungen der Regressionsgeraden für die Elastizität μ , die Viskosität η sowie für die Ausbreitungsgeschwindigkeit c der Scherwellen. Die p -Werte liegen bei 0,007 für μ , 0,029 für η und 0,007 für c . Somit zeigt sich für gesunde Versuchspersonen eine signifikante Abnahme aller viskoelastischen Parameter mit dem Lebensalter (Abbildung 10). Die Abnahme der Elastizität beträgt bei 25 Hz Anregungsfrequenz $5,24 \pm 3,44$ Pa pro Jahr.

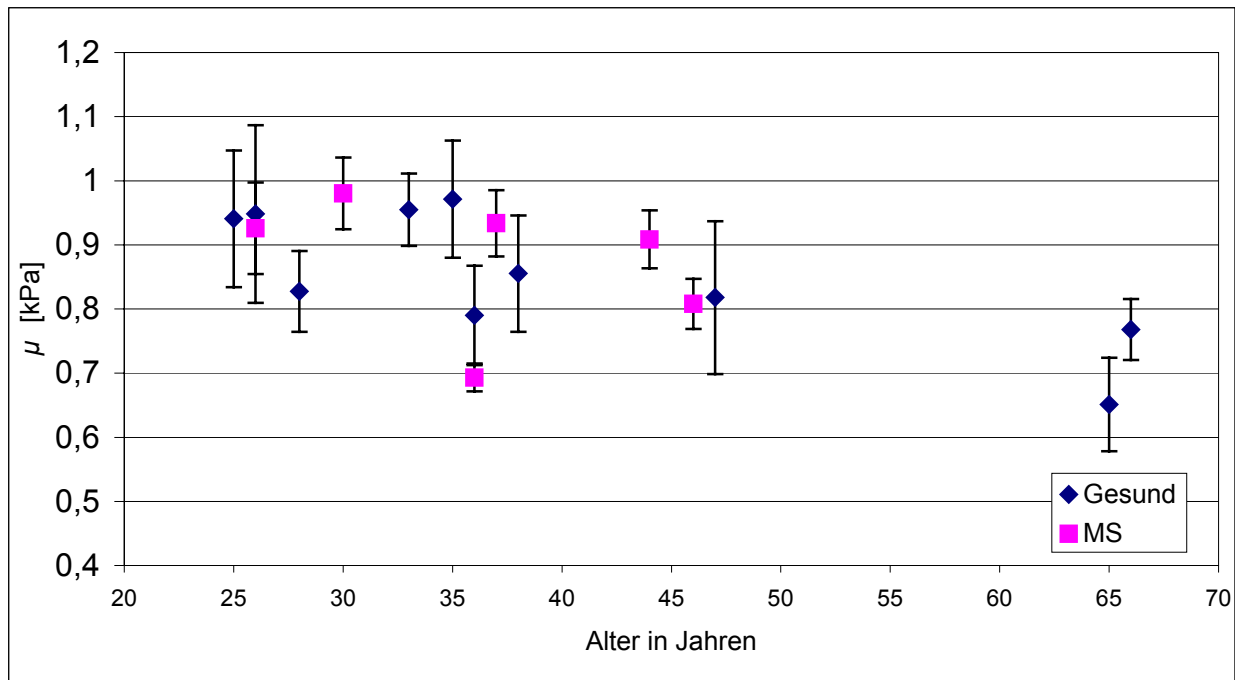


Abbildung 10: Ergebnisse für den Schermodul (μ) bei monofrequenter Anregung ($f = 25$ Hz). Es ist jeweils das gemittelte Schermodul über alle Aufnahmen pro Proband bzw. Patient dargestellt. Die Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung der Werte.

Bei 50 Hz monofrequenter mechanischer Anregung wurden p -Werte von 0,32 für die Elastizität μ , 0,45 für die Viskosität η und 0,45 für die Wellenausbreitungsgeschwindigkeit c ermittelt. Von einem signifikanten Zusammenhang der viskoelastischen Parameter mit dem Lebensalter darf damit nicht ausgegangen werden.

3.6.2 Vergleich gesunder Probanden und MS-Patienten bei monofrequenter mechanischer Anregung

Um die Gruppe der gesunden Versuchspersonen mit der Gruppe der MS-Patienten zu vergleichen, wurde für jede Person der Mittelwert aus den Ergebnissen der einzelnen Auswertungen der Schichtdaten gebildet. Aus den Werten für jeden einzelnen Probanden wurde dann für die jeweilige Gruppe ein Mittelwert berechnet. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Mittelwerten wurde mit Student's- t -Tests überprüft. Die einzelnen Ergebnisse des Vergleichs der Mittelwerte sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Ergebnisse für die Elastizität (μ), die Viskosität (η) und die Ausbreitungsgeschwindigkeit (c_0) der Scherwellen im Gewebe bei monofrequenter Anregung für Gesunde und MS-Patienten. In der letzten Spalte sind die p -Werte der t -Tests aufgelistet.

25 Hz	Mittelwerte Gesund	Mittelwerte MS	p -Wert
μ [kPa]	$0,85 \pm 0,06$	$0,87 \pm 0,08$	0,68
η [Pas]	$4,17 \pm 0,25$	$4,38 \pm 0,41$	0,40
c_0 [m/s]	$1,25 \pm 0,04$	$1,26 \pm 0,06$	0,81
50 Hz			
μ [kPa]	$1,53 \pm 0,06$	$1,48 \pm 0,11$	0,44
η [Pas]	$2,93 \pm 0,17$	$2,66 \pm 0,27$	0,10
c_0 [m/s]	$1,46 \pm 0,02$	$1,42 \pm 0,05$	0,20

Da alle p -Werte der t -Tests größer als 0,05 sind, lässt sich bei monofrequenter Anregung kein statistisch signifikanter Unterschied der viskoelastischen Parameter zwischen Gesunden und MS-Patienten nachweisen.

Die Mittelwerte von gesunden Versuchspersonen und Patienten mit MS für die viskoelastischen Parameter sind in Abbildung 11, Abbildung 12 und Abbildung 13 gegenübergestellt.

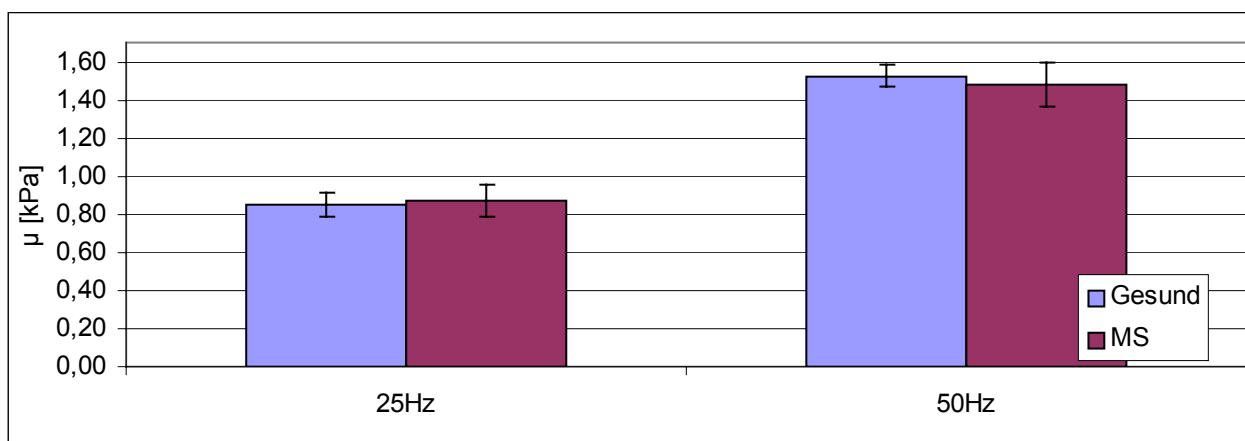


Abbildung 11: Vergleich der Mittelwerte der Elastizität (μ) für gesunde Versuchspersonen und MS-Patienten bei 25 und 50 Hz monofrequenter Anregungsfrequenz. Die Fehlerbalken beziehen sich auf das 95%-Konfidenzintervall.

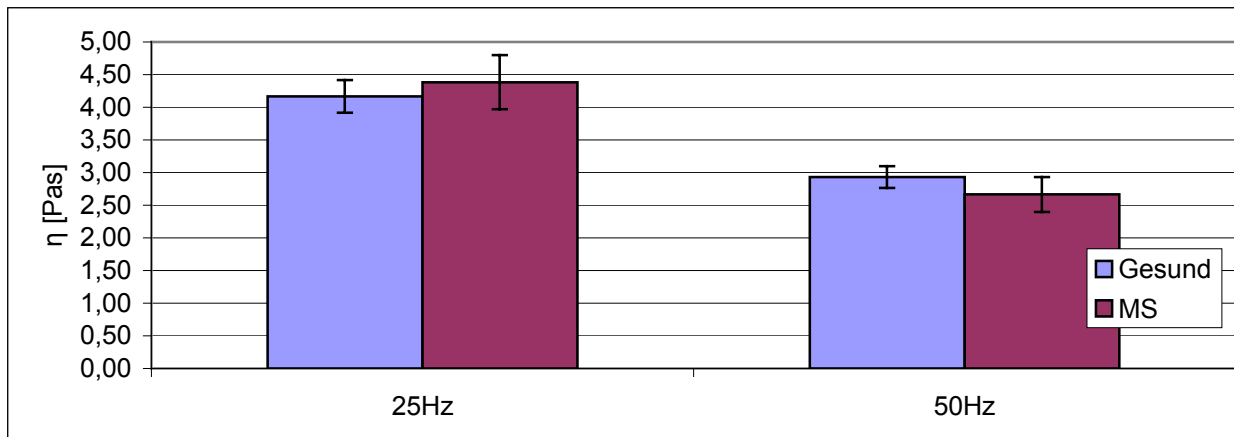


Abbildung 12: Vergleich der Mittelwerte der Viskosität (η) für gesunde Versuchspersonen und MS-Patienten bei 25 und 50 Hz monofrequenter Anregungsfrequenz. Die Fehlerbalken beziehen sich auf das 95%- Konfidenzintervall.

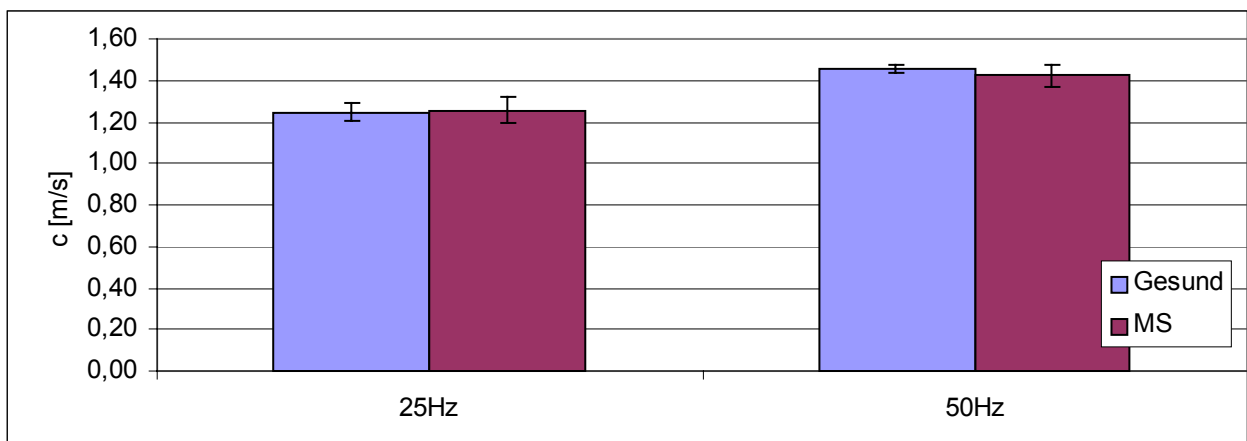


Abbildung 13: Vergleich der Mittelwerte der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen (c) für gesunde Versuchspersonen und MS-Patienten bei 25 und 50 Hz monofrequenter Anregungsfrequenz. Die Fehlerbalken beziehen sich auf das 95% - Konfidenzintervall.

3.7 Resultate der Berechnung viskoelastischer Gewebekenngrößen bei multifrequenter mechanischer Anregung

Im Gegensatz zur monofrequenten mechanischen Anregung liefert der multifrequente Anregungsmodus Informationen zur Dispersion der Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit für vier unterschiedliche Frequenzen. Das erlaubt die Anwendung komplexer rheologischer Modelle zur Auswertung der Daten. Daher werden im Folgenden die Ergebnisse für alle gesunden Versuchspersonen unter Verwendung der verschiedenen rheologischen Modelle dargestellt. Anschließend wird auf Grundlage des kleinsten Fehlers zwischen Gewebemodell und experimentellen Daten das für Hirngewebe am besten geeignete rheologische Modell bestimmt, um mit dessen Hilfe die Altersabhängigkeit und den Einfluss der MS-Erkrankung auf die viskoelastischen Parameter zu untersuchen.

3.7.1 Überblick der Ergebnisse der multifrequenten mechanischen Anregung

Um einen Überblick über das Verhalten der viskoelastischen Parameter gegenüber dem Alter sowie die Lage der Werte der gesunden Versuchspersonen im Vergleich mit den MS-Patienten zu ermöglichen, sind in Abbildung 14 exemplarisch die Ergebnisse für den Schermodul nach dem Springpot-Modell mit $\alpha = 0,24$ dargestellt. Dabei fallen eine Abnahme des Schermoduls über das Alter, sowie geringere Werte der MS-Patienten im Vergleich mit gesunden Versuchspersonen ähnlichen Alters auf.

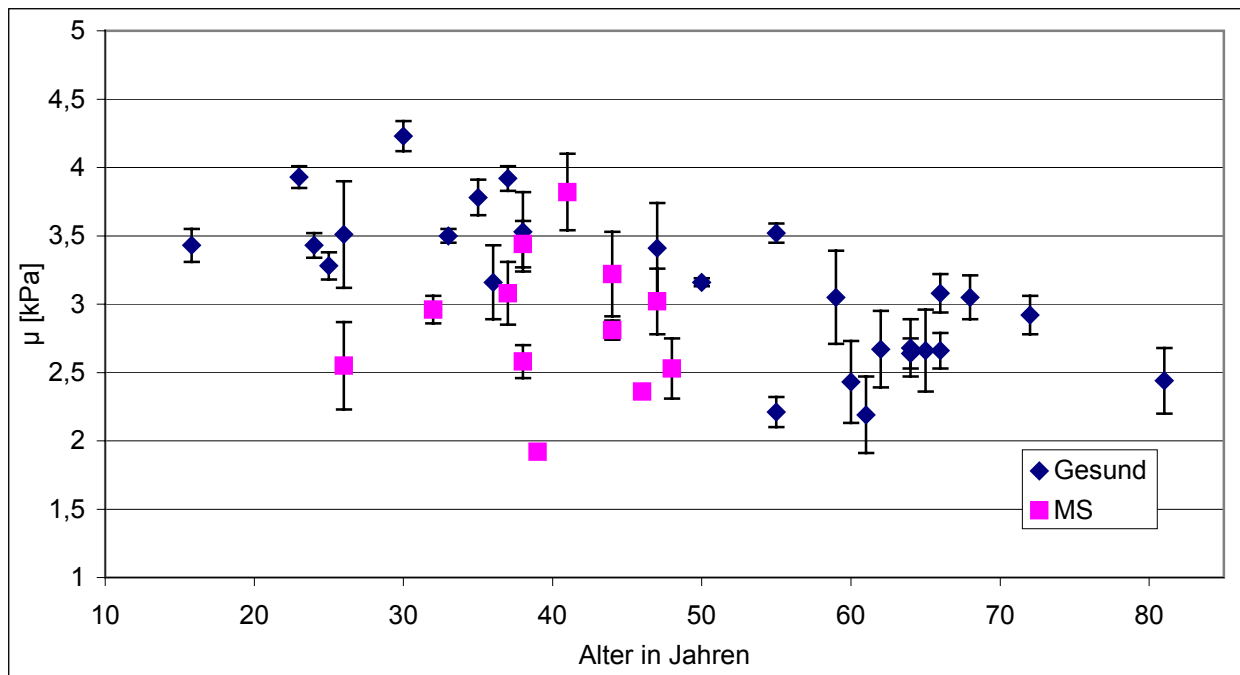


Abbildung 14: Ergebnisse für den Schermodul (μ) für das Springpot-Modell ($\alpha = 0,24$) und multifrequente mechanische Anregung. Es sind jeweils die gemittelten Werte jeder Versuchsperson abgebildet. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung der Einzelexperimente dar.

In Tabelle 8 sind die Mittelwerte der viskoelastischen Parameter aller gesunden Versuchspersonen aus den Messungen mit multifrequenter Anregung zusammengefasst.

Tabelle 8: Mittelwerte der viskoelastischen Parameter für alle gesunden Versuchspersonen für die verschiedenen rheologischen Modelle bei multifrequenter Anregung. Es sind die zugehörigen Standardabweichungen angegeben.

Elastizitäten	
Springpot ($\alpha = \text{variabel}$) [kPa]	3,29 ± 0,52
Springpot ($\alpha = 0.24$) [kPa]	3,13 ± 0,54
Springpot ($\alpha = 0.25$) [kPa]	3,23 ± 0,57
Maxwell [kPa]	1,91 ± 0,23
Voigt [kPa]	1,59 ± 0,22
Zener (μ_1) [kPa]	0,92 ± 0,18
Zener ($\mu_1 + \mu_2$) [kPa]	2,37 ± 0,28
Viskositäten	
Maxwell [Pas]	17,2 ± 3,5
Voigt [Pas]	2,20 ± 0,3
Zener [Pas]	5,20 ± 0,9
Alpha	
Springpot ($\alpha = \text{variabel}$)	0,25 ± 0,03
α -Inversion	0,25 ± 0,03

3.7.2 Qualität der rheologischen Modelle

Um die Frage nach dem besten rheologischen Modell zu beantworten, wurde die mittlere Abweichung der errechneten Werte des komplexen Schermoduls in kPa von den gemessenen Werten in kPa bei den gemessenen Frequenzen betrachtet (Tabelle 9). Die kleinsten Abweichungen werden für das Zener Modell gefunden. Es erlaubt die beste Anpassung der experimentellen Daten mithilfe der drei Parameter μ_1 , μ_2 , und η . Von den 2 Parameter-Modellen zeigt das Springpot-Modell die beste Übereinstimmung.

Tabelle 9: Abweichung zwischen experimentellen Daten und mittels rheologischen Modellen errechneten Werten für die verschiedenen rheologischen Modelle.

Rheologisches Modell	Gesund	MS
Springpot ($\alpha = \text{variabel}$) [kPa]	0,20	0,24
Springpot ($\alpha = 0.24$) [kPa]	0,20	0,23
Springpot ($\alpha = 0.25$) [kPa]	0,20	0,23
Maxwell [kPa]	0,24	0,24
Voigt [kPa]	0,35	0,36
Zener [kPa]	0,12	0,13

Da die Festlegung des Parameters α auf einen fixen Wert keine wesentliche Verbesserung der Qualität der rheologischen Modelle bewirkt wurde für die nachfolgenden Analysen der Altersabhängigkeit viskoelastischer Parameter und deren Unterschiede zwischen gesunden Versuchspersonen und MS-Patienten neben dem Zener-Modell das Springpot-Modell mit variablem alpha verwendet.

Des Weiteren kann, als untergeordnetes Qualitätskriterium, die Konsistenz der Ergebnisse eines Modells betrachtet werden. Um eine Aussage zur Konsistenz der erhaltenen Werte innerhalb eines Modells treffen zu können, wurde aus den Standardabweichungen jedes Probanden ein Mittelwert gebildet. Dieser ist ein Maß für die durchschnittliche Streuung. Er wurde durch den Mittelwert des jeweiligen Parameters geteilt und so die prozentuale Streuung errechnet (Tabelle 10).

Tabelle 10: Prozentuale Streuung der Werte der einzelnen Probanden bei den verschiedenen rheologischen Modellen.

Elastizität	Fehlerquotient
Springpot ($\alpha = \text{variabel}$)	0,06
Springpot ($\alpha = 0.24$)	0,06
Springpot ($\alpha = 0.25$)	0,06
Maxwell	0,04
Voigt	0,04
Zener (μ_1)	0,09
Zener ($\mu_1 + \mu_2$)	0,07
Viskosität	
Maxwell	0,07
Voigt	0,05
Zener	0,14
Alpha	
Springpot ($\alpha = \text{variabel}$)	0,04
α -Inversion	0,04

3.7.3 Altersabhängigkeit viskoelastischer Parameter bei multifrequenter mechanischer Anregung

Um das Verhalten der viskoelastischen Parameter über das Alter bewerten zu können, wurden Regressionsanalysen für die einzelnen Parameter durchgeführt. Die p -Werte der Steigung der Regressionsgeraden m sind für μ sowohl für das Zener-Modell als auch für das Springpot-Modell mit variablem α kleiner als 0,01 und damit hoch signifikant. Da m beider Modelle negativ ist, liegt eine Abnahme der Elastizität über das Alter vor. Diese Abnahme liegt nach dem Zener-Modell bei $6,1 \pm 1,5$ Pa für das statische Schermodul und $10,0 \pm 2,3$ Pa pro Jahr für das Hochfrequenz-Schermodul, bei dem Springpot-Modell mit variablem α bei $16,7 \pm 4,6$ Pa pro Jahr (Abbildung 15). Das Springpot-Modell liefert sowohl für die Mittelwerte der Elastizitäten als auch für die Steigung der Regressionsgeraden Werte, die annähernd doppelt so groß sind wie die nach dem Zener-Modell errechneten.

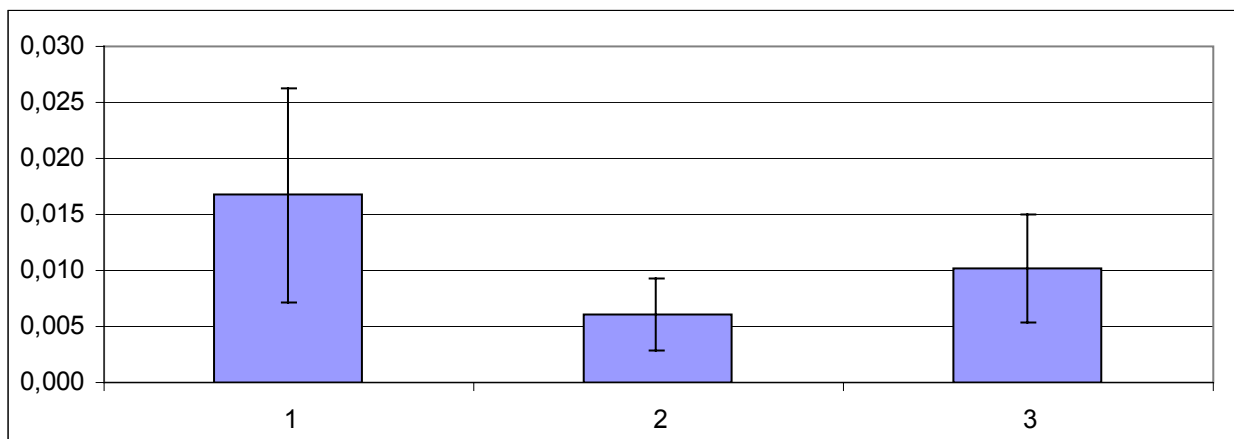


Abbildung 15: Jährliche Abnahme der Elastizität [kPa/Jahr] des Gehirns gesunder Versuchspersonen auf Grundlage unterschiedlicher biomechanischer Modelle. 1 = Springpot (variables α) - μ ; 2 = Zener μ_1 ; 3 = Zener $\mu_1 + \mu_2$; Die Fehlerbalken stellen das 95%-Konfidenzintervall dar.

Da die verschiedenen rheologischen Modelle aber unterschiedliche Absolutwerte für die viskoelastischen Parameter liefern, ist es hilfreich, die jährliche Abnahme der Elastizität im Verhältnis mit dem Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der y-Achse zu berücksichtigen (Tabelle 11).

Die prozentuale jährliche Abnahme der Elastizität, bezogen auf die extrapolierten Werte bei Geburt, liegt damit bei 0,50% für μ_1 und 0,36% für $\mu_1 + \mu_2$ sowie 0,41% nach dem Springpot-Modell mit variablem α .

Tabelle 11: Prozentuale jährliche Abnahme des Schermoduls nach den verschiedenen rheologischen Modellen.

Rheologisches Modell	Prozentuale Abnahme pro Jahr
Springpot ($\alpha = \text{variabel}$)	0,41%
Zener μ_1	0,50%
Zener $\mu_1 + \mu_2$	0,36%

Für die anderen viskoelastischen Parameter sind die Aussagen zur Altersabhängigkeit weniger aussagekräftig.

Für die Viskosität η sind die p -Werte für m mit $p = 0,018$ nach dem Zener-Modell nur auf dem 5%-Fehlerniveau signifikant. Die Steigung der Regressionsgeraden m ist negativ, so dass von einer Abnahme der Viskosität des Gehirns mit steigendem Alter ausgegangen werden kann.

Mit einem p -Wert von 0,06 für α ist dieser Parameter nicht signifikant altersabhängig.

3.7.4 Vergleich gesunder Probanden und MS-Patienten bei multifrequenter mechanischer Anregung

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Vergleichs der MS-Patienten mit einer gesunden Vergleichsgruppe dargestellt. Die Vergleichsgruppe wurde so gewählt, dass sowohl Altersdurchschnitt (mittleres Alter: $40,2 \pm 10,0$ Jahre) als auch Altersspanne (26 - 55 Jahre) möglichst der Gruppe der MS-Patienten (mittleres Alter: $40,0 \pm 6,5$ Jahre, Altersspanne: 26 - 48 Jahre) entsprechen. Für jeden gesunden Probanden und jeden MS-Patienten wurde zunächst der Mittelwert aus den Ergebnissen der Auswertungen der Einzelschichtdaten gebildet. Aus diesen wurde dann für die jeweilige Gruppe ein Mittelwert berechnet. Die Signifikanz der Unterschiede der Mittelwerte wurde anschließend durch Überprüfung mit Student's- t -Tests ermittelt.

Vergleich der Elastizitätsparameter

Beide Materialmodelle zeigen höhere Werte für die Elastizitäten von Hirngewebe für gesunde Probanden. Diese Unterschiede sind auf dem 95%-Fehlerniveau für das Springpot-Modell mit variablem α nicht signifikant. Für das Zener-Modell dagegen sind die Unterschiede mit p -Werten $< 0,05$ statistisch signifikant. Die Ergebnisse des Vergleichs der Elastizitäten mit den verschiedenen rheologischen Modellen sind in Tabelle 12 differenziert dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse für die Elastizitäten bei multifrequenter Anregung für Gesunde und MS-Patienten. In der letzten Spalte sind die p -Werte der t -Tests aufgelistet.

Elastizitäten	Gesund	MS	p-Wert
Springpot ($\alpha = \text{variabel}$) μ [kPa]	3,47 \pm 0,23	3,13 \pm 0,39	0,156
Zener μ_1 [kPa]	1,00 \pm 0,10	0,81 \pm 0,09	0,015
Zener $\mu_1 + \mu_2$ [kPa]	2,47 \pm 0,15	2,23 \pm 0,10	0,022

In Abbildung 16 sind die Mittelwerte der gesunden Versuchspersonen und die der Patienten mit MS gegenübergestellt.

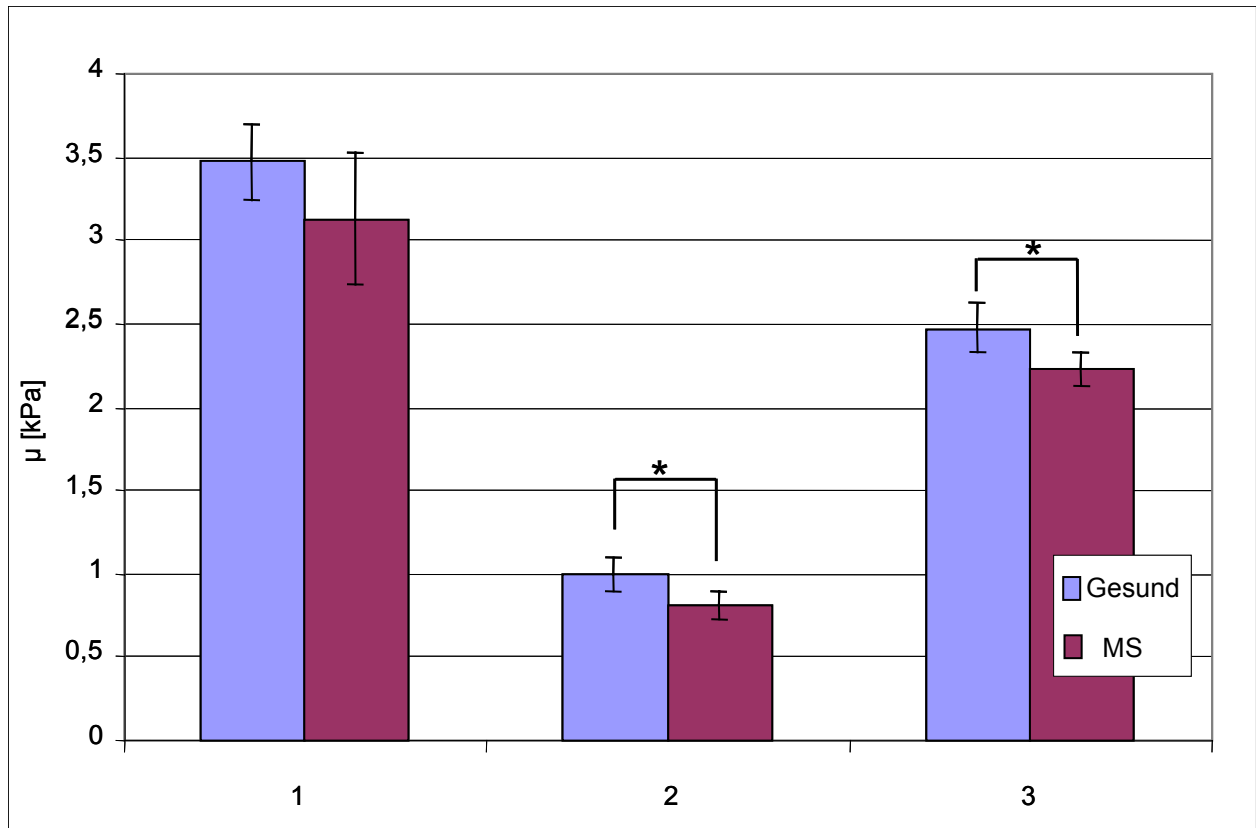


Abbildung 16: *Elastizitätsparameter von Gesunden und MS-Patienten für die verschiedenen rheologischen Modelle. 1 = Springpot (variables α) - μ ; 2 = Zener μ_1 ; 3 = Zener $\mu_1 + \mu_2$. Die Fehlergrenzen beziehen sich auf das 95%-Konfidenzintervall (* $p < 0,05$).*

Vergleich der Viskositäten

Beim Vergleich der Viskositäten zwischen gesunden Versuchspersonen und MS-Patienten zeigt sich kein signifikanter Unterschied für das Zener-Modell. Die Ergebnisse des Vergleichs der Viskosität sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: *Ergebnisse der multifrequenten Messungen für die Gruppe der Gesunden und die der MS-Patienten für die Viskosität (η). In der letzten Spalte sind die p-Werte der t-Tests aufgelistet.*

Viskositäten	Gesund	MS	p-Wert
Zener [Pas]	5,68 ± 0,62	5,4 ± 0,79	0,559

Vergleich des Parameters α

Das Springpot-Modell mit variablem α zeigt für die gesunden Versuchspersonen niedrigere Werte des Parameters α als für die MS-Patienten (Tabelle 14).

Da der p -Wert des t -Tests größer als 0,05 ist, kann für das α nicht von einem signifikanten Unterschied zwischen den gesunden Probanden und den MS-Patienten ausgegangen werden.

Tabelle 14: Ergebnisse der multifrequenten Messungen für die Gruppe der Gesunden und die der MS-Patienten für den Parameter α . In der letzten Spalte sind die p -Werte der t -Tests aufgelistet.

Alpha	Gesund	MS	p-Wert
Springpot ($\alpha =$ variabel)	0,24 \pm 0,01	0,26 \pm 0,02	0,096

3.8 Vergleich zwischen monofrequenter und multifrequenter Technik

Um die im Rahmen dieser Arbeit mit monofrequenter und multifrequenter Technik gewonnenen Werte vergleichen zu können, muss geprüft werden, ob die Berechnung der Wellenausbreitungsgeschwindigkeit für beide Anregungsmodi vergleichbare Werte liefert. Daher sind in diesem Abschnitt die Ausbreitungsgeschwindigkeiten der Scherwellen aus den monofrequenten Messungen denen aus den multifrequenten Messungen gegenübergestellt.

Beim Vergleich der Ausbreitungsgeschwindigkeiten der Scherwellen zwischen der monofrequenten und der multifrequenten Technik für 25 und 50 Hz Anregungsfrequenz zeigt sich eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden (Tabelle 15).

Table 15: Vergleich der Ausbreitungsgeschwindigkeit [m/s] der Scherwellen zwischen monofrequenter und multifrequenter Anregungsmethode für die verschiedenen Gruppen.

	c [m/s] monofrequent	c [m/s] multifrequent
Gesund 25 Hz	1,25 ± 0,04	1,19 ± 0,10
Gesund 50 Hz	1,46 ± 0,02	1,39 ± 0,09
MS 25 Hz	1,26 ± 0,06	1,14 ± 0,13
MS 50 Hz	1,42 ± 0,05	1,36 ± 0,08

Die multifrequente Methode liefert etwas geringere Werte. Dies lässt sich bei den gesunden Versuchspersonen teilweise durch ein höheres Durchschnittsalter in der multifrequenten Gruppe mit 48,8 Jahren gegenüber 39,9 Jahren bei 25 Hz Anregungsfrequenz und 35,8 Jahren bei 50 Hz Anregungsfrequenz erklären, da sich für 25 Hz Anregungsfrequenz eine Abnahme der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen mit steigendem Alter zeigen ließ. Wird diese Abhängigkeit berücksichtigt, liegen die Werte der monofrequenten Messmethode bei 25 Hz Anregungsfrequenz alterskorrigiert mit 1,20 m/s innerhalb der Standardabweichung der multifrequenten Technik.

3.9 Probleme bei Verwendung des Zener Modells

Bei Anwendung des Zener-Modells konnte für einige Schichtbilder keine Parameterkombination gefunden werden, die eine Anpassung an die gemessenen Werte ermöglicht. Die Phasenbilder dieser Messungen lassen bei visueller Kontrolle keine deutlichen Abweichungen von anderen auswertbaren Bilddaten erkennen. Es zeigt sich für einige dieser Messungen kein monotoner Anstieg der Scherwellengeschwindigkeit über das Frequenzspektrum. Für die Fälle, in denen das Zener-Modell kein Ergebnis liefert, ergeben sich auch für die anderen biomechanischen Modelle abweichende Werte (Abbildung 17).

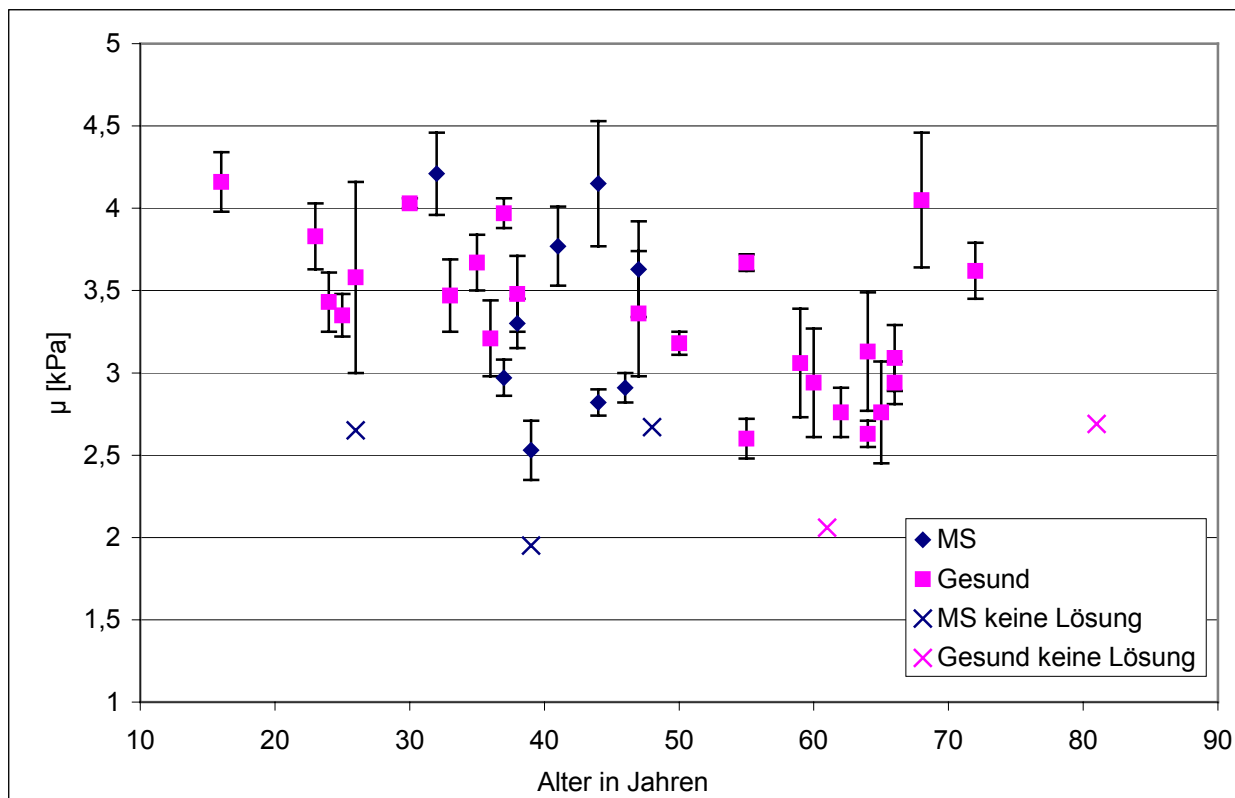


Abbildung 17: Ergebnisse für den Schermodul (μ) für das Springpot-Modell mit variablem α bei multifrequenter Anregung. Die Personen, für die nach dem Zener-Modell keine Parameter gefunden werden konnten, sind mit x markiert.

Nimmt man die drei MS-Patienten und zwei gesunden Versuchspersonen, mit denen sich mit dem Zener-Modell keine Parameter finden lassen, aus der Analyse heraus, so ändern sich die Ergebnisse für das Springpot-Modell mit variablem α (Tabelle 16). Ein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Versuchspersonen und MS-Patienten ist nach wie vor nicht nachweisbar. Die Altersabhängigkeit ist mit $p = 0,004$ für μ unverändert signifikant. Für den Parameter α wird der p -Wert für die Steigung der Regressionsgeraden kleiner. Hier ergibt sich, mit einem p -Wert von 0,043, ein auf dem 95%-Fehlerniveau signifikanter Wert.

Tabelle 16: Vergleich der p -Werte für alle Messungen und unter Ausschluss der Messungen, die nach dem Zener-Modell keine Ergebnisse liefern. Dargestellt sind die Ergebnisse für die Steigung der Regressionsgeraden über das Alter und der t -Tests zwischen gesunden Probanden und MS-Patienten bei Verwendung der multifrequenten Technik und des Springpot-Modells mit variablem α .

Vergleich Gesund - MS	p-Werte für alle Messungen	p-Werte bei Ausschluss
μ	0,156	0,650
α	0,096	0,132
Altersabhängigkeit		
μ	0,001	0,004
α	0,061	0,043

Insgesamt werden die p -Werte, bis auf den Parameter α bei der Altersabhängigkeit, größer. Da die kritischen Bilddaten augenscheinlich nicht von unkritischen Daten abweichen, wurden sie weiter in der Auswertung nach dem Springpot-Modell berücksichtigt.

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zum ersten Mal MRE-Untersuchungen am menschlichen Gehirn bei einer größeren Zahl gesunder Probanden sowie bei Patienten mit einer strukturellen Hirnerkrankung durchgeführt. Hierbei wurde die Methode auf ihre Anwendbarkeit, Reproduzierbarkeit und Sensitivität gegenüber Veränderungen des Hirngewebes aufgrund der MS-Erkrankung und des natürlichen Alterungsprozesses getestet. In diesem Abschnitt wird zuerst der Einfluss experimenteller Rahmenbedingungen diskutiert. Im Folgenden werden die Ergebnisse der monofrequenten Technik denen der multifrequenten Technik gegenübergestellt, um anschließend die Ergebnisse der einzelnen rheologischen Modelle zu erörtern. Die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Resultate der viskoelastischen Parameter des Gehirns werden mit *ex vivo* und anschließend mit *in vivo* Messungen anderer Arbeitsgruppen verglichen. Abschließend werden die MRE-Ergebnisse im Zusammenhang mit, in der Literatur beschriebenen, histopathologischen Veränderungen beim Alterungsprozess und der MS besprochen.

4.1 Einfluss experimenteller Rahmenbedingungen

In diesem Abschnitt werden die Vorexperimente und ihr Einfluss auf die weiteren Untersuchungen diskutiert.

Durch das Phantomexperiment zur Analyse der Bewegungscharakteristik des Kopfes in der Kopfwippe ließ sich zeigen, dass die größte Auslenkungskomponente in axialer Richtung liegt und dass die Stärke der Auslenkung abhängig von der Auflageposition des Kopfes in der Anregungseinheit ist. Da eine hohe Amplitude der Scherwellen auch zu einem guten Bildkontrast im Wellenbild führt, wurden die Bewegungskodiergradienten entlang dieser Richtung ausgerichtet. Neben dem Auflagepunkt des Kopfes in der Kopfwippe, der von Patient zu Patient variiert, hängt die induzierte Bewegung des Hirns von weiteren individuellen Parametern ab. So beeinflussen beispielsweise das Gewicht des Schädels, die Spannung der Nackenmuskulatur oder auch die Form des Schädels die Bewegungscharakteristik. Da somit die Auslenkungsamplituden für den einzelnen Patienten nicht vorausgesagt werden können, ist es nötig, für jeden Probanden individuell die adäquate Anregungsstärke zu bestimmen.

Als sehr positiv hat sich hierbei die Durchführung des Vibrationstests erwiesen, da die Versuchspersonen damit schrittweise an die für sie tolerable Vibrationsstärke herangeführt wurden und sie Erfahrung mit der Aufnahmemethode gewinnen konnten.

Das Erreichen ausreichend starker Auslenkungsamplituden im Gewebe stellte in keiner der durchgeführten Messungen einen limitierenden Faktor dar. Die hohe Akzeptanz kann auch daran erkannt werden, dass bei allen Probanden mehrere Messungen hintereinander durchgeführt werden konnten. Der verwendete Aktuator hat sich als sehr verlässlich erwiesen. Nur bei einer Untersuchung konnten aufgrund einer gelockerten Schraubverbindung keine ausreichenden Auslenkungsamplituden erzeugt werden. Die Ausgereiftheit des Verfahrens wird durch die sehr geringe Ausfallquote von 3,5% bei den Folgeuntersuchungen mit dem multifrequenten Anregungsverfahren belegt.

Die experimentell begründete Variabilität der Auslenkungsamplituden hatte keinen oder nur geringen Einfluss auf die berechnete Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit als Basis für die weitergehende Anwendung rheologischer Modelle.

Auch für die Höhe des mittleren arteriellen Blutdrucks ließ sich kein Zusammenhang mit den ermittelten viskoelastischen Parametern nachweisen. Dies stimmt mit den Untersuchungen von Gefen und Margulies (69) überein, welche die viskoelastischen Eigenschaften von Schweinehirnen *in vivo* und *in vitro* untersuchten und zu dem Ergebnis kamen, dass die Perfusion in lebendem Hirngewebe keinen Einfluss auf dessen Elastizität hat. Weaver *et al.* (70) konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem interstitiellen Druck im Gewebe und dem Schermodul für Schweinehirne nachweisen. Dies steht aber nicht notwendigerweise im Widerspruch zu den Ergebnissen von Gefen und denen dieser Arbeit, da der interstitielle Druck den Perfusionsdruck beeinflussen kann, aber nicht mit diesem gleichzusetzen ist.

Im Gegensatz dazu kann die Schichtabhängigkeit der viskoelastischen Kenngrößen bei den gegebenen experimentellen Bedingungen nicht außer Acht gelassen werden. Für den in den Voruntersuchungen betrachteten Bereich konnten für die unteren drei Schichtpositionen, die anatomisch bis unterhalb des Gyrus cinguli reichen, keine Schichtabhängigkeit der viskoelastischen Kenngrößen festgestellt werden. Liegt die gewählte Schichtposition aber oberhalb dieses Bereiches, ist eine Abnahme der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen zu beobachten.

Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Hamhaber *et al.* (17), wo sich mit zunehmender Entfernung vom Zentrum des Gehirns ein Anstieg der Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit ergab.

Diese Zunahme wurde mit einem geometrischen Effekt erklärt. Er kommt dadurch zustande, dass die Ausbreitungsrichtung der Scherwellen in Randbereichen des Gehirns nicht mehr in der Bildebene liegt. Durch den schrägen Anschnitt wird die detektierte Scherwellenlänge aufgrund der Projektion in die Bildebene verlängert, was zu einer Zunahme der Ausbreitungsgeschwindigkeit führt. Die unterschiedlichen Ergebnisse können durch verschiedene Arten der mechanischen Anregung erklärt werden. Das in den Untersuchungen von Hamhaber *et al.* eingesetzte Beißholz zeigt im Vergleich zur hier verwendeten Kopfwippe eine andere Bewegungscharakteristik mit Hauptauslenkungskomponente in sagittaler Richtung. Dies führt zu unterschiedlichen Auslenkungsmustern, die dann aufgrund des eingesetzten 2D-Elastizitätsrekonstruktionsverfahrens zu unterschiedlichen Werten für die viskoelastischen Parameter führen können. Besonders für MRE-Untersuchungen fokaler Veränderungen in Randbereichen muss diese Tatsache berücksichtigt werden. Die umfangreichen Voruntersuchungen waren Voraussetzung zur Bestimmung verlässlicher Werte für viskoelastische Kenngrößen. Dazu ist unter Beachtung der experimentellen Randbedingungen die Schichtposition in den in Abbildung 7 markierten zentralen Bereich des Gehirns zu legen, für den keine Schichtabhängigkeit der viskoelastischen Kenngrößen gefunden wurde.

4.2 Rheologische Modelle

Die Notwendigkeit der Berücksichtigung rheologischer Modelle zur mechanischen Charakterisierung lebender Gewebe wurde auch von Klatt *et al.* beschrieben (9). In MRE-Untersuchungen von Leber und Hirn ergaben sich ähnliche Scherwellengeschwindigkeiten für beide Gewebe. Da sich aber die Scherwellendämpfung der Gewebe unterscheidet, ergeben sich nach dem Zener-Modell unterschiedliche Werte der viskoelastischen Kenngrößen beider Organe (9).

Bei Untersuchung der Abweichung der mit dem Modell berechneten Parameter von den experimentellen Daten bei den gemessenen Frequenzen erlaubte das Zener-Modell die beste Anpassung (Tabelle 9).

Der Grund dafür liegt darin dass es sich beim Zener Modell um ein 3 Parameter-Modell handelt und Anpassungen in der Regel mit der Anzahl verfügbarer Parameter verbessert werden. Allerdings steigt mit der Zahl der verwendeten Parameter auch die Komplexität des Modells und generelle Aussagen und Schlussfolgerungen werden erschwert.

Klatt *et al.* (9) fand für Leber und Hirngewebe konsistente viskoelastische Kenngrößen unter Verwendung des Zener-Modells.

Von den 2-Parametermodellen zeigte das Springpot-Modell mit variablem α die besten Ergebnisse. Dies ist interessant, da dieses Modell auf einer Potenzgesetzmäßigkeit beruht. Hierbei bleibt das Verhältnis von Imaginärteil und Realteil des komplexen Moduls über den gesamten Frequenzbereich konstant. In logarithmischer Darstellung werden die frequenzabhängigen Werte des komplexen Schermoduls durch eine einfache Gerade wiedergegeben. Zur weiteren Klärung der Frage, welches Modell die tatsächlichen Gewebeeigenschaften besser anpasst, müsste der untersuchte Frequenzbereich vergrößert werden. Die schlechteste Anpassung ergab sich für das Voigt-Modell. Diese Beobachtung wird durch Donnelly *et al.* (71) und Larrat *et al.* (72) bestätigt. Donnelly *et al.* untersuchten menschliches Hirngewebe *ex vivo* und fanden, dass sich das Voigt-Modell nicht eignet, um das viskoelastische Verhalten von Hirngewebe korrekt wiederzugeben (71). Larrat *et al.* kamen bei *in vivo* Untersuchungen am Tiermodell mit einem Tomographen von 7 T Feldstärke ebenfalls zu diesem Schluss (72).

Bei Betrachtung der Konsistenz der Ergebnisse unter Verwendung eines Modells, wobei die prozentuale Streuung errechnet wurde, liefert das Zener-Modell die größte Streuung (Tabelle 10). Geht man davon aus, dass für die viskoelastischen Parameter keine intraindividuellen Unterschiede bestehen, so kann der hohe Fehlerquotient beim Zener-Modell als Zeichen einer größeren Anfälligkeit für Störeinflüsse betrachtet werden.

Dies ist möglicherweise die Erklärung für die Beobachtung, dass bei Anwendung des Zener-Modells für einige Schichtbilder keine Parameterkombination gefunden werden konnte, die eine Anpassung an die gemessenen Werte ermöglicht. Die visuelle Kontrolle der Bilder lässt keine deutlichen Abweichungen von verwertbaren Serien erkennen.

Der bei einigen Serien beobachtete unstete Anstieg der Scherwellengeschwindigkeit über das Frequenzspektrum ist nicht als Ausschlusskriterium verwertbar, da dies auch bei einigen auswertbaren Serien zu beobachten ist. Die Ursache dafür, dass diese Serien unter Verwendung des Zener Modells nicht auswertbar sind konnte von uns nicht gefunden werden und sollte weiter abgeklärt werden.

4.3 Vergleich mit ex vivo Untersuchungen

Ein Vergleich zwischen den im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Daten und den Ergebnissen anderer Gruppen erfolgt am besten über den Real- und Imaginärteil des komplexen Schermoduls. Dazu wird der Realteil (Speichermodul) dem Schermodul und der Imaginärteil (Verlustmodul) der Viskosität gleichgesetzt. Für *ex vivo* Untersuchungen an Schweinehirnen wurden für den Frequenzbereich zwischen 25 und 50 Hz Anregungsfrequenz von Nicolle *et al.* Werte von 4,9 bis 5,7 kPa (73), von Arbogast und Margulies (74) Werte von 1,0 bis 1,2 kPa sowie von Brands *et al.* Werte von 0,8 bis 0,9 kPa (75) für den Schermodul angegeben (Abbildung 18). Shuck und Advani geben für denselben Frequenzbereich mit 10,5 und 18,0 kPa deutlich höhere Werte an (76). Fallenstein *et al.* untersuchten Proben weißer Substanz menschlichen Gehirns und fanden bei 10 Hz Anregungsfrequenz ein Schermodul von 0,47 kPa (77).

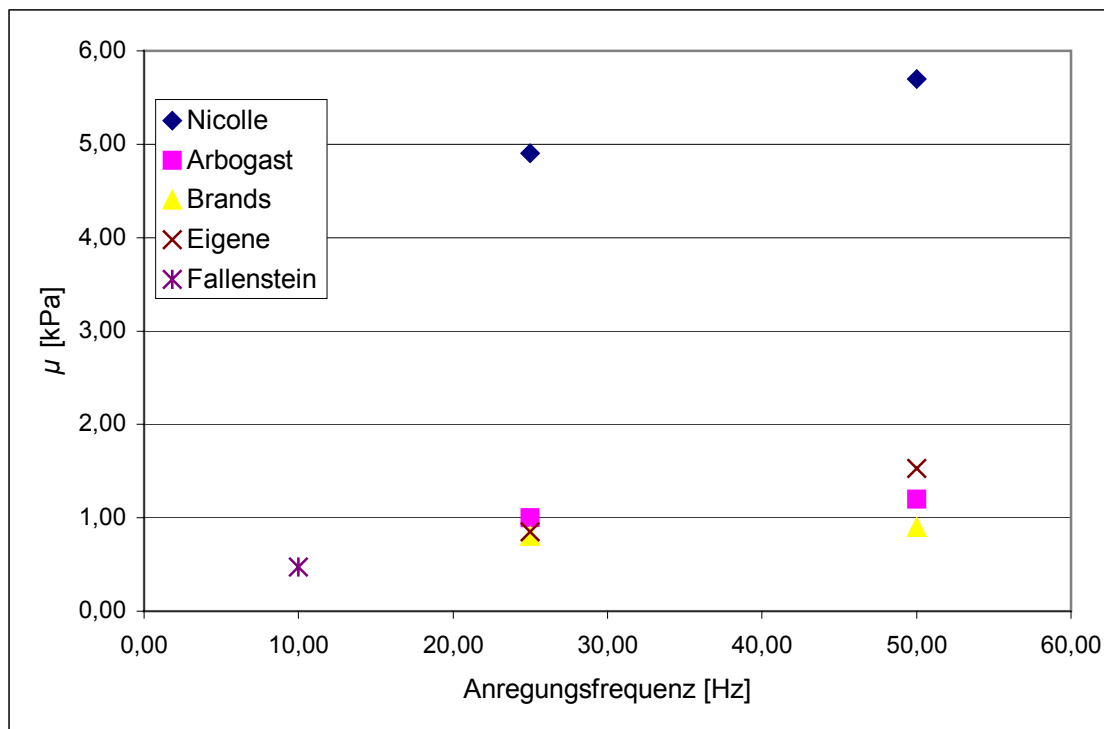


Abbildung 18: Vergleich des Schermoduls (μ) [kPa] der verschiedenen Studien in Abhängigkeit der Anregungsfrequenz [Hz].

Die im Rahmen dieser Arbeit mittels der monofrequenten Messtechnik gewonnenen Werte von $0,85 \pm 0,06$ kPa bei 25 Hz und $1,53 \pm 0,06$ kPa bei 50 Hz zeigen eine gute Übereinstimmung mit den Werten von Arbogast und Margulies sowie mit Fallenstein *et al.*, wobei die Werte von Fallenstein *et al.* sich aber auf eine niedrigere Anregungsfrequenz beziehen (77). Die mit dem Zener-Modell errechneten Werte für den statischen Schermodul von $0,92 \pm 0,18$ kPa und $2,37 \pm 0,28$ kPa für den Hochfrequenzschermodul lassen sich aufgrund der unterschiedlichen Modellannahmen nur schwer mit den Literaturdaten vergleichen. Die mittels Springpot-Modell mit variablem α errechneten Werte von $3,29 \pm 0,52$ kPa liegen zwischen den Werten von Nicolle *et al.* und den übrigen Studien, wobei auch hier das Problem der unterschiedlichen Modellannahmen besteht.

Die Werte, die von Nicolle *et al.* sowie Arbogast und Margulies für die Viskosität zwischen 25 und 50 Hz angegeben werden, liegen mit 3,50 bis 6,37 Pas bzw. 2,86 bis 3,18 Pas im Bereich der von uns ermittelten Werte von 4,17 Pas bei 25 Hz und 2,93 Pas bei 50 Hz (Abbildung 19). Die Werte von Brands *et al.* sind mit 1,59 bis 2,55 Pas niedriger.

Die von Fallenstein *et al.* bei 10 Hz Anregungsfrequenz mit 15,12 Pas berichtete Viskosität ist deutlich größer als die in dieser Arbeit gezeigten Werte, allerdings wurde sie bei einer niedrigeren Anregungsfrequenz gemessen.

Der mittels des Zener-Modells für die multifrequenten Messungen gefundene Wert von 5,2 Pas für die Viskosität liegt zwischen den oben genannten Werten, wobei hier die Limitierung der unterschiedlichen Modellannahmen nicht außer Acht gelassen werden darf.

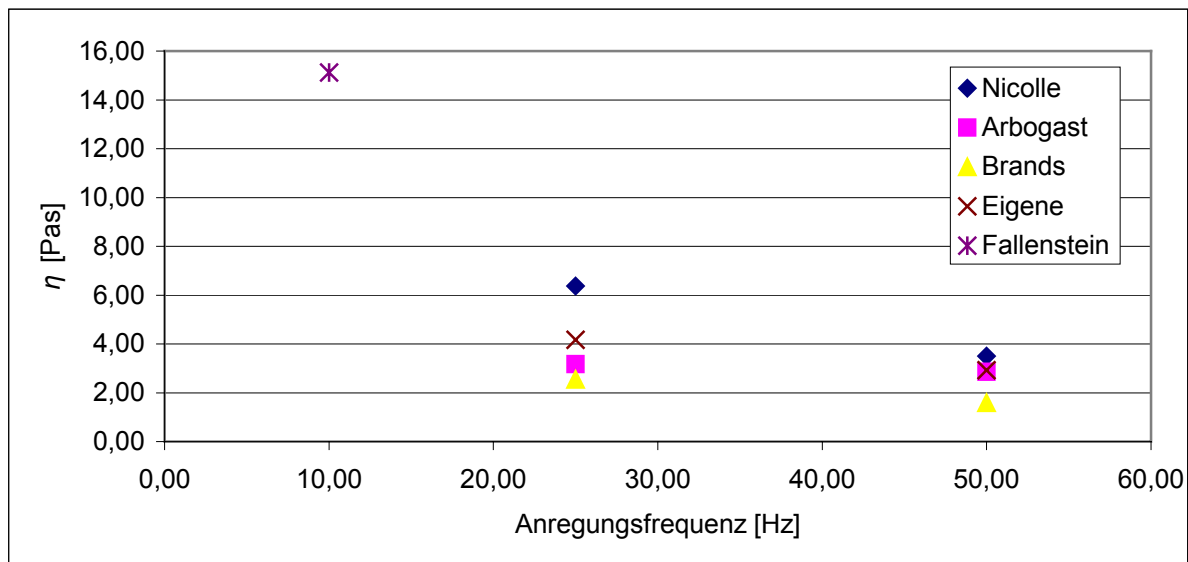


Abbildung 19: Vergleich der Viskosität (η) [Pas] der verschiedenen Studien in Abhängigkeit der Anregungsfrequenz [Hz].

Zwar konnte von mehreren Autoren bestätigt werden, dass die Elastographie an Phantomen ähnliche Werte wie rheologische Untersuchungen liefert (16), jedoch ist ein Vergleich der *in vivo* Werte mit *ex vivo* Untersuchungen am Gehirn problematisch. Mögliche Ursachen für Abweichungen liegen in unterschiedlichen verwendeten Testverfahren, der Größe der Probe, der Postmortalzeit und einer eventuellen Fixierung des Gewebes (69, 71, 78). Vappou berichtet von einer starken Zunahme des Schermoduls unmittelbar postmortal sowie einem Abfall der Viskosität 24 Stunden post mortem gegenüber *in vivo* gemessenen Werten (14).

Insgesamt bleibt die Ermittlung viskoelastischer Parameter von Hirngewebe *ex vivo* und die Vergleichbarkeit mit *in-vivo* Werten schwierig, es zeigt sich jedoch eine gute Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Veröffentlichungen.

4.4 Vergleich mit *in vivo* Untersuchungen

Die mit der monofrequenten Methode gemessenen Werte für den Schermodul von $0,85 \pm 0,06$ kPa bei 25 Hz und $1,53 \pm 0,06$ kPa bei 50 Hz liegen niedriger als die von anderen Autoren angegebenen Werte (Tabelle 17). Diese schwanken, teilweise unter Angabe von Werten für weiße und graue Hirnsubstanz, zwischen 2,5 und 15,2 kPa (11, 17, 18, 19, 20, 21, 23). Die Werte von 3,29 kPa nach dem Springpot-Modell und 2,37 kPa für das Hochfrequenzschermodul nach dem Zener-Modell liegen im Bereich der von Green *et al.* angegeben Werte und etwas niedriger, als von Hamhaber *et al.* berichtet. Hierbei muss wieder beachtet werden, dass diese Werte sich durch die unterschiedlichen Modellannahmen nur begrenzt vergleichen lassen.

Tabelle 17: Werte für den Schermodul der grauen und weißen Substanz des menschlichen Gehirns *in vivo*.

Autor	μ graue Substanz [kPa]	μ weiße Substanz [kPa]	Frequenz [Hz]
Hamhaber (17)	3,50	3,50	83,00
Kruse (19)	3,20	7,60	60,00
Kruse (18)	6,43	14,60	??
Manduca (20)	5,30	14,20	100,00
McCracken (21)	5,30	10,70	80,00
Uffmann (11)	12,90	15,20	83,00
Green (23)	2,80	2,10	90,00
Eigene Werte monofrequent	0,85	0,85	25,00
Eigene Werte monofrequent	1,53	1,53	50,00
Eigene Werte multifrequent Springpot ($\alpha =$ variabel)	3,29	3,29	12,50; 25,00; 37,50; 50,00; 62,50
Eigene Werte multifrequent Zener $\mu_1 + \mu_2$	2,37	2,37	12,50; 25,00; 37,50; 50,00; 62,50

Bis auf die Untersuchungen von Green *et al.* wurde in diesen Studien die Viskosität nicht berücksichtigt. Biologische Gewebe verhalten sich jedoch nicht wie ideale elastische Körper, sondern weisen aufgrund viskosen Verhaltens frequenzabhängige viskoelastische Kenngrößen auf. Zu einem korrekten Vergleich müssen daher die Anregungsfrequenzen weitestgehend übereinstimmen. Weiterhin ist es schwierig, den Einfluss numerischer Auswerteverfahren zur Elastizitätsberechnung abzuschätzen.

Dies betrifft (1) unterschiedliche Filterungen der Bilddaten, (2) unterschiedliche Annahmen, die den Berechnungsmodellen zugrunde liegen und (3) Verwendung von 2D-Messungen, bei denen die Ausbreitungscharakteristik der Scherwellen durch Voruntersuchungen nicht aufgeklärt wurde.

Vergleicht man die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Werte mit denen von Green *et al.*, der ebenfalls die Viskosität berücksichtigt, so zeigt sich eine relativ gute Übereinstimmung. Green *et al.* zeigen Werte für den Schermodul von 2,8 kPa für graue Substanz und 2,1 kPa für weiße Substanz sowie 2,6 Pas für die Viskosität der grauen Substanz und 1,9 Pas für die weiße Substanz bei einer Anregungsfrequenz von 90 Hz (23).

Es handelt sich hierbei um 3D-Messungen, die eine exakte Darstellung der Ausbreitungscharakteristik der Scherwellen erlauben. Die gute Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen zeigt, dass es durch geeignete Voruntersuchungen möglich ist, eine zeitsparende 2D-Messung durchzuführen, ohne Fehler in der Berechnung von Elastizitätskenngrößen durch mangelnde Kenntnis der Rahmenbedingungen in Kauf nehmen zu müssen.

In keiner der bislang veröffentlichten Arbeiten wurden Reproduzierbarkeitsmessungen oder Voruntersuchungen zu möglichen experimentellen Einflüssen durchgeführt. Zu einem exakten Vergleich der Daten sind insgesamt folgende Abhängigkeiten zu berücksichtigen: (1) die Frequenzabhängigkeit viskoelastischer Kenngrößen, (2) das zur Elastizitätsrekonstruktion eingesetzte Verfahren, sowie (3) die experimentellen Rahmenbedingungen.

Eine Unterscheidung der viskoelastischen Parameter von grauer und weißer Hirnsubstanz ist, nach den im Rahmen dieser Arbeit gemachten Erfahrungen, schwierig.

Ursachen dafür liegen in (1) in der geringen Ausdehnung der grauen Substanz im Vergleich zu den relativ großen Wellenlängen der verwendeten Scherwellen, (2) Nahfeldeffekten, die in der Nähe der Anregungsquelle (Schädelknochen und Meningen) zu Veränderungen der Scherwellenlänge führen und (3) der komplexen Form des Gehirns und daraus folgenden komplexen Streuvorgängen, die in 2D-Analysen zu falschen Werten für viskoelastische Kenngrößen führen können.

4.5 Zusammenhang zwischen histopathologischen Veränderungen des Gehirns aufgrund MS und viskoelastischen Kenngrößen

Mit Hilfe von multifrequenten Messungen und der Elastizitätsrekonstruktion mit dem Zener-Modell lässt sich eine signifikante Abnahme des Schermoduls des Hirns von MS-Patienten gegenüber dem Hirngewebe gesunder Probanden nachweisen.

Beim monofrequenten Datensatz zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Probanden und MS-Patienten.

Dies kann man zum einen auf einen kleineren Umfang der Gruppen der monofrequenten Messungen und zum anderen auf die bei multifrequenter Anregung aufgezeichnete Zusatzinformation zurückführen. Diese Abnahme des Schermoduls bei MS entspricht nicht ersten Erwartungen. Die mit dem Krankheitsverlauf verbundene Sklerose durch astrozytäre Gliose, welche der Krankheit auch ihren Namen gab, würde eher eine Zunahme des Schermoduls vermuten lassen. Die Atrophie des Gehirns mit Beteiligung der grauen Substanz zeigt jedoch einen anderen Aspekt der Histopathologie der MS. Durch einen signifikanten Verlust an Neuronen und Gliazellen kommt es zu einer Verringerung der Zelldichte des Hirns (52, 53, 54). Kumulativ auf das gesamte Gehirn bezogen, könnten biomechanisch diese Prozesse im Vordergrund stehen. Sie würden die in den Untersuchungen beobachtete Abnahme des Schermoduls und der Viskosität plausibel erscheinen lassen.

Es ist anzunehmen, dass sich Änderungen der viskoelastischen Kenngrößen bei der MS additiv aus den oben genannten Veränderungen zusammensetzen. Dabei konkurrieren Prozesse, die eine Erhöhung des Schermoduls zur Folge haben, mit solchen, die eine Abnahme des Schermoduls bewirken. Akute MS-Läsionen zeigen eine deutliche Heterogenität der Veränderungen, wodurch der Einfluss auf die viskoelastischen Kenngrößen noch schwieriger zu bewerten ist.

4.6 Zusammenhang zwischen altersabhängigen histopathologischen Veränderungen des Gehirns und viskoelastischen Kenngrößen

Mittels der multifrequenten Messtechnik ließ sich eine signifikante Abnahme sowohl der Viskosität als auch der Elastizität des Hirngewebes mit steigendem Alter nachweisen. Bei monofrequenten Messungen zeigte sich diese Abnahme nur bei 25 Hz Anregungsfrequenz, nicht jedoch bei 50 Hz.

Lu *et al.* konnten an Untersuchungen einzelner Zellen zeigen, dass Gliazellen weicher als Neurone sind und auch eine geringere Viskosität aufweisen (79).

Wenn die Zahl der Neurone mit steigendem Alter abnimmt und die der Gliazellen zunimmt, wie von Conde *et al* berichtet (26), so sollte der resultierende Effekt eine Abnahme des Schermoduls und der Viskosität sein.

Bei *ex vivo* Untersuchungen zur Altersabhängigkeit viskoelastischer Parameter an menschlichen Gehirnen konnte von Vappou ein signifikanter Anstieg des Schermoduls und der Viskosität zwischen 5 und 22 Monaten gezeigt werden (80). Auch Thibault *et al.* konnten *ex vivo* an Schweinehirnen signifikant höhere Werte des Schermoduls und der Viskosität bei adulten gegenüber neonatalen Schweinen zeigen (78). Es scheint so, als ob mit der Reifung des Gehirns eine Zunahme von Schermodul und Viskosität verbunden ist. Die jüngste im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Versuchsperson war 16 Jahre alt. Daher ist davon auszugehen, dass Entwicklungsprozesse in dem untersuchten Probandengut weitgehend abgeschlossen sind und von degenerativen Prozessen abgelöst werden. Insofern steht die beobachtete Abnahme der viskoelastischen Parameter bei erwachsenen Personen mit steigendem Alter nicht im Widerspruch zu den von Vappou und Thibault gefundenen Veränderungen. Es besteht eher Übereinstimmung darin, dass die Veränderungen der Struktur des Hirns mit dem Alter zu messbaren Veränderungen der viskoelastischen Parameter führen.

Erschwerend für eine exakte Zuordnung der im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse zu histopathologischen Veränderungen sind somit die Tatsachen, dass (1) weder für die MS noch für das alternde Gehirn abschließend geklärt ist, welche Veränderungen in welchem Ausmaß stattfinden, (2) welche biomechanischen Auswirkungen diese sich überlagernden Vorgänge haben und (3) welcher dieser Vorgänge letztendlich das viskoelastische Verhalten von Gewebe dominiert.

Einfache Annahmen, wie beispielsweise dass die astrozytäre Gliose bei MS mit einer Zunahme des Schermoduls oder die auf einem Neuronenverlust beruhende Altersatrophie zu einer Abnahme des Schermoduls führen, können unter Betrachtung histopathologischer Veränderungen und den vorliegenden Ergebnissen der MRE, nicht aufrechterhalten werden.

5. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden an gesunden Probanden eines großen Altersspektrums und Patienten mit MS MRE-Untersuchungen am Gehirn durchgeführt, um das vielversprechende Verfahren auf seine Anwendbarkeit, Reproduzierbarkeit und Sensitivität gegenüber strukturellen Veränderungen des Gewebes zu evaluieren. Bei der Abschätzung der benötigten Fallzahl orientierten wir uns an den Zahlen anderer publizierter Arbeiten im Bereich der Elastographie, wie z.B. Rouviere et al (10). Bei diesen experimentellen Pilotstudien werden im allgemeinen Probandenzahlen von 10 bis 20 Teilnehmern pro Gruppe angegeben.

Die mechanische Anregung erwies sich als sehr zuverlässig und war für die Probanden nicht belastend. Die geringe Ausfallquote von 3,5% aller durchgeführten multifrequenten Experimente verdeutlicht die Stabilität und Zuverlässigkeit der Kopf-MRE.

Durch Phantomexperimente konnte gezeigt werden, dass die induzierten Gewebeschwingungen von der Lage des Kopfes innerhalb der Wippe abhängen und die größte Bewegungskomponente in axialer Richtung auftritt. Gleichzeitig wurde keine signifikante Abhängigkeit der ermittelten viskoelastischen Parameter von der Amplitude der Scherwellen oder von der Höhe des Blutdrucks gefunden. Die Lage der gewählten Schichtebene beeinflusst die Ergebnisse, sofern sie oberhalb eines Bereichs liegt, der bis in den Bereich des Gyrus cinguli reicht.

Es konnte gezeigt werden, dass ausgewählte physiologische und pathologische Veränderungen des Gehirns zu Veränderungen der viskoelastischen Parameter führen und dass mit der MRE diese Veränderungen nachgewiesen werden können.

Im ersten Teil der Studie konnten unter Verwendung der monofrequenten Messtechnik die problemlose Durchführbarkeit und die gute Reproduzierbarkeit demonstriert werden. Zwar ließ die Genauigkeit der monofrequenten MRE-Technik noch keine Unterscheidung zwischen Gesunden und MS-Patienten zu, doch konnte bei 25 Hz mechanischer Anregungsfrequenz eine signifikante Abnahme von Elastizität und Viskosität über das Alter festgestellt werden. Um die Genauigkeit der MRE zu erhöhen und bei unveränderter Messzeit zusätzliche biomechanische Informationen zu akquirieren, wurde die multifrequente Technik entwickelt. Für diese Anwendung konnte auch eine größere Zahl an Teilnehmern untersucht werden. Die für die multifrequente Anregung gewonnenen Ergebnisse sind in Tabelle 18 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 18: Übersicht der für die verschiedenen Fragestellungen sensitiven rheologischen Modelle.

Untersuchter Sachverhalt	Sensitives Modell
Altersabhängigkeit - Schermodul	Zener ($p < 0,01$) Springpot ($\alpha = \text{variabel}$) ($p < 0,01$)
Altersabhängigkeit – Viskosität	Zener ($p < 0,05$)
Altersabhängigkeit – Alpha	- ($p > 0,05$)
Unterschiede Gesund und MS - Schermodul	Zener ($p < 0,05$)
Unterschiede Gesund und MS - Viskosität	- ($p > 0,05$)
Unterschiede Gesund und MS - Alpha	- ($p > 0,05$)

Es war eine signifikante Abnahme ($p < 0,01$) des Schermoduls mit steigendem Lebensalter nachweisbar. Die Abnahme der Viskosität war mit einem p -Wert von 0,018 auf dem 95%-Fehlerniveau signifikant. Weiterhin ließ sich mit der MRE eine geringere Elastizität von Gehirnen der MS-Patienten gegenüber denen gesunder Versuchspersonen nachweisen. Für die Viskosität ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Probanden und MS-Patienten beobachten ($p > 0,05$). Die bestimmten viskoelastischen Parameter zeigen eine gute Übereinstimmung mit Literaturdaten anderer Autoren, jedoch lassen sich die Werte aufgrund unterschiedlicher Modellannahmen nur begrenzt miteinander vergleichen.

Die deutlichen Veränderungen viskoelastischer Kenngrößen mit dem Alter eröffnen neue Anwendungsfelder für die MRE in der Erforschung von physiologischen und pathologischen Alterungsprozessen. Chan *et al.* (81) untersuchten im Mausmodell die Anwendbarkeit der Elastographie beim M. Alzheimer, der häufigsten Form der Demenzerkrankungen. Sie fanden eine Abnahme der Viskosität und kamen zu dem Schluss, dass die Elastographie ein mögliches Verfahren zum Nachweis von Alzheimer-Plaques und zur Frühdiagnose des M. Alzheimer darstellen könnte.

Die in dieser Arbeit verwendete Technik erlaubt keine Analyse räumlich hoch aufgelöster Elastizitätsveränderungen, sondern gibt über die gesamte ausgewählte Schicht gemittelte Werte wider. Dies erlaubt die Anwendung bei diffusen Prozessen, bei denen globale Veränderungen die Größe viskoelastischer Kenngrößen beeinflussen. Die Ausweitung auf eine räumlich aufgelöste Elastographie-Technik würde das Spektrum der möglichen Einsatzbereiche deutlich erweitern. So könnte beispielsweise die Diagnostik und Klassifikation von Tumoren des ZNS ein großes Anwendungsgebiet darstellen.

Auch hier gibt es erste Entwicklungen wie die steifigkeitsgewichtete Bildgebung (82), mit deren Hilfe qualitative Aussagen zu Elastizitätsunterschieden möglich sind, wobei die Ortsauflösung in diesem Verfahren mit der Auflösung normaler MRT-Bilder vergleichbar ist.

Die von uns beobachteten Veränderungen der viskoelastischen Parameter bei der MS und beim Alterungsprozess wurden mit, in der Literatur beschriebenen, histopathologischen Prozessen verglichen. Die histopathologischen Veränderungen sind jedoch sowohl bei MS als auch beim physiologischen Alterungsprozess vielfältig. Dadurch lassen sich die Auswirkungen eines einzelnen histopathologischen Prozesses, wie z. B. eine Zunahme der Gliose, auf die viskoelastischen Parameter nicht bestimmen.

Um den Zusammenhang zwischen bestimmten histopathologischen Prozessen und den daraus resultierenden Veränderung der viskoelastischen Parameter besser untersuchen zu können erscheinen Studien am Tiermodell am besten geeignet. Hier könnten mittels *in vivo* - MRE gewonnene Werte der viskoelastischen Parameter mit anschließenden histologischen *in vitro* Untersuchungen des Gewebes kombiniert werden. Die von mehreren Autoren berichteten Limitationen beim Vergleich der *in vivo* Werte mit *ex vivo* bestimmten Werten der viskoelastischen Parameter wurden bereits angesprochen und sollten bei diesen Studien berücksichtigt werden (14, 69, 71, 78).

Weitere *in vivo* Untersuchungen zu den Veränderungen der viskoelastischen Eigenschaften des Gehirns von Patienten mit MS wären wünschenswert. Dabei sollte eine genauere Klassifizierung der MS Patienten angestrebt werden. Da sich die histopathologischen Veränderungen akuter und chronischer Schädigung deutlich unterscheiden, sollte die Dynamik des Krankheitsverlaufs in die Betrachtung einbezogen werden. So könnte die Dauer der Erkrankung, die Schubhäufigkeit, die Gesamtzahl der Schübe sowie die aktuelle klinische Aktivität der Erkrankung genauer berücksichtigt werden. Dazu sind longitudinale Untersuchungen notwendig. Auch ist bei höheren Fallzahlen die Unterscheidung der Geschlechter in den Probanden- bzw. Patientenkollektiven notwendig.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse wurde eine Fallzahlabeschätzung für weitere Studien durchgeführt. Für die Veränderung der histopathologischen Parameter wurde anhand von Literaturangaben von einem Unterschied von ca 10% ausgegangen (52, 53, 54). Anhand unserer Daten ist für die Unterschiede der viskoelastischen Parameter ebenfalls von einem Wert von ca 10% auszugehen.

Um mit einer Power von 80% und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% einen Unterschied von 10% in den Mittelwerten nachzuweisen, ist eine Stichprobengröße von mindestens 200 pro Gruppe erforderlich. Dies gilt sowohl für die tierexperimentellen Untersuchungen als auch für die genauere Klassifizierung der MS Patienten.

Bezüglich der Verwendung bestimmter rheologischer Modelle zur Analyse der Hirn-MRE Daten besteht noch Forschungsbedarf. So sollten die Abbruchkriterien des Zener-Modells untersucht werden, um systematische Abhängigkeiten zur Qualität der Wellendaten in die Quantifizierung der viskoelastischen Parameter einfließen zu lassen. Dies kann durch theoretische Untersuchungen der rheologischen Modelle erfolgen und bedarf nicht zwingend weiterer experimenteller Studien.

In dieser und anderen Arbeiten konnte die Anwendbarkeit der Elastographie des Gehirns am Menschen und die Sensitivität für Gewebeveränderungen gezeigt werden. Da im Bereich der MRE noch Entwicklungspotenzial besteht, ist zu erwarten, dass es durch Weiterentwicklung der Elastographie zu einer erheblichen Steigerung der Genauigkeit der gemessenen viskoelastischen Materialkonstanten kommt. Damit hat die MRE das Potenzial eine zunehmende Bedeutung in der medizinischen Diagnostik zu erlangen.

6. Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
d.h.	das heißt
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FOV	Field of view
HLA	Human Leucocyte Antigen
i.v.	intravenös
M.	Morbus
MAD	mittlerer arterieller Druck
MRE	Magnetresonanzelastographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NABM	normal appearing brain matter
ROI	Region of interest
TE	Time to excitation
TR	Time to repetition
ZNS	Zentrales Nervensystem

7. Literaturverzeichnis

- 1 Muthupillai R, Rossmann PJ, Lomas DJ, Greenleaf JF, Riederer SJ, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 1995;269(5232):1854-7.
- 2 Lorenzen J, Sinkus R, Adam G. Elastography – Quantitative Bildgebung der elastischen Gewebeeigenschaften. *Fortschr. Röntgenstr.* 2003
- 3 Dresner MA, Rose GH, Rossmann PJ, Muthupillai R, Manduca A, Ehman RL. Magnetic Resonance Elastography of Skeletal Muscle. *J. Magn. Reson. Imaging* 2001;13:269-276.
- 4 Papazoglou S, Rump J, Braun J, Sack I. Shear Wave Group Velocity Inversion in MR Elastography of Human Skeletal Muscle. *Mag. Res. Med.* 2006;56:489–497
- 5 Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, *et al.* Elastography of Breast Lesions: Initial Clinical Results. *Radiology* 1997;202:79-86.
- 6 Sinkus R, Tanter M, Catheline S, *et al.* Imaging Anisotropic and Viscoelastic Properties of Breast Tissue by Magnetic Resonance-Elastography. *Mag. Res. Med.* 2005;53:372-387.
- 7 Huwart L, Peteers F, Sinkus R, *et al.* Liver Fibrosis: non invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed.* 2006;19:173-179.
- 8 Klatt D, Asbach P, Rump J, *et al.* *In Vivo* Determination of Hepatic Stiffness Using Steady-State Free Precession Magnetic Resonance Elastography. *Invest. Radiol* 2006;41:841-848.
- 9 Klatt D, Hamhaber U, Asbach P, Braun J, Sack I. Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequent MR elastography: A study of brain and liver viscoelasticity. *Phys. Med. Biol.* 2007;52:7281–7294
- 10 Rouvière O, Yin M, Dresner MA, *et al.* MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology* 2006;240(2):440-8.

- 11 Uffmann K, Maderwald S, de Greiff A, Ladd ME. Determination of Gray and White Matter Elasticity with MR Elastography. Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med. 2004;11.
- 12 Oestreicher HL. Field and impedance of an oscillating sphere in a viscoelastic medium with an application to biophysics. J. Acoust. Soc. Am. 1951;23(6):707-174.
- 13 Cespedes I, Ophir J, Ponnekanti H, Maklad N. Elastography: elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast *in vivo*. Ultrason. Imaging 1993;15(2):73-88.
- 14 Vappou J, Willinger R. Dynamic viscoelastic shear properties of soft matter by magnetic resonance elastography using a low-field dedicated system. Journal of Rheology 2006;50(4):531-541.
- 15 Ringleb SI, Chen Q, Lake DS, Manduca A, Ehman RL, An KN. Quantitative shear wave magnetic resonance elastography: comparison to a dynamic shear material test. Magn. Reson. Med. 2005;53:1197-1201.
- 16 Hamhaber U, Grieshaber VA, Nagel JH, Klose U. Comparison of quantitative shear wave MR-elastography with mechanical compression tests. Magn. Reson. Med. 2003;49(1):71-77.
- 17 Hamhaber U, Sack I, Papazoglou S, Rump J, Klatt D, Braun J. Three-dimensional analysis of shear wave propagation observed by *in vivo* magnetic resonance elastography of the brain. Acta Biomater. 2007;3:127-37.
- 18 Kruse SA, Dresner MA, Rossman PJ, Felmler JP, Jack CR, Ehman RL. Palpation of the Brain Using Magnetic Resonance Elastography. Brain. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 1999. 258.
- 19 Kruse SA, Grimm RC, Lake DS, Manduca A, Ehman RL. Fast EPI Based 3D Mr Elastography of the Brain. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 2006;14:3385.
- 20 Manduca A, Oliphant TE, Dresner MA, *et al*. Magnetic resonance elastography: Non invasive mapping of tissue elasticity. Medical Image Anal. 2000;5(4):237-254.

- 21 McCracken PJ, Manduca A, Felmlee JP, Ehman RL. Mechanical Transient-Based Magnetic Resonance Elastography. *Mag. Res. Med.* 2005;53:628-639
- 22 Xu L, Lin Y, Xi ZN, Shen H, Gao PY. Magnetic Resonance Elastography of the Human Brain: A Preliminary Study. *Acta Radiol.* 2007;48(1):112-115.
- 23 Green MA, Sinkus R, Bilston LE. High Resolution 3D Brain MR-Elastography. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson.* 2006;14:2021.
- 24 Xu L, Lin Y, Han JC, Xi ZN, Shen H, Gao PY. Magnetic Resonance Elastography of Brain Tumors: Preliminary Results. *Acta Radiol.* 2007;48(3):327-330.
- 25 Uffman K, Galban CJ, Maderwald S, *et al.* MR Elastography of the Human Brain: Case Study involving a Patient with a temporal glioma . *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* 2005;13:757.
- 26 Conde JR, Streit WJ. Microglia in the aging brain. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006;65(3)199-203.
- 27 Trollor JN, Valenzuela MJ. Brain ageing in the new millennium. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2001;35:788-805.
- 28 Keller JN. Age-related neuropathology, cognitive decline, and Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev.* 2006;5:1-13.
- 29 Pascale A, Amadio M, Covoni S, Battaini F. The aging brain, a key target for the future: The protein kinase C involvement. *Pharmacol. Res.* 2007;55:560-569.
- 30 Hof PR, Morrison JH. The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits. *Trends Neurosci.* 2004;27(10):607-613.
- 31 Morrison JH, Hof PR. Life and death of Neurons in the aging cerebral cortex. *International review of neurobiology* 2007;81:41-57.
- 32 Rapp PR, Gallagher M. Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1996;93:9926-9930.

- 33 Toescu EC. Normal brain ageing: models and mechanisms. *Phil. Trans. R. Soc. B* 2005;360:2347-2354.
- 34 Castellani RJ, Lee HG, Zhu X, Nunomura A, Perry G, Smith MA. Neuropathology of Alzheimer disease: pathognomonic but not pathogenic. *Acta Neuropathol.* 2006;111:503–509.
- 35 Selkoe DJ. Alzheimer Disease: Mechanistic Understanding Predict Novel Therapies. *Ann. Intern. Med.* 2004;140:627-638
- 36 Riekmann P. Neurodegeneration and Clinical Relevance for Early Treatment in Multiple Sclerosis. *The international MS Journal* 2005;12:42-51.
- 37 Poeck K, Hacke W. *Neurologie*. 12 Auflage. Heidelberg: Springer Verlag, 2006.
- 38 Masuhr KF, Neumann MN. *Neurologie*. 5 Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag 2005.
- 39 Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2006;332:525-527.
- 40 Hauser SL, Oksenberg JR. The Neurobiology of Multiple Sclerosis: Genes, Inflammation and Neurodegeneration. *Neuron* 2006;52(1):61-76.
- 41 Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Medical Progress: Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2000;343(13):938-952.
- 42 Trebst C, Wiendl H, Stangel M. Konzepte zur Läsionsentstehung bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 2006;77:158-164.
- 43 Harris JO, Frank JA, Patronas N, McFarlin DE, McFarland HF. Serial gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging scans in patients with early, relapsing-remitting multiple sclerosis implications for clinical trials and natural history. *Ann. Neurol.* 1991;29(5):548-55.
- 44 Ludwin SK. The Pathogenesis of Multiple Sclerosis: Relating Human Pathology to Experimental Studies. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006;65(4):305-318.

- 45 Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Medical Progress: Multiple Sclerosis- The Plaque and Its Pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(9):942-55.
- 46 Wehman-Tubbs K, Yale SH, Rolak LA. Insight into Multiple Sclerosis. *Clin Med Res* 2005;3(1):41-44.
- 47 Steinman L, Martin R, Bernard C, Conlon P, Oksenberg JR. Multiple Sclerosis: deeper understanding of its pathogenesis reveals new targets for therapy. *Annu. Rev. Neurosci.* 2002;25:491-505.
- 48 Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The Pathology of Multiple Sclerosis. *Neurol. Clin.* 2005;23:77-105.
- 49 Ge Y. Multiple Sclerosis: The role of MR Imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2006;27:1165-1176.
- 50 Zivadinov R, Leist TP. Clinical-Magnetic Resonance Imaging Correlations in Multiple Sclerosis. *J. Neuroimaging* 2005;15:10-21.
- 51 McFarland HF, Martin R. Multiple Sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat. Immunol.* 2007;8:913-919
- 52 Wegner C, Esiri MM, Chance SA, Palace J, Matthews PM. Neocortical neuronal, synaptic and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology* 2006;67:960-967.
- 53 Verzellino M, Plano F, Votta B, *et al.* Grey Matter Pathology in Multiple Sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005;64(12):1101-1107.
- 54 Cifelli A, Arridge M, Jezzard P, Esiri MM, Palace J, Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2002;52:650-653.
- 55 Bermel RA , Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2006;5(2)158-170.

- 56 Mc Donald WI , Compston A, Edan G, *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2001;50(1):121-7
- 57 Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky J. Imaging of Multiple Sclerosis: Role in Neurotherapeutics. *NeuroRx.* 2005;2:277-303.
- 58 Brex PA, Jenkins R, Fox NC *et al.* Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS. *Neurology* 2000;54(8):1689-1691.
- 59 Fung YC. *Biomechanics.* 2 Auflage. New York. Springer Verlag 1993.
- 60 Bloch F. Nuclear Magnetism in Relation to Problems of the Liquid and Solid States. *Nature* 1948;107(2783):433-440.
- 61 Damadian RV. Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance Science 1971;171:1151-1153.
- 62 Lauterbur, PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples of Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 1973;242:190-191.
- 63 Chenevert TL, Skovoroda AR, O'Donnell M, Emelianov SY. Elasticity reconstructive imaging by means of stimulated echo mri. *Magn. Reson. Med.* 1998;39(3):482–490.
- 64 Dössel O. *Bildgebende Verfahren in der Medizin.* Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 2000.
- 65 Reiser MF, Semmler W. *Magnetresonanztomographie.* Berlin, Heidelberg, New York. Springer Verlag,2002.
- 66 Sack I, Beierbach B, Hamhaber U, Klatt D, Braun J. Rapid noninvasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography. *NMR Biomed.* 2007; PMID: 17614101
- 67 Beierbach B, Würfel J, Rump J, *et al.* A preliminary MR Elastography database of *in vivo* human brain viscoelasticity. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 2007;15:1261.

- 68 Beierbach B, Sack I, Hamhaber U, Klatt D, Braun J. Reproducibility of the noninvasive determination of *in vivo* brain elasticity with MR elastography. Proc. Deutsche Sektion der Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 2006;59-60.
- 69 Gefen A, Margulies SS. Are *in vivo* and in situ brain tissues mechanically similar? J. Biomech. 2004. 37:1339-1352.
- 70 Weaver JB, Perrinez PR, Bergeron JA, *et al.* The Effects of Interstitial Tissue Pressure on the Elastic Shear Modulus in MR Elastography. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 2005;13:618.
- 71 Donnely BR, Medige J. Shear properties of human brain tissue. J. Biomech. Eng. 1997;119:423-431.
- 72 Larrat B, Sinkus R, Tanter M, Fink. High Resolution MR–Elastography of *in vivo* Rat Brain – Understanding the Skaling Behaviour of the Structures. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 2007;15:1255.
- 73 Nicolle S, Lounis M, Willinger R, Paliarne JF. Shear linear behavior of brain tissue over a large frequency range. Biorheology. 2005;42(3):209-223.
- 74 Arbogast KB, Margulies SS. A Fiber-reinforced composite model of the viscoelastic behaviour of the brainstem in shear. J. Biomech. 1999;32:865-870
- 75 Brands DW, Peters GW, Bovendeerd PH. Design and numerical implementation of a 3-D non-linear viscoelastic constitutive model for brain tissue during impact. J. Biomech. 2004;37(1):127-134.
- 76 Shuck LZ, Advani SH. Rheological response of human brain tissue in shear. J. Basic. Eng. Trans. ASME 1972;94(4):905-911
- 77 Fallenstein GT, Hulce VD, Melvin JW. Dynamic mechanical properties of human brain tissue. J. Biomech. 1969;2(3):217-226.
- 78 Thibault KL, Margulies SS. Age-dependent material properties of the porcine cerebrum: effect on pediatric inertial head injury criteria. J. Biomech. 1998;31:1119-1126.

- 79 Lu YB, Franze K, Seifert G, *et al.* Viscoelastic properties of individual glial cells and neurons in the CNS. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006;13(47):17759–17764.
- 80 Vappou J. Biomechanical study of brain tissue: *In vivo* approach using Magnetic Resonance Elastography and modeling of non linear properties. Thèse présentée pour obtenir le grade de docteur de l'Université Louis Pasteur Strasbourg.
- 81 Chan QC, Larrat B, Yang XF, Li G, Yang ES, Sinkus R. Viscoelastic properties of the brain in High Field MR Elastography- *In vivo* Application to an Alzheimer's Mouse Model. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 2007;15:2402.
- 82 Sack I, Hamhaber U, Rump J, Papazoglou S, Klatt D, Braun J. Coherent motion preparation of the magnitude signal in MR Elastography. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 2007;15:958.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Für die direkte und intensive Betreuung möchte ich Herrn Dr. rer. nat. Ingolf Sack und PD Dr. Jürgen Braun herzlich danken.

Für die sehr gute Arbeitsatmosphäre und freundschaftliche Zusammenarbeit geht mein Dank an meine Kollegen der MR-Elastographie Arbeitsgruppe: Dipl. Phys. Jens Rump, Dipl. Phys. Dieter Klatt, Dipl. Phys. Sebastian Papazoglou, und Dr. Dipl. Ing. Uwe Hamhaber.

Bei Herrn Dr. med. Jens Würfel bedanke ich mich herzlich für die Zusammenarbeit und die Vermittlung der MS-Patienten.

Bei Janine Hennig, Lena Ulm und Annelie Oppelt möchte ich mich nochmals herzlich für ihre Hilfe bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Medizinstudium und diese Arbeit durch ihre Unterstützung und ihren Rückhalt erst ermöglichten.

9. Lebenslauf:

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationen und Abstracts

Sack I, Beierbach B, Hamhaber U, Klatt D, Braun J. Rapid noninvasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography. NMR Biomed. 2007; PMID: 17614101

Beierbach B, Würfel J, Rump J, *et al.* A preliminary MR Elastography database of *in vivo* human brain viscoelasticity. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 2007;15:1261.

Beierbach B, Sack I, Hamhaber U, Klatt D, Braun J. Reproducibility of the noninvasive determination of *in vivo* brain elasticity with MR elastography. Proc. Deutsche Sektion der Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 2006;59-60.

Datum

Unterschrift

Erklärung

„Ich, Bernd Beierbach, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „MR-Elastographie des menschlichen Gehirns“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift