

Aus dem Institut für Radiologie (Abteilung Neuroradiologie) der Medizinischen
Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Wertigkeit von
Magnetresonanztomographie und
Magnetisierungstransferbildgebung in
Diagnose und Verlaufsbeurteilung der
Multiplen Sklerose**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
Universitätsmedizin Berlin

von
Heiner Stiepani
aus Ravensburg

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med R. Klingebiel
 2. Prof. Dr. med. M. Essig
 3. Priv.-Doz. Dr. med. B. Kress

Datum der Promotion: 22.06.07

1	Einleitung	6
1.1	Multiple Sklerose	7
1.1.1	Epidemiologie	7
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese	7
1.1.3	Klinische Symptomatik und Diagnostik	8
1.1.4	Verlaufsformen der MS	10
1.1.5	Therapie der MS	11
1.2	Magnetresonanztomographie	12
1.2.1	Einleitung	12
1.2.2	Grundlagen	13
1.2.2.1	Kernspin 13	
1.2.2.2	Larmorfrequenz	13
1.2.3	Magnetresonanztomographie bei Multipler Sklerose.	16
1.2.4	Magnetresonanzspektroskopie	18
1.2.5	Magnetresonanzspektroskopie bei MS	21
1.2.6	Magnetisierungstransfer	22
1.2.7	Magnetisierungstransferbildgebung bei MS	24
2	Methodik²⁶	
2.1	Patientenauswahl	26
2.2	Kernspintomographie	28
2.2.1	Positionierung und allgemeine Durchführung	28
2.2.2	Konventionelle Sequenzen	29
2.2.3	Magnetresonanzspektroskopie	30
2.2.4	Magnetisierungstransferbildgebung:	34
2.2.5	Bildverarbeitung	35
2.3	Neurologische Untersuchungen	40
2.4	Therapieschema	40
2.5	Statistische Verfahren	41
3	Ergebnisse	42
3.1	Querschnittsuntersuchung vor Beginn der Therapie	42
3.1.1	Konventionelle Sequenzen	42
3.1.2	Magnetresonanzspektroskopie	44
3.1.3	Magnetisierungstransfer	47
3.2	Verlaufsbeobachtung	51

3.2.1	Konventionelle Sequenzen	51
3.2.2	Magnetresonanztomographie	52
3.2.2.1	Patienten	52
3.2.2.2	Gesunde Probanden:	54
3.2.3	Magnetisierungstransfer:	54
3.2.3.1	Patienten	54
3.2.3.2	Gesunde Probanden	55
3.2.4	Neurologische Tests	57
3.2.5	Korrelationen	58
4	Diskussion	61
4.1	Patientenauswahl und Studienplanung	62
4.2	Kernspintomographische Untersuchungen	63
4.3	Neurologische Untersuchungen	65
4.4	Querschnittsuntersuchung bei Erstiagnose	66
4.5	Längsschnittuntersuchung über mindestens 2 Jahre	69
5	Zusammenfassung	73
6	Literaturverzeichnis	76
7	Verzeichnis der Abkürzungen	83
	Lebenslauf	
	Veröffentlichungen	
	Danksagung	

Widmung

Meinen Eltern in tiefer Dankbarkeit.

5 Zusammenfassung

Detaillierte Kenntnis des individuellen Verlaufs der Krankheit Multiple Sklerose ermöglicht mithilfe der inzwischen verfügbaren Medikamente ein differenziertes therapeutisches Vorgehen und dadurch eine bessere Prognose und Lebensqualität für den Patienten.

Moderne MR-Parameter wie die Magnetresonanztomographie und die Magnetisierungstransferbildgebung können in Kombination mit der klinischen Einschätzung zu dieser fortgeschrittenen Einsicht in die pathologischen Vorgänge der Krankheit verhelfen.

Im ersten Teil der vorgelegten Arbeit wurde versucht an einem heterogenen, unbehandelten Patientenkollektiv bei Erstdiagnose MS nach den Mc Donald-Kriterien anhand der Ergebnisse der Magnetresonanztomographie und der Magnetisierungstransferbildgebung prognostische Parameter über den Krankheitsverlauf zu erarbeiten und Zusammenhänge zwischen klinischer Einschränkung und Bildgebung zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden wie folgt interpretiert:

Die Hypothese einer Schädigung der NAWM bei der MS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose konnte bestätigt werden. Es fand sich gegenüber dem Normalkollektiv eine signifikant erniedrigte MTR ($p < 0,00005$) und eine erniedrigte NAA/Cr Ratio ($p < 0,005$) in der NAWM.

Die gleichzeitige Erniedrigung von dem die neuronale/axonale Integrität reflektierendem NAA und der MTR als Messwert für den Gehalt an Myelin, lässt ein paralleles Vorhandensein mehrerer Schädigungsmechanismen bei der MS vermuten. So erscheint es wahrscheinlich, dass eine Komponente eher auf die Neurone schädigend einwirkt während die andere vor allem die Astrozyten, die das Myelin bilden, betrifft. Eine interessante Fragestellung diesbezüglich wäre die Untersuchung größerer Patientenkollektive, um herauszubekommen, ob bei verschiedenen Verlaufsformen der MS eventuell die eine oder die andere Schädigungsvariante dominiert.

Der vermutete Zusammenhang der Veränderungen innerhalb der NAWM als Ausdruck der diffusen Schädigung mit der kognitiven Dysfunktion war in der Querschnittsuntersuchung nicht nachweisbar.

Die MTR innerhalb der Läsionen war deutlich erniedrigt und reflektiert damit eine ausgeprägte Schädigung der weissen Substanz. Die starke Korrelation ($r = -0,585$, $p < 0,007$) mit dem T1 – Läsionsvolumen lässt auf ausgeprägten axonalen Verlust in diesen Läsionen schließen.

Zwischen dem T1-Läsionsvolumen und dem MSFC konnte eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden ($r = -0,416$, $p < 0,048$), die diesen Zusammenhang unterstützt.

Zwischen den konventionellen MR-Parametern Läsionslast und T2-Läsionsvolumen konnten wir keine Korrelation beobachten. Aufgrund der Zusammensetzung des Kollektivs, in der sich bis auf einen Patienten mit sekundär chronisch progredienter Form und einem mit primär chronisch progredienter Form nur solche mit schubförmig verlaufender MS fanden, konnte das Ziel der Erarbeitung prognostischer Kriterien für unterschiedliche Verlaufsformen nicht erreicht werden.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurde an einem homogenen Patientengut mit schubförmig verlaufender MS unter der Therapie mit Interferon β 1a das Verhalten von MTR und konventionellen MR-Parametern sowie klinischen Parametern über den Zeitraum von mindestens 2 Jahren im monatlichen Intervall untersucht um die Wertigkeit der MTR-Messung als Verlaufsparemeter im Vergleich mit der klinischen Einschätzung zu ermitteln.

Die MTR innerhalb von Läsionen stieg im Beobachtungszeitraum bei allen Patienten an. Diese Steigerung erreichte signifikantes Niveau ($p < 0,001$) im Vergleich zum Ausgangswert. Zwischen der EDSS und der Steigerung der MTR in Läsionen fand sich eine signifikante Korrelation ($r = -0,298$, $p < 0,015$).

Diese Ergebnisse lassen eine Deutung der Reaktion des Patienten auf die antiinflammatorische Wirkung des Interferon β 1a zu und unterstützen die Aussagekraft der MTR in Läsionen als Verlaufsparemeter unter Behandlung.

Die durchschnittliche MTR der gesamten cerebralen NAWM stieg im Beobachtungszeitraum ebenfalls statistisch signifikant an ($p < 0,021$). In Korrelation mit dem, die mnestiche und kognitive Dysfunktion wertenden MSFC ($r = 0,476$, $p < 0,0001$) kann vermutet werden, dass mit der MTR eine Verminderung der Schädigung der Axone und eine mögliche Remyelinisierung in der NAWM nachweisbar wird.

Diese Beobachtung wird unterstützt durch die Erhöhung der NAA/Cr Ratio in der NAWM über den Therapiezeitraum als Ausdruck einer gesteigerten neuronalen/axonalen Integrität. Somit kann der in letzter Zeit beschriebene neuroprotektive Effekt von Interferon β 1a überwacht und quantifiziert werden.

Zusammenfassend belegen die vorgestellten Ergebnisse den Wert von Magnetresonanztomographie und Magnetisierungstransferbildgebung bei der Multiplen Sklerose. Sie scheinen die antiinflammatorische Wirkung des Interferons β 1a bei Patienten mit schubförmig remittierender MS messbar zu machen und die Überwachung einer eventuellen neuroprotektiven Wirkung anhand der Mitbeurteilung der NAWM zu ermöglichen. Somit kann die MTR-Bestimmung und die Magnetresonanztomographie in Kombination mit dem Einsatz aktueller klinischer Bewertungssysteme auch in der Routinekontrolle von Patienten mit Multipler Sklerose als ein aussagekräftiger Parameter angesehen werden.

7 Verzeichnis der Abkürzungen

9HPT: 9 hole peg Test

Cho: Cholin

CR: Creatinin

CSI: Chemical shift imaging

ED: Encephalomyelitis disseminata

EDSS: Expanded Disability Status Scale

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite

MR: Magnetresonanz

MRT: Magnetresonanztomographie

MRS: Magnetresonanzspektroskopie

MS: Multiple Sklerose

MTC: Magnetisierungstransfercontrast

MTR: Magnetisierungstransfer-Ratio

MT: Magnetisierungstransfer

NAA: N-Acetylaspartat

NAWM: Normal appearing white matter

PASAT: Im Paced Auditory Serial Addition Test

PD: Protonendichte

PPM: parts per million

ROI: Region of Interest

TE: Echozeit

TIRM: Turbo Inversion Recovery Magnitude

TR: Repetitionszeit

ZNS: Zentralnervensystem

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Heiner Stiepani, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: >Wertigkeit von Magnetresonanztomographie und Magnetisierungsstransferbildung in Diagnose und Verlaufsbeurteilung der Multiplen Sklerose< 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.“

Berlin, den 20.11.2006

Heiner Stiepani

Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

VERÖFFENTLICHUNGEN

2007

Heiner Stiepani, Alexander Hopt, Michail Plotkin, Harald Bruhn, Zhun Kyung-Hee, Andreas Kupsch, Soren Gartenschlager, Florian Streitparth, Karl Titus Hoffmann
Diffusion Tensor Imaging in Parkinsonism – Analysis of Corticospinal Tracts and Association Bundles in Patients with Essential Tremor Vs Parkinson's Disease by Quantitative Spatially Normalized DTI at 3.0T ISMRM 2007

2006

Streitparth F, Wieners G, Kamena A, Schroder RJ, Stiepani H, Kokocinski T, Rottgen R, Steinhagen-Thiessen E, Lenzen-Grossimlinghaus R, Hidajat N. Diagnostic value of multislice perfusion CT in dementia patients. Radiologe.

Stiepani H, Bellmann-Strobl J, Bohner G, Gartenschläger S, Wandinger KP, Warmuth C, Zipp F, Klingebiel R. Multiple Sklerose: Magnetisierungstransfer-Messungen zeigen Erholung der NAWM unter Therapie mit Interferon beta 1a. Deutscher Röntgenkongress

2005

Israel H., Ostendorf F., Bohner G., Stiepani H., Ploner C.J., Spinal cord atrophy in adrenomyeloneuropathy, Archives of Neurology

Petzold GC, Stiepani H, Klingebiel R, Zschenderlein R., Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of acute disseminated encephalomyelitis. Eur J Neurol.

Bohner G., Forstreuter F., Gallinat J., Witthaus H., Stiepani H., Gudlowski Y., Heinz A., Klingebiel R., Juckel G., Exploring the continuum: 1H-MR spectroscopy in prodromal and first-episode patients with schizophrenia ECR 2005

Bohner G., Stiepani H., Bauknecht H.-C., Klingebiel R.; Assessment of Different Ischemic Compartments Imaging in Patients with Acute Stroke, ECR 2005

2004

Stiepani H., Bellmann-Strobl J., Luenemann J.D., Wandinger K.P., Bohner G., Zipp F., Klingebiel R., Advanced MR-techniques in patients with newly diagnosed multiple sclerosis: image findings correlated with clinical status and immunobiologic activity ESNR 2004

Stiepani H., Bellmann-Strobl J., Bohner G., Wandinger K.P., Zipp F., Klingebiel R; Korrelation fortgeschrittener MR-Techniken (MTR, MRS, DWI) mit immunbiologischer Aktivität und klinischem Status im Frühstadium der Multiplen Sklerose. DRK 2004

Bohner G, Bauknecht H-C, Stiepani H, Klingebiel R. Evaluation of Early Infarct Volume as Assessed by CT Perfusion- and Diffusion-Weighted MR Imaging in Stroke Patients, ASNR, Seattle, 2004

Bohner G., Forstreuter F., Gallinat J., Witthaus H., Stiepani H., Gudlowski Y., Heinz A., Klingebiel R., Juckel G, 1H-MR spectroscopy in prodromal and first-episode patients with schizophrenia Neurology 2004; 46:S139.

Danksagung

Die experimentelle Grundlage der vorliegenden Arbeit wurde zwischen den Jahren 2000 und 2005 in der Abteilung für Neuroradiologie, Institut für Radiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, erarbeitet.

Mein Dank gilt zunächst Herrn PD Dr. med. Randolph Klingebiel für die Überlassung des Dissertationsthemas und seine zahlreichen Diskussionen und Anregungen im Laufe der Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit. Darüber hinaus danke ich Prof. Dr. med. Bernd Hamm für seine weit reichende und anhaltende Unterstützung meiner wissenschaftlichen Laufbahn.

Mein Dank gilt ferner den verschiedenen Kollegen, die an Einzelprojekten der Arbeit mitgewirkt haben. Im Besonderen möchte ich an dieser Stelle Judith Bellmann-Strobl, Carsten Warmuth und Georg Bohner für die gute Zusammenarbeit hervorheben. Den Mitarbeitern des Instituts für Radiologie und des Instituts für Neuroimmunologie danke ich für die stets freundliche Hilfsbereitschaft und kollegiale Zusammenarbeit.

Meiner gesamten Familie danke ich, insbesondere Sabine und Julia Stiepani, Dr. med. Erika Kalischek, Prof. Dr. med. Franz und Ingrid Jesch, Reiner Schmidt und Renate Göppert, Christof Klitz und Alexander von Rosenberg für die großzügige ideelle und finanzielle Unterstützung.

Mein größter Dank und meine größte Anerkennung gelten meiner Lebensgefährtin Annette Schmidt, meinem Sohn Louis Eduard und meinen Eltern Ilse und Gerold Stiepani, ohne deren ermutigende Unterstützung und anhaltendes Vertrauen der lange Weg bis hierhin nicht möglich gewesen wäre.