

Aus dem klinischen Forschungszentrum des Exzellenzclusters NeuroCure der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Detailing intra-lesional venous lumen shrinking in multiple
sclerosis investigated by sFLAIR MRI at 7-T

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Müller

aus Berlin

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt (deutsch)	2
2. Abstract (englisch).....	4
3. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	5
4. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM).....	7
5. Druckexemplar der ausgewählten Publikation	8
6. Lebenslauf.....	14
7. vollständige Publikationsliste	16
8. Danksagung	17

1. Abstrakt (deutsch)

Hintergrund: Bei der durch fokale Demyelinisierungszonen gekennzeichneten Multiplen Sklerose (MS) sind entzündliche vaskuläre Alterationen innerhalb von MS-Läsionen nachweisbar. Entsprechend kann die mit der Läsion assoziierte zentrale Vene betroffen sein. Die Hochfeld- und Ultrahochfeld- Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht die Quantifizierung des Venendurchmessers. Es wurde postuliert, dass letzterer innerhalb von MS-Läsionen sichtbar verkleinert ist und dass diese Größenabnahme Folge einer Verdickung der geschädigten Venenwand und somit möglicherweise Ausdruck einer entzündlichen Aktivität ist. Die Ergebnisse früherer Studien könnten jedoch entscheidend durch technische Limitationen beeinflusst sein.

Methoden: Es wurden die Durchmesser von prä-, post- und intraläsionalen Venenabschnitten der gleichen Vene bei 49 Patienten mit MS oder klinisch isoliertem Syndrom (KIS) mithilfe einer neuartigen, pixel-basierten quantitativen Analyse anhand hochaufgelöster Ultrahochfeld-MRT-Bilder bei einer Magnetfeldstärke von 7-Tesla (7T) bestimmt. Neben gewöhnlichen T2*-gewichteten Bildern verwendeten wir eine neuartige Sequenz ("susceptibility weighted fluid attenuated inversion recovery", sFLAIR), welche flüssigkeitsgesättigte T2-Bilder mit suszeptibilitätsgewichteten Aufnahmen ("susceptibility weighted imaging", SWI) kombiniert und hierdurch den Partialvolumeneffekt durch ein umliegendes Ödem reduziert.

Ergebnisse. Trotz der Analyse von 338 Venenabschnitten konnten wir nur eine als eher physiologisch anzunehmende antidrome Verkleinerung des intraläsionalen Venendurchmessers gegen Flussrichtung, also bezogen auf postläsionale Venenabschnitte (T2*-gewichtete $p=0.036$), feststellen. Weniger als 50% der Läsionen waren durch eine nicht signifikante prä- nach intraläsionale Größenabnahme gekennzeichnet (T2*- gewichtet $p=0.325$; sFLAIR $p=0.258$).

Schlussfolgerung: Eine Verengung intraläsionaler Venen scheint, wenn überhaupt existent, im Gegensatz zu vorherigen Vermutungen bestenfalls nur eine Subgruppe von Läsionen zu betreffen. Anhand eines Vergleiches hochaufgelöster sFLAIR-Bilder mit histopathologischen Aufnahmen sollte im Rahmen zukünftiger Studien die Frage adressiert werden, ob diese Läsionssubgruppe durch eine erhöhte entzündliche Aktivität gekennzeichnet ist.

2. Abstract (englisch)

Background: Perivascular inflammation plays a key role in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS). Hence, inflammatory characteristics like thickened vein walls have been described in MS. Such vessel transformation may cause visual effects on 3 Tesla (T) and 7T magnetic resonance imaging (MRI), most likely a reduction of intravascular lumen. Therefore intra-lesional venous lumen shrinking detectable by MRI was suggested as an in vivo marker of inflammation in multiple sclerosis (MS).

Methods: In our study mean diameters of pre-, post- and intra-lesional venous sections were determined in 49 patients with MS or clinically isolated syndrome (CIS). We used a new developed pixel-wise analysis on susceptibility weighted fluid attenuated inversion recovery (sFLAIR) images and T2* weighted (T2*w) images at 7 T. By applying sFLAIR, a combination of SWI and TIRM sequences, we were able to reduce partial volume effects that might influence visual analysis.

Results: We observed significant post-to-intra-lesional venous lumen shrinking only on T2*w images ($p=0.036$) in an analysis of 338 venous sections in total. Pre-to-intra-lesional venous lumen reduction was only detectable in less than 50% of lesions and failed statistical significance when analysing T2*w ($p=0.325$) and sFLAIR images ($p=0.258$).

Conclusions: Thinning of intra-lesional veins in MS is – if detectable at all - probably less severe than previously reported, and affects only a minority of MS lesions. This raises the question which role perivascular inflammation, associated with reduction of intra-lesional venous diameter, plays in the process of disease pathogenesis and development within this special lesion group, and thus should be investigated by future comparison of high resolution sFLAIR MRI imaging and histopathological studies.

3. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Müller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Detailing intra-lesional venous lumen shrinking in multiple sclerosis investigated by sFLAIR MRI at 7-T“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

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

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation :

Müller K., Kuchling J., Dörr J, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T., Detailing intra-lesional venous lumen shrinking in multiple sclerosis investigated by sFLAIR MRI at 7-T, J Neurol. 2014 Oct., doi: 10.1007/s00415-014-7460-2

Beitrag im Einzelnen:

- Auswertung und Analyse der Datensätze (Detektion von MS-Läsionen, Auswertung mittels visuellem und neu entwickeltem pixel-basierten Verfahren inkl. Vermessung jedes Venenabschnitts prä-, post- und intraläsional, Analyse mittels SPSS), Recherchieren und Schreiben des Artikels, Erstellen der Grafik (Gimp) und Tabelle (Microsoft Excel), Einreichen im Journal of Neurology

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

4. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Summary List
 Journals from: **subject categories CLINICAL NEUROLOGY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)
 Sorted by: **Impact Factor** [SORT](#) [SORTABLE](#)

Journals 21 - 40 (of 194)
[MARK ALL](#) [UNMARKED LIST](#)

Ranking is based on your journal and sort selections.

Rank	Journal	Abbreviated Journal Title (linked to Journal Information)	ISSN	JCR Data (J)					Eigenfactor® Metrics (J)		
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-Life	Eigenfactor® Score	Article Influence® Score
21	JOURNAL OF NEUROLOGY	NEUROPATH APPL NEURO	0308-1946	2747	4.970	4.106	1.271	59	7.7	0.00549	1.344
22	BIPOLAR DISORD	BIPOLAR DISORD	1398-5647	4655	4.888	5.429	1.049	82	5.8	0.01157	1.585
23	MULT SCIEN J	MULT SCIEN J	1352-4855	6904	4.803	4.276	1.004	244	4.8	0.01752	1.117
24	PAIN PHYSICIAN	PAIN PHYSICIAN	1535-3159	2516	4.766	4.303	0.929	126	3.8	0.00720	1.046
25	NEUROSCIENCE BEHAVIORAL	NEUROSCIENCE BEHAVIORAL	1345-9883	3143	4.617	5.159	0.885	111	4.3	0.00866	1.342
26	EPILEPSIA	EPILEPSIA	0013-9589	22112	4.584	4.383	0.974	385	7.6	0.03993	1.238
27	GENE EXPRESS	GENE EXPRESS	1172-7647	3270	4.376	4.563	0.899	89	5.7	0.00745	1.245
28	J NEUROPATH EXP NEUR	J NEUROPATH EXP NEUR	0022-3069	8450	4.372	4.516	0.809	94	9.9	0.01285	1.495
29	BEHAV PATHOL	BEHAV PATHOL	1015-6305	4114	4.354	4.316	1.373	75	6.5	0.01010	1.461
30	J DRAIN	J DRAIN	1526-5900	5676	4.216	5.007	0.872	172	4.9	0.01343	1.605
31	PARKINSONISM RELAT D	PARKINSONISM RELAT D	1331-8020	4324	4.126	3.879	0.805	200	4.2	0.01413	1.132
32	CEPHALALGIA	CEPHALALGIA	0331-1024	8417	4.121	3.822	1.667	108	7.7	0.01185	0.911
33	PROG NEURO PSYCHOPH	PROG NEURO PSYCHOPH	0278-5846	8513	4.025	3.819	1.034	238	5.5	0.01334	0.990
34	J NEUROBIOL	J NEUROBIOL	0897-7151	9645	3.966	4.062	0.786	215	6.6	0.01939	1.155
35	NEUROTHEORETICS	NEUROTHEORETICS	1931-7213	2214	3.883	5.709	1.358	67	4.0	0.00976	1.701
36	EUR J NEURO	EUR J NEURO	1351-5101	7473	3.852	3.765	1.155	219	4.8	0.02123	1.125
37	J NEURO	J NEURO	0344-5954	11074	3.841	3.745	0.812	336	6.4	0.02501	1.130
38	CEREB ALZHEIMER RES	CEREB ALZHEIMER RES	1567-2050	2469	3.796	3.998	0.536	110	4.3	0.00769	1.113
39	J AFFECT DISORDERS	J AFFECT DISORDERS	0165-0327	17471	3.705	4.167	0.581	706	5.9	0.03746	1.115
40	J NEUROLOG DISORD	J NEUROLOG DISORD	1866-1847	427	3.705	3.853	0.194	31	2.9	0.00250	1.375

Navigation: [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) [7](#) [8](#) [9](#) [10](#) [11](#) [12](#) [13](#) [14](#) [15](#) [16](#) [17](#) [18](#) [19](#) [20](#) [21](#) [22](#) [23](#) [24](#) [25](#) [26](#) [27](#) [28](#) [29](#) [30](#) [31](#) [32](#) [33](#) [34](#) [35](#) [36](#) [37](#) [38](#) [39](#) [40](#) [41](#) [42](#) [43](#) [44](#) [45](#) [46](#) [47](#) [48](#) [49](#) [50](#) [51](#) [52](#) [53](#) [54](#) [55](#) [56](#) [57](#) [58](#) [59](#) [60](#) [61](#) [62](#) [63](#) [64](#) [65](#) [66](#) [67](#) [68](#) [69](#) [70](#) [71](#) [72](#) [73](#) [74](#) [75](#) [76](#) [77](#) [78](#) [79](#) [80](#) [81](#) [82](#) [83](#) [84](#) [85](#) [86](#) [87](#) [88](#) [89](#) [90](#) [91](#) [92](#) [93](#) [94](#) [95](#) [96](#) [97](#) [98](#) [99](#) [100](#) [101](#) [102](#) [103](#) [104](#) [105](#) [106](#) [107](#) [108](#) [109](#) [110](#) [111](#) [112](#) [113](#) [114](#) [115](#) [116](#) [117](#) [118](#) [119](#) [120](#) [121](#) [122](#) [123](#) [124](#) [125](#) [126](#) [127](#) [128](#) [129](#) [130](#) [131](#) [132](#) [133](#) [134](#) [135](#) [136](#) [137](#) [138](#) [139](#) [140](#) [141](#) [142](#) [143](#) [144](#) [145](#) [146](#) [147](#) [148](#) [149](#) [150](#) [151](#) [152](#) [153](#) [154](#) [155](#) [156](#) [157](#) [158](#) [159](#) [160](#) [161](#) [162](#) [163](#) [164](#) [165](#) [166](#) [167](#) [168](#) [169](#) [170](#) [171](#) [172](#) [173](#) [174](#) [175](#) [176](#) [177](#) [178](#) [179](#) [180](#) [181](#) [182](#) [183](#) [184](#) [185](#) [186](#) [187](#) [188](#) [189](#) [190](#) [191](#) [192](#) [193](#) [194](#) [195](#) [196](#) [197](#) [198](#) [199](#) [200](#)

Im Fach Clinical Neurology sortiert nach Impact-Factor (Oktober 2014):
 Platz 37/194 (Impact-Factor: 3,841); Eigenfaktor Score: 0,02501

5. Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation

Müller K, Kuchling J, Dörr J, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T.
Detailing intra-lesional venous lumen shrinking in multiple sclerosis investigated by sFLAIR MRI at
7-T, J Neurol. 2014 Oct., doi: 10.1007/s00415-014-7460-2

Seiten 9-13

Müller K., Kuchling J., Dörr J., Harms L., Ruprecht K., Niendorf T., Wuerfel J., Paul F., Sinnecker T., Detailing intra-lesional venous lumen shrinking in multiple sclerosis investigated by sFLAIR MRI at 7-T, J Neurol. 2014 Oct; 261(10):2032-6. doi: 10.1007/s00415-014-7460-2.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-014-7460-2>

6. Lebenslauf

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

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

7. vollständige Publikationsliste

1. Müller K, Kuchling J, Dörr J, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T. Detailing intra-lesional venous lumen shrinking in multiple sclerosis investigated by sFLAIR MRI at 7-T, J Neurol. 2014 Oct; 261(10):2032-6. doi: 10.1007/s00415-014-7460-2.
2. Sinnecker T, Hahndorf S, Müller K, Dusek P, Harms L, Chawla S, Niendorf T, Kister I, Paul F, Ge Y, Wuerfel J. Phase contrast MRI differentiates Neuromyelitis optica from Multiple sclerosis lesions, doi: in preparation.

8. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Freund und Betreuer Tim, der mir stets bei allen Problemen, Fragen und Anmerkungen zur Seite stand, sich nicht davor scheute konstruktive Kritik zu üben und mit viel Verständnis, Geduld und Liebe letztendlich den Weg für diese Arbeit geebnet hat.

Desweiteren danke ich meiner und auch Tims Familie für die uneingeschränkte Unterstützung, sei es finanziell, um neben der Dissertation studieren zu können oder auch nur ein aufmunterndes Wort. Auch meine (Schul-)Freunde (Tine, Antje, Lena, Fabi, Phil) und Kommilitonen (Fridde, Elina, Sarina) möchte ich nicht vergessen, sie haben viel dazu beigetragen, dass ich diese Arbeit beenden konnte.

Ich danke vor allem Herrn Prof. Dr. Friedemann Paul, der mir die Möglichkeit gegeben hat, in einem so spannenden Gebiet der Medizin zu promovieren und meinen Horizont zu erweitern, aber ich danke auch für die freundlichen und konstruktiven Gespräche, die mich stets bestärkt und vorangebracht haben. Außerdem möchte ich Prof. Dr. Jens Würfel für sein Engagement, seine Unterstützung und für die herzliche Integration in die Arbeitsgruppe danken.

Zuletzt danke ich allen Mitarbeitern und Doktoranden des NeuroCure Clinical Research Centers, insbesondere Dr. Jan Dörr, Dr. Klemens Ruprecht, Joseph Kuchling, sowie den Mitarbeitern der Berliner Ultrahigh Field Facility, Prof. Dr. Thoralf Niendorf und Prof. Dr. Lutz Harms, ohne deren unermüdliche Arbeit und konstruktive Vorschläge diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.