

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR RÖNTGENDIAGNOSTIK
PROF. DR. CHRISTIAN STROSCZYNSKI**

**DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**LÄSIONSSUCHE BEI PATIENTEN MIT MULTIPLER SKLEROSE:
SENSITIVITÄT VERSCHIEDENER MRT-SEQUENZTYPEN**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Robin Rupp

2016

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR RÖNTGENDIAGNOSTIK
PROF. DR. CHRISTIAN STROSCZYNSKI**

**DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**LÄSIONSSUCHE BEI PATIENTEN MIT MULTIPLER SKLEROSE:
SENSITIVITÄT VERSCHIEDENER MRT-SEQUENZTYPEN**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Robin Rupp

2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Gerhard Schuierer
2. Berichterstatter: PD Dr. Klemens Angstwurm
Tag der mündlichen Prüfung: 08.04.2016

Inhaltsverzeichnis

A	Abkürzungsverzeichnis	1
B	Ausführung	2
1	Einleitung	2
1.1	Die Multiple Sklerose	2
1.1.1	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese	2
1.1.2	Klinik und Verlaufsformen	3
1.1.3	Diagnostik	4
1.1.4	Therapie	6
1.2	Bedeutung der MRT für die Diagnostik der Multiplen Sklerose	7
2	Zielsetzung	8
3	Patienten und Methoden	9
3.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	9
3.2	Magnetresonanztomographie	10
3.2.1	Funktionsweise	10
3.2.1.1	Aufbau Magnetresonanztomograph	10
3.2.1.2	Physikalische Grundlagen der MRT	12
3.2.1.3	Sequenzparameter	15
3.2.1.4	Ortskodierung, K-Raum und Fourier-Transformation	16
3.2.1.5	SNR und CNR	17
3.2.2	Sequenztypen	17
3.2.2.1	Spinecho-Sequenzen (SE)	17
3.2.2.2	Gradienten-Echo-Sequenzen (GRE)	19
3.2.2.3	Fast-Spinecho-Sequenzen (FSE)	20
3.2.2.4	Inversion-Recovery-Sequenzen (IR)	21
3.2.2.5	3D-Bildgebung und Parallel Akquisitionstechnik	22

3.2.3	Verwendete MRT-Sequenzen.....	23
3.2.3.1	Sequenzparameter	23
3.2.3.2	T ₂ -gewichtete Spinechosequenz (T2).....	24
3.2.3.3	Fluid-attenuated Inversion Recovery-Sequenz (FLAIR)	24
3.2.3.4	Axiale Rekonstruktion aus einem 3D-FLAIR-Datensatz (recFLAIR)	26
3.2.3.5	Axiale Rekonstruktion aus einem 3D-DIR-Datensatz (recDIR)	26
3.2.4	MRT-Auswertung.....	28
3.3	Statistische Auswertung.....	28
3.4	Ethische Belange.....	29
4	Ergebnisse	30
4.1	Anzahl der detektierten Läsionen.....	30
4.2	Deskriptive Statistiken.....	30
4.3	Relative Ab- und Zunahmen im Vergleich der Studiensequenzen.....	31
4.3.1	Vergleich der FLAIR mit der T2.....	32
4.3.2	Vergleich der recFLAIR mit der T2.....	32
4.3.3	Vergleich der T2 mit der recDIR.....	32
4.3.4	Vergleich der FLAIR mit der recFLAIR.....	33
4.3.5	Vergleich der FLAIR mit der recDIR.....	33
4.3.6	Vergleich der recFLAIR mit der recDIR.....	34
5	Diskussion	35
5.1	Vergleichbarkeit von MRT-Sequenzen verschiedener Studien.....	35
5.2	Fluid-attenuated Inversion Recovery-Sequenz (FLAIR)	36
5.3	Axiale Rekonstruktion aus einem 3D-FLAIR-Datensatz (recFLAIR).....	37
5.4	Axiale Rekonstruktion aus einem 3D-DIR-Datensatz (recDIR).....	39
5.5	Limitationen der Studie	40
5.6	Schlussfolgerungen	41
5.7	Ausblick	42
6	Zusammenfassung	43

C	Literaturverzeichnis.....	44
D	Abbildungsverzeichnis	52
E	Tabellenverzeichnis	53
F	Danksagung	54

A ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CIS	Clinically Isolated Syndrome = Klinisch-isoliertes Syndrom
CDMS	Klinisch gesicherte Multiple Sklerose
CNR	Contrast-to-Noise-Ratio = Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis
DIR	Double Inversion Recovery
DIS	Dissemination in Space
DIT	Dissemination in Time
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ETL	Echo Train Length
FLAIR	Fluid-attenuated Inversion Recovery
FOV	Field of View
FSE/TSE	Fast Spin Echo/Turbo Spin Echo
FT	Fourier-Transformation
Gd	Gadolinium
GRE	Gradient-recalled Echo
Hz	Hertz
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
ms	Millisekunden
PD	Protonendichte
PPMS	Primär-progressive Multiple Sklerose
recDIR	Rekonstruktion aus einem 3D-DIR-Datensatz
recFLAIR	Rekonstruktion aus einem 3D-FLAIR-Datensatz
RRMS	Relapsing-remitting (schubförmig-remittierende) Multiple Sklerose
SE	Spin Echo
SNR	Signal-to-Noise-Ratio = Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SPMS	Sekundär-progressive Multiple Sklerose
T	Tesla
T2 TSE	T2-gewichtete Turbo Spin Echo-Sequenz
TE	Time to Echo
TI	Time from Inversion
TR	Time to Repetition
ZNS	Zentrales Nervensystem

B AUSFÜHRUNG

1 Einleitung

1.1 Die Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS), auch Encephalomyelitis disseminata genannt, ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Für die Diagnostik, Verlaufskontrolle sowie das bessere Verständnis dieser Erkrankung hat die Magnetresonanztomografie (MRT) eine große Bedeutung. Vorliegende Arbeit untersucht MRT-Sequenzen, die bei Patienten mit MS angewandt werden. Deshalb sind Kenntnisse über die Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese, Klinik sowie Diagnostik der MS notwendig, die im Folgenden kurz dargelegt werden.

1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

Die MS tritt in jedem Lebensalter auf, am häufigsten manifestiert sich die Erkrankung jedoch im 2. und 3. Lebensjahrzent [1]. Wie bei vielen anderen autoimmunvermittelten Erkrankungen tritt die MS mit einem Verhältnis von fast 2:1 gehäuft bei Frauen auf [2]. Global gesehen zeigt die MS ein ungleichmäßiges Verteilungsmuster: Während die Prävalenz zu den Erdpolen hin ansteigt, ist sie in der Äquatorgegend vergleichsweise niedrig [3]. In Deutschland findet sich eine Prävalenz von circa 1,5 Erkrankten pro 1000 Einwohnern [4,5], woraus sich eine Gesamtzahl von etwa 120.000 Erkrankten ermitteln lässt.

Die genaue Ursache der MS ist unbekannt. Im wissenschaftlichen Diskurs werden genetische sowie Umweltfaktoren aufgeführt, deren Zusammenspiel für die Genese der Erkrankung verantwortlich sein soll. Bereits in den 1970er Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen bestimmten HLA-Antigenen und MS festgestellt [6,7]. Viele weitere Hinweise sprechen für eine, wenn auch recht komplexe, genetische Komponente. So haben beispielsweise nahe Verwandte von MS-Patienten ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko [2]. Untersucht man dizygote Zwillinge, zeigt sich eine Konkordanz von 5 %. Bei monozygoten Zwillingen liegt sie bei 30 %, jedoch nicht bei 100 % [3]. Daher ist neben der Genetik von weiteren auslösenden Faktoren auszugehen. Hierbei werden verschiedenste Trigger wie Infektionen, Impfungen, mangelnde Sonnenexposition, Vitamin D-Mangel, Diät, Luftverschmutzung, Rauchen und bestimmte Toxine diskutiert [3,8]. Im Zusammenhang mit Infektionen wurde die sogenannte Hygienehypothese aufgestellt: Personen, die im Kindes- und Jugendalter von bestimmten Infektionskrankheiten verschont blieben, zeigen eine abnormale immunologische Reaktion, wenn sie als junge Erwachsene infiziert werden [9]. So zeigen Daten, dass eine Infektion mit

1. EINLEITUNG

Ebstein-Bar-Virus (EBV) im jungen Erwachsenenalter das Risiko für MS erhöht [10]. Auch für eine Exposition von Kindern mit Passivrauch konnte ein erhöhtes Krankheitsrisiko nachgewiesen werden [11]. Migrationsstudien sprechen ebenfalls dafür, dass Umwelteinflüsse eine pathogenetische Rolle spielen und sich das Risiko an MS zu erkranken in etwa im Alter der Pubertät determiniert [3].

Im Zentrum der Pathophysiologie der MS liegt die Entstehung eines sklerotischen Plaques, auch Entmarkungsherd genannt. Dieser entsteht durch einen komplexen Prozess bestehend aus Entzündung, De- und Remyelinisierung, dem Untergang von Oligodendrozyten, reaktiver Gliose sowie der Degeneration von Neuronen und Axonen [9]. Die Beziehung der einzelnen Mechanismen zueinander ist Gegenstand der derzeitigen Forschung. Bei Krankheitsbeginn kommt es über die Bluthirnschranke vermutlich zu einer gesteigerten Infiltration von autoreaktiven Lymphozyten ins ZNS, die eine immunologische Reaktion hervorrufen [12]. Dies führt zu demyelinisierten Plaques, die sich um kleine Venen oder Venolen im ZNS bilden [13]. Vor allem aber kommen sie um die Seitenventrikel und das Corpus callosum, im Cortex und der subkortikalen weißen Substanz, in den Sehnerven, im Hirnstamm sowie im Rückenmark vor [9].

1.1.2 Klinik und Verlaufsformen

Bei 70-80 % der betroffenen Patienten verläuft die MS im Anfangsstadium schubförmig-remittierend (relapsing-remitting MS = RRMS), wobei es zwischen den Schüben zu keiner Progression der Erkrankung kommt [14,15]. Ein MS-Schub zeigt sich durch neu aufgetretene, sich verschlechternde oder wiederkehrende typische neurologische Symptome, die mindestens 24 Stunden anhalten und sich in der neurologischen Untersuchung objektivieren lassen [16]. Da die MS multifokal im kompletten ZNS auftreten kann, ist die Bandbreite an möglichen Symptomen sehr groß. Sehstörungen, Dysarthrie, Dysphagie, Gleichgewichtsstörungen und Tremor zählen ebenso dazu wie motorische Störungen, Inkontinenz und erektiler Dysfunktion. Zudem können kognitive Einschränkungen wie Konzentrationsstörungen und Gedächtnisverlust sowie psychiatrische Symptome wie Depressionen und Angststörungen auftreten [9,17]. Von der Art und dem Schweregrad der klinischen Manifestationen eines Schubes lässt sich annähernd auf das Ausmaß und die Lokalisation der ZNS-Läsionen schließen. Nach einem Schub kann es entweder zur vollständigen Rückbildung der Symptomatik kommen oder es bleiben neurologische Defizite bestehen [9]. Grundsätzlich korreliert die Anzahl und der Schweregrad der Schübe mit dem Grad der Behinderung der MS-Patienten [18].

Bei vielen Patienten mit initial schubförmig-remittierendem Verlauf kommt es zu einem Übergang in eine sekundär-progressive MS (SPMS) [1]. 10-15 Jahre nach Erstdiagnose einer RRMS zeigt bereits die Hälfte der Patienten diesen Phänotyp [19]. Hier bleiben progressi-

1. EINLEITUNG

onsfreie Episoden aus und der neurologische Zustand verschlechtert sich stetig, wobei gelegentlich noch Schübe sowie kurze Remissionsphasen auftreten können [14].

Bei circa 15% der Patienten kommt es von Beginn an zu einem progressiven Verlauf (primär-progressiven MS = PPMS) mit zunehmender Verschlechterung des Zustandes [1,14]. Gelegentlich kann es zum Stillstand der Progression oder kurzzeitigen Verbesserungen kommen. Bei gleichzeitigem Auftreten von Schüben liegt eine aktive PPMS vor, die Bezeichnung progressiv-schubförmige MS gilt mittlerweile als veraltet [14,20]. Je älter die Patienten bei Krankheitsbeginn sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit an der primär-progressiven Form der MS zu erkranken [19].

Als weitere Erscheinungsform gilt das klinisch-isolierte Syndrom (Clinically Isolated Syndrome = CIS). Patienten mit CIS zeigen eine beginnende typische MS-Symptomatik, erfüllen jedoch noch nicht die Diagnosekriterien der Erkrankung [20]. CIS ist vor allem bei jungen Erwachsenen häufig die Erstmanifestation einer MS und betrifft vermehrt den Sehnerv, den Hirnstamm, das Kleinhirn und das Rückenmark [21]. Bei 30-70 % dieser Patienten kommt es im weiteren Verlauf zu einem Übergang in eine klinisch gesicherte MS (Clinically Definite MS = CDMS) [22]. Die stärksten Risikofaktoren hierfür sind klinisch stumme Läsionen in der MRT sowie der Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor [21].

Die Bezeichnungen maligne und benigne MS beziehen sich auf die Schwere der Erkrankung relativ zu deren Dauer und können prinzipiell auf jeden MS-Phänotyp angewendet werden. Eine maligne Verlaufsform mit häufigen Schüben und raschem Fortschreiten der Behinderung oder frühzeitigem Tod zeigt sich nur selten. Treten nur wenige Schübe auf und kommt es über einen Zeitraum von mindestens 15 Jahren ab Krankheitsbeginn nur zu minimalen neurologischen Symptomen, wird das Krankheitsbild als benigne MS bezeichnet [14,20].

Prognostisch günstige Faktoren stellen das weibliche Geschlecht, junges Alter bei Erkrankungsbeginn, ein schubförmig-remittierender Verlauf, seltene leichte Schübe mit guter Rückbildungstendenz sowie geringe Aktivität der Erkrankung in der MRT dar [23,24].

Der Grad der Behinderung wird bei MS-Patienten mit dem Expanded Disability Status Scale (EDSS) gemessen, einer Skala, die auf einer standardisierten neurologischen Untersuchung beruht und 8 verschiedene Funktionssysteme in die Bewertung einbezieht. Die Skala reicht von 0 bei unauffälliger neurologischer Untersuchung bis 10 bei Tod durch MS [25].

1.1.3 Diagnostik

Für die Diagnose einer MS wurden verschiedene Kriterien publiziert. Nach den McDonald-Kriterien von 2001 muss für die Diagnosestellung eine Disseminierung in Zeit (Dissemination in Time = DIT) und Ort (Dissemination in Space = DIS) nachgewiesen werden [16]. Dafür kann allein die klinische Präsentation des Patienten ausreichend sein. Zum heutigen Standard gehört jedoch auch ein MRT-Befund. Die McDonald-Kriterien wurden 2005 und 2010

1. EINLEITUNG

aufgrund neuer Erkenntnisse überarbeitet, um eine frühzeitige Diagnosestellung zu erleichtern und deren Sensitivität und Spezifität zu erhöhen [26,27].

Tab. 1.1: McDonald-Kriterien 2010 für die Diagnose von MS

Klinische Präsentation	Zusätzliche Parameter, die für Diagnose benötigt werden
≥ 2 Schübe, ≥ 2 objektivierbare klinisch evidente Läsionen oder 1 objektivierbare klinisch evidente Läsion mit Nachweis eines vorausgehenden Schubes	Keine
≥ 2 Schübe, 1 objektivierbare klinisch evidente Läsion	Nachweis von DIS durch: <ul style="list-style-type: none">• ≥ 1 T2-Läsion(en) in mindestens 2 von 4 MS-typischen Regionen des ZNS (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell, spinal) oder• Abwarten eines weiteren Schubes mit anderer Lokalisation der Läsion
1 Schub, ≥ 2 objektivierbare klinisch evidente Läsionen	Nachweis von DIT durch: <ul style="list-style-type: none">• Gleichzeitigem Nachweis von Gadolinium (Gd) - anreichernden und nicht-anreichernden Läsionen oder• Eine neue T2 und/oder Gd-aufnehmende Läsion(en) im Kontroll-MRT, zeitunabhängig im Vergleich zum Erst-MRT oder• Abwarten eines zweiten Schubes
1 Schub, 1 objektivierbare klinisch evidente Läsion (= CIS)	Nachweis von DIS und DIT: siehe oben
Schleichende neurologische Progression mit Verdacht auf PPMS	Mindestens ein Jahr Krankheitsprogression (retrospektiv oder prospektiv) plus 2 der 3 folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none">1. Nachweis von DIS durch ≥ 1 T2-Läsion(en) in den MS-typischen Regionen des ZNS (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell)2. Nachweis von DIS durch ≥ 2 spinale T2-Läsionen3. Nachweis von oligoklonalen Banden und/oder erhöhter IgG-Synthese im Liquor

In Anlehnung an [27]

Die früheste Diagnosestellung einer RRMS anhand dieser Kriterien gelingt also nach einem einzigen Schub mit einer klinisch manifesten Läsion und der Durchführung einer MRT, die Gadolinium (Gd)-anreichernde und nicht-anreichernde Läsionen zeigt, die im Raum disseminiert sind [1].

Bei Anwendung der McDonald-Kriterien müssen alternative Diagnosen ausgeschlossen werden. Hierbei können zusätzliche Untersuchungen wie Bluttests, Lumbalpunktion und visuell evozierte Potenziale hilfreich sein [1].

1.1.4 Therapie

Bislang existiert keine kurative Therapie der MS. Die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten lassen sich in Schubtherapie, krankheitsmodifizierende Therapie und symptomatische Therapie einteilen.

Akute MS-Schübe können mit intravenösem Methylprednisolon für 3-5 Tage behandelt werden. Bei schweren anhaltenden Schüben kann ein zweiter Zyklus über 5 Tage mit höherer Dosierung durchgeführt werden. Zeigt dieser auch keine Wirkung, so empfiehlt sich eine Plasmapherese [1].

Die krankheitsmodifizierende Therapie kommt bei CIS und RRMS zum Einsatz, gelegentlich auch bei SPMS. Für die PPMS steht bis jetzt kein krankheitsmodifizierendes Medikament zur Verfügung. Die Therapieindikation hängt vor allem von der Klinik, dem Krankheitsstadium und der Krankheitsaktivität ab. Im Allgemeinen sollte mit der Therapie möglichst frühzeitig begonnen werden [28]. Die First-Line-Basistherapie mit den Standardmedikamenten wird unter klinischen und MR-tomografischen Kontrollen des Patienten verabreicht. Verläuft die Krankheit stabil und werden die Medikamente vertragen, wird die Therapie fortgesetzt. Bei Fortbestehen einer klinisch oder radiologisch nachweisbaren Krankheitsaktivität oder bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen kann die Umstellung auf eine Second-Line-Eskalationstherapie in Betracht gezogen werden. Weiterhin kann die Eskalationstherapie bei stark aktiver MS auch als First-Line-Therapie herangezogen werden [1].

An wichtigen Basistherapeutika sind Interferon-β, Glatirameracetat und Teriflunomid zu nennen. Die beiden ersten sind Immunmodulatoren, die seit über 20 Jahren in der MS-Therapie Anwendung finden und die jährliche Schubrate um circa 30 % senken, ohne dabei schwere Nebenwirkungen hervorzurufen [28]. Teriflunomid senkt die jährliche Schubrate um circa 31 % und verringert das Fortschreiten der Behinderung [29]. Die Medikamente zur Eskalationstherapie sind prinzipiell wirksamer, haben jedoch auch stärkere Nebenwirkungen. Eine wichtige Rolle spielen Natalizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, sowie Fingolimod und Mitoxantron, welche zu den Immunsuppressiva gehören [1].

Neuere Medikamente sind Dimethylfumarat und der monoklonale Antikörper Alemtuzumab. Ein Problem der krankheitsmodifizierenden MS-Therapie stellt der Wirkmechanismus aller vorhandenen Medikamente dar, der sich gegen den entzündlichen Krankheitsprozess wendet. Bis jetzt ist kein Medikament vorhanden, das die degenerativen Prozesse entscheidend stoppen kann [1,30].

Der dritte Standpfeiler der MS-Behandlung stellt die symptomatische Therapie dar. Hierbei spielt der Erhalt von Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit eine entscheidende Rolle. Neurologische Defizite wie Schlafstörungen, Depressionen, Spastiken, Blasenstörungen, Schmerzen, Müdigkeit u.a. können medikamentös, mit physikalischer Therapie sowie Ergotherapie behandelt werden [31].

1.2 Bedeutung der MRT für die Diagnostik der Multiplen Sklerose

Die MRT zeigt eine hohe Sensitivität in der Darstellung von MS-Läsionen. Bei Patienten mit CDMS lassen sich mit einer T2-Sequenz in 90-95 % der Fälle Läsionen darstellen [32]. Schon sehr früh wurden mithilfe der MRT MS-Läsionen *in vivo* nachgewiesen und die Überlegenheit gegenüber der CT auf diesem Gebiet festgestellt [33,34]. In den 2001 veröffentlichten McDonald-Kriterien als diagnostische Leitlinie bei Patienten mit Verdacht auf MS spielt die MRT eine zentrale Rolle [16]. Die MRT des ZNS unterstützt die Diagnosefindung entscheidend und kann sogar bestimmte klinische Kriterien ersetzen [27]. Bei Patienten mit CIS gibt eine MRT entscheidende diagnostische Hinweise. Finden sich hier neben den typischen klinischen Symptomen auch ZNS-Läsionen, ist das Risiko einer CDMS hoch [20,35,36]. Die Diagnosefindung wird durch die MRT beschleunigt und daher ein frühzeitiger Start der Therapie gewährleistet. Patienten mit CIS können hiervon profitieren, da bei rechtzeitigem Therapiebeginn die Konversionsraten in eine CDMS absinken [28,37].

Des Weiteren wird die MRT in der Therapieüberwachung und Verlaufskontrolle der MS eingesetzt. Krankheitsaktivität kann auch ohne das neue Auftreten von neurologischen Symptomen vorhanden sein, jedoch in vielen Fällen in der MRT nachgewiesen werden [38,39]. Ebenfalls können prognostische Aussagen getroffen werden. Bestimmte Läsionen korrelieren mit einem höheren EDSS und mit verstärkten kognitiven Einschränkungen [40–42]. Mithilfe der MRT lässt sich auch die Pathophysiologie der MS besser verstehen. So ist es beispielsweise möglich, Makrophageninfiltration und abnormale Eisenablagerungen im Gehirn mithilfe der MRT zu quantifizieren [43].

Mittlerweile bietet die MRT ein sehr breites Spektrum an Untersuchungstechniken. Verfahren wie 3D-Bildgebung, Magnetisierungstransfer, Diffusionsbildgebung und funktionelle sowie perfusionsgewichtete Bildgebung kommen auch in der Erforschung und Behandlung der MS zur Anwendung [43].

Ins Licht der medizinischen Forschung sind in den letzten Jahren auch zunehmend Sequenzen gerückt, die MS-Läsionen speziell im Kortex nachweisen können. Wurden diese Läsionen lange eher vernachlässigt, zeigt sich immer mehr, dass sie einen großen Anteil der Gesamtläsionszahl ausmachen [44,45] und mit einem erhöhten Grad an körperlicher Behinderung und kognitiven Einschränkungen assoziiert sind [46–50]. Sie treten früh im Krankheitsverlauf auf [46,51] und bei einigen Patienten scheinen die pathologischen Prozesse der MS sogar im Kortex ihren Ausgangspunkt zu haben [52,53]. Studien legen nahe, dass die Sensitivität der MS-Diagnosekriterien durch den Einbezug von intrakortikalen Läsionen erhöht werden kann [53,54].

Ohne die Möglichkeiten der MRT wären die Kenntnisse über die Diagnose und Therapie der MS noch nicht auf dem heutigen Stand. Diese Möglichkeiten gilt es weiter auszuschöpfen um somit Schritt für Schritt die Behandlung der MS zu optimieren.

2 Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es, den Nutzen von vier verschiedenen MRT-Sequenzen für die Detektion von MS-typischen Läsionen im Gehirn zu vergleichen. Bei den ersten beiden Studiensequenzen handelt es sich um Standardsequenzen in der MS-Diagnostik, eine T2-gewichtete SE-Sequenz und eine T2-gewichtete FLAIR-Sequenz. Die anderen beiden Studiensequenzen stellen eine axiale Rekonstruktion eines 3D-FLAIR-Datensatzes (recFLAIR) sowie eine axiale Rekonstruktion eines 3D-DIR-Datensatzes (recDIR) dar. Bilder dieser vier Sequenzen von Patienten mit bereits diagnostizierter MS oder dem hochgradigen Verdacht auf MS werden hinsichtlich der Sensitivität des Nachweises von MS-typischen Läsionen im Gehirn verglichen. Als Parameter dient hierfür insbesondere die nachweisbare Anzahl der Läsionen. Dabei wird das Gehirn in verschiedene Areale aufgeteilt und diese einzeln sowie in Summe ausgewertet. Insbesondere wird der mögliche Nutzen des Einsatzes der 3D-DIR-Sequenz in Bezug auf die Darstellbarkeit von MS-Läsionen untersucht.

3 Patienten und Methoden

Nachfolgend wird die Auswahl des Patientenkollektives beschrieben und auf die Spezifikationen der verwendeten MRT-Sequenzen genauer eingegangen.

3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Für vorliegende retrospektive Studie wurden diejenigen Patienten ausgewählt, die sich während des Zeitraumes von 15. November 2012 bis 31. März 2013 am Institut für Neuroradiologie des Bezirksklinikums Regensburg einer kernspintomografischen Untersuchung mit Anwendung der MRT-Sequenzen des Studien-MS-Protokolls unterzogen hatten. Des Weiteren wurden nur Patienten berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens 18 Jahre alt waren. Ein Ausschlusskriterium war eine unzureichende Bildqualität der Untersuchung.

Anhand der klinischen Daten dieser erfassten Patienten wurde schließlich das Vorliegen einer diagnostizierten MS oder der dringende Verdacht auf MS festgestellt. Die Diagnosen wurden von erfahrenen Neurologen des Universitätsklinikums Regensburg erstellt. Schließlich wurden aus schriftlichen und elektronischen Patientenakten retrospektiv Alter, Geschlecht, Datum der MRT-Untersuchung, MS-Verlaufsform sowie der EDSS erhoben. Somit konnten letztlich 28 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, von denen bei 18 eine RRMS (ICD-10: G35-1), bei zwei eine PPMS (ICD-10: G35-2), bei drei eine SPMS (ICD-10: G35-3), bei einem eine nicht näher bezeichnete MS (ICD-10: G35-9) sowie bei vier Patienten der dringende Verdacht auf eine MS vorlag. Drei Patienten mit Neuromyelitis optica (NMO) wurden Aufgrund der zunehmenden Erkenntnis über die Eigenständigkeit dieser Erkrankung nicht in die Studie aufgenommen [55]. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der MRT-Bildgebung 20 Jahre alt, der älteste 73. Der Altersmittelwert betrug 42,07 Jahre, der Median 41,67 Jahre, die Standardabweichung (SA) 13,46 Jahre. 15 Patienten waren männlich, 13 weiblich. Ein EDSS-Wert konnte bei 25 Patienten erfasst werden, wobei der Mittelwert bei 2,36 Punkten, der Median bei 2,00 und die SA bei 1,81 lag. Der maximale Wert betrug 6,5 Punkte, der minimale 0. Tab. 3.1 stellt die genannten Daten in Übersicht dar.

3. PATIENTEN UND METHODEN

Tab. 3.1: Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Einteilung der Patienten nach Krankheitsform					
Patienten mit RRMS	Patienten mit PPMS	Patienten mit SPMS	MS, nicht näher bezeichnet	Dringender V.a. MS	Gesamtanzahl der Patienten
18	2	3	1	4	28
Übersicht Alters- und Geschlechterverteilung					
Mittelwert Alter	Median Alter	Minimum Alter	Maximum Alter	Männliche Patienten	Weibliche Patienten
42,07	41,67	20	73	15	13
Übersicht EDSS-Werte ^a					
Mittelwert	Median	SA	Minimum	Maximum	
2,36	2,00	1,81	0	6,5	

^a Ein EDSS-Wert konnte für 25 von 28 Patienten erfasst werden.

3.2 Magnetresonanztomographie

Die zur Auswertung herangezogenen MRT-Aufnahmen wurden allesamt im Institut für Neuroradiologie des Bezirksklinikums Regensburg erstellt. Verwendet wurde dazu ein Siemens Magnetom Aera mit einer Magnetfeldstärke von 1.5 T und mit Gradientenamplituden von 33 mT/m (Slew Rate: 125 T/m/s) und 45 mT/m (Slew Rate: 200 T/m/s) (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany).

3.2.1 Funktionsweise

Um die Unterschiede der einzelnen in der Studie verwendeten MRT-Sequenzen verstehen zu können, ist es erforderlich, die grundlegende Funktionsweise der MRT zu kennen. Im Folgenden werden die wichtigsten Informationen über den Aufbau eines MRT-Gerätes, über das Prinzip der Magnetresonanz sowie über die Basissequenztypen dargelegt.

3.2.1.1 Aufbau Magnetresonanztomograph

Die Entdeckung der magnetischen Kernresonanz (englisch: Nuclear Magnetic Resonance, NMR) geht in erster Linie zurück auf die Arbeiten von Edward Purcell und Felix Bloch. Sie publizierten ihre Entdeckungen 1946 unabhängig voneinander [56,57], wofür beide 1952 den Nobelpreis in Physik verliehen bekamen.

Das darauf basierende Verfahren der Magnetresonanztomografie (MRT) wird in der Radiologie seit Anfang der 1980er Jahre routinemäßig angewendet und beruht auf einem starken Magnetfeld, das durch einen supraleitenden Magneten entsteht, und Hochfrequenzimpulsen

3. PATIENTEN UND METHODEN

(Radiowellen), mit denen das Zielgewebe angeregt wird. Dies führt zur Entstehung eines Signals, welches durch Rechenvorgänge in ein Bild umgewandelt wird. Im Allgemeinen stellt die MRT im Vergleich zur CT eine zeit- und kostenaufwändigere Untersuchungsmethode dar. Sie zeigt jedoch durch das Fehlen von Röntgenstrahlung und den verbesserten Weichteilkontrast auch deutliche Vorteile.

Prinzipiell ist ein Magnetresonanztomograph aus folgenden Teilen aufgebaut [58]:

1. Ein großer Magnet, welcher ein möglichst gleichmäßiges elektromagnetisches Feld erzeugt.
2. Ein Hochfrequenzsender mit Sende-und Empfangsspulen.
3. Gradientenspulen zur Erzeugung von Magnetfeldgradienten.
4. Ein Computer zur Sequenzimplementierung, Datensammlung, Bildrekonstruktion und Bilddarstellung.

Um die für die MRT-Bildgebung notwendige Magnetresonanz erzeugen zu können, ist ein möglichst stabiles stationäres Magnetfeld B_0 notwendig. Klinisch verwendete MRT-Geräte verfügen gegenwärtig fast alle über einen supraleitenden Elektromagneten mit einer Magnetfeldstärke von meist 0,5 – 3,0 T. Die Supraleitung benötigt eine Kühlung mit flüssigem Helium, um die kritische Temperatur von ~4° K zu erreichen. Für eine optimale Bildakquisition mit geringer Artefaktanfälligkeit ist ein möglichst homogenes Magnetfeld von Vorteil. Um Störeinstrahlungen von außen zu vermeiden, ist der Magnet in einem Faraday'schen Käfig untergebracht [59,60].

Zur Anregung des zu untersuchenden Gewebes und zur Erzeugung eines Signals werden Hochfrequenzimpulse mittels einer Spule ausgesendet. Diese Spule, oder eine oder mehrere weitere Spulen, dienen als Empfänger des induzierten Signals. Je kleiner der Spulendurchmesser ist, umso stärker wird das empfangene Signal und damit das SNR. Jedoch wird mit abnehmendem Durchmesser gleichzeitig die anatomisch abdeckbare Fläche verkleinert. Deshalb werden in der Regel Phased-Array-Spulen verwendet, wozu mehrere kleine Spulen kombiniert werden, um neben einer hohen räumlichen Auflösung eine Bildgebung über eine große Fläche zu erzielen. Für jede zu untersuchende Körperregion gibt es eigens konzipierte Spulen, um die Signalausbeute und das SNR zu erhöhen [59,60].

Die Bilder dieser Studie wurden mit einer sogenannten Kopfspule erzeugt. Sie ermöglicht es, die Empfangsspule möglichst nahe am Kopf des Patienten zu platzieren (siehe Abb. 3.1).

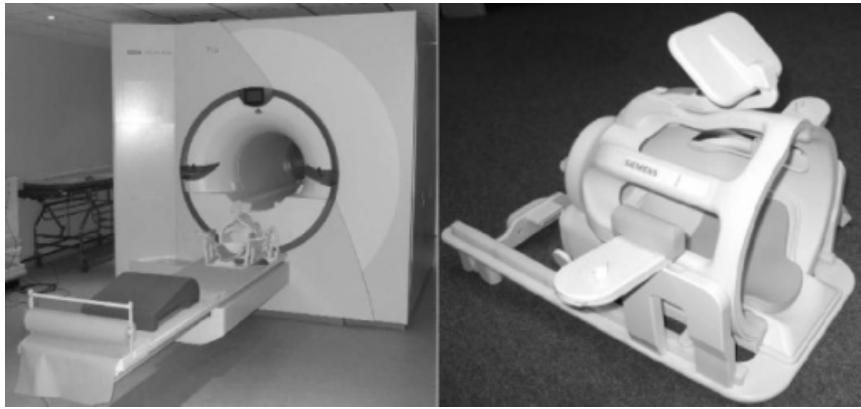


Abb. 3.1: Kopfspule zur MR-Untersuchung des Kopfes
(Quelle: [61])

Für die Schichtauswahl des HF-Impulses und die räumliche Zuordnung der empfangenen Signale werden weitere Spulen benötigt, die an den orthogonalen Achsen in x-, y- und z-Richtung Magnetfeldgradienten anlegen. Sie werden als Gradientenspulen bezeichnet. Im Vergleich zum Hauptmagnetfeld besitzen diese jedoch eine weit geringere Feldstärke und sind nicht statisch, sondern schnell an- und abschaltbar. Für Bildgebungszwecke werden beispielsweise bei axialen Schichten Gradienten in x-Richtung zur Frequenzkodierung, in y-Richtung zur Phasenkodierung sowie in z-Richtung zur Schichtselektion appliziert [58]. Zuletzt ist ein Computersystem für die Schaltung der verschiedenen Spulen, die Sammlung und Weiterverarbeitung der gemessenen Signale und die Bildrekonstruktion und -darstellung notwendig [60].

3.2.1.2 Physikalische Grundlagen der MRT

Die MRT basiert im Wesentlichen auf den physikalischen Eigenschaften der Wasserstoffatome des Körpers, welche ein einziges Proton und ein das Proton umkreisendes Elektron besitzen. Das Proton dreht sich wie ein Kreisel um seine eigene Achse und erzeugt dadurch den sogenannten Spin, welcher eine Grundeigenschaft der Elementarteilchen darstellt. Dies führt zu einem magnetischen Dipolmoment, denn die bewegte elektrische Ladung des Kerns verhält sich wie ein Magnet, der wiederum von elektromagnetischen Wellen und Magnetfeldern beeinflusst wird. Die Atomkerne wirken also wie winzige kleine Stabmagneten. Theoretisch könnten auch andere Elemente für die Erzeugung von MRT-Bildern verwendet werden. Wasserstoffprotonen kommen jedoch im Körper sehr häufig vor und sind zudem äußerst MR-sensitiv, weshalb sie die Grundlage der klinischen MR-Bildgebung darstellen [60].

Die Orientierung der wie kleine Stabmagneten wirkenden Wasserstoffprotonen im Körper ist zufällig – der Körper ist an sich also nicht magnetisch. Durch ein von außen angelegtes starkes Magnetfeld kommt es jedoch zu einer Ausrichtung eines Teils der Protonen. Dabei gibt es für die Protonen die Möglichkeit, sich im parallelen oder im antiparallelen Zustand zum

3. PATIENTEN UND METHODEN

Magnetfeld auszurichten. Die parallele Ausrichtung stellt den energieärmeren Zustand dar, welcher geringfügig häufiger vorzufinden ist als die antiparallele Ausrichtung. Protonen mit entgegengesetzter Ausrichtung heben ihre magnetische Wirkung gegenseitig auf, sodass nur die überschüssigen Protonen im parallelen Zustand zur Erzeugung eines Magnetvektors M_z in Richtung der Hauptmagnetfeldachse beitragen. Dies wird auch als Längsmagnetisierung bezeichnet. Weiterhin lässt sich beobachten, dass die Protonen zusätzlich zur Rotation um die Spin-Achse eine Rotation um die Achse des Hauptmagnetfelds aufweisen, welche als Präzessionsbewegung bezeichnet wird. Die Spin-Achse, also die Achse, um die sich die Protonen selbst drehen und so ihren Spin verursachen, befindet sich dabei immer in einem bestimmten Winkel zur Achse des Hauptmagnetfelds. Sie beschreibt eine Art Kreiselbewegung um die Hauptmagnetfeldachse. Die Frequenz, mit der sich die Protonen um diese Achse drehen, wird als Präzessionsfrequenz oder Larmor-Frequenz w_0 bezeichnet [58,60].

Den Zusammenhang zwischen Stärke des Magnetfelds und Präzessionsfrequenz stellt die Larmor-Gleichung dar:

$$w_0 = \gamma \times B_0$$

B_0 = Stärke des Magnetfelds in Tesla.

γ = gyromagnetisches Verhältnis (substanzspezifisch; beträgt für Protonen 42,58 MHz/T)
(in Anlehnung an: [62])

Die Larmor-Frequenz ist also proportional zur Stärke des Magnetfeldes, weshalb sich bei wachsender Magnetfeldstärke auch die Präzessionsfrequenz vergrößert. Bei 1,5 T beträgt sie für Protonen 63,8 MHz, bei 3 T 127,7 MHz [62].

Die Präzessionsbewegung eines Protons ist in Abb. 3.2 grafisch dargestellt.

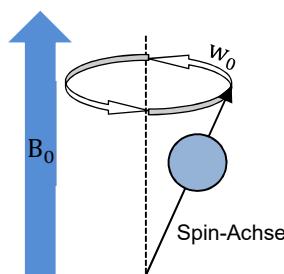


Abb. 3.2: Darstellung der Präzession eines Protons um die Hauptmagnetfeldachse B_0
(in Anlehnung an: [63])

Wird nun ein Hochfrequenzimpuls, der exakt der Larmorfrequenz entspricht, mittels einer Sendespule eingestrahlt, hat dies zwei unterschiedliche Auswirkungen auf die Protonen:

- Es kommt zur Anregung, d.h. parallel ausgerichtete Protonen gelangen in den energetisch höheren antiparallelen Zustand, wodurch die Längsmagnetisierung abnimmt,

die vorher durch das leichte Übergewicht der parallel ausgerichteten Protonen vorhanden war.

- Die Protonen werden synchronisiert, d.h. sie kreiseln alle in derselben Phase um die Hauptmagnetfeldachse, wodurch die sogenannte Quermagnetisierung zustande kommt.

Durch diese zwei Vorgänge entsteht der Gesamt magnetisierungsvektor M_{xy} , der nicht mehr wie M_z in Richtung des Hauptmagnetfeldes zeigt, sondern senkrecht darauf steht [60].

Nun kommt es zur Wiederzunahme der Längsmagnetisierung (T_1 -Relaxation), da die angeregten Protonen wieder in ihren energetisch günstigeren Ausgangszustand zurückfallen, sowie zur Abnahme der Quermagnetisierung (T_2 -Relaxation), weil die Protonen allmählich wieder dephasieren. Diese Prozesse führen schließlich unabhängig voneinander zur Abnahme des Magnetisierungsvektors M_{xy} und zur Wiederzunahme von M_z [60] (siehe Abb. 3.3).

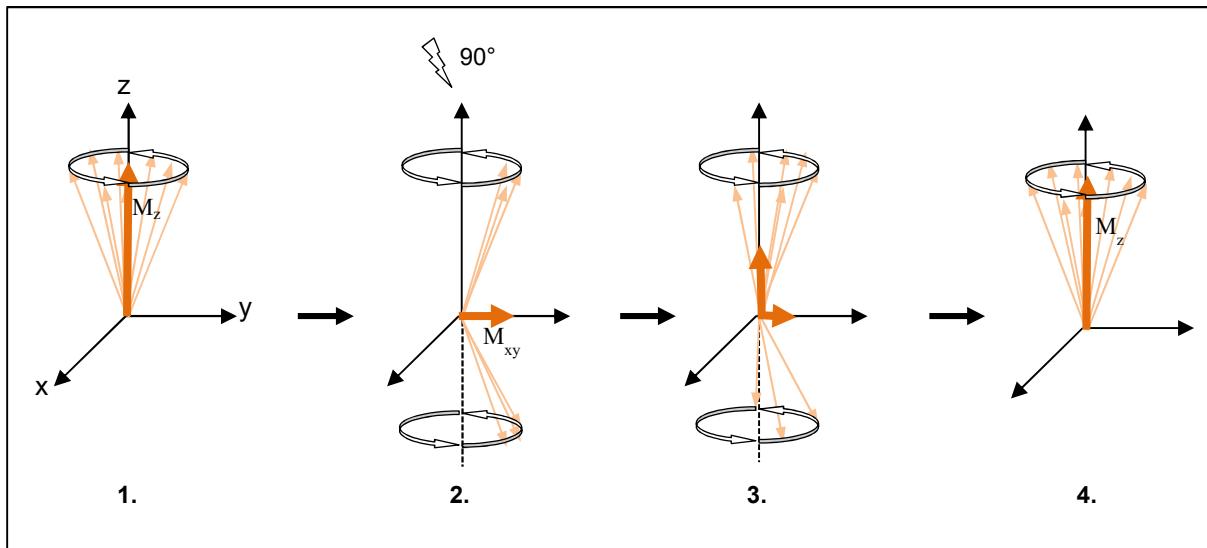


Abb. 3.3: T1- und T2-Relaxation nach Applikation eines HF-Impulses

(1): Ausgangszustand, M_z zeigt in Richtung des Hauptmagnetfeldes (2): Nach Applikation eines 90° -HF-Impulses: M_{xy} steht senkrecht auf Hauptmagnetfeld (3): Rückbildung von M_z durch T_1 - und T_2 - Relaxation (4): Ausgangszustand ist wieder erreicht; (in Anlehnung an: [63])

Die Relaxation wird mit der sogenannten T_1 - bzw. T_2/T_2^* -Zeit (oder schlicht T_1 , T_2 , T_2^*) beschrieben. Die T_1 bezieht sich auf die Längsmagnetisierung und ist definiert durch die Zeit, in der 63% der ursprünglichen Magnetisierung M_z wieder hergestellt ist. Hingegen hängt die T_2/T_2^* mit der Abnahme der Querrelaxation zusammen, wodurch das eigentliche MR-Signal entsteht. Die in Phase befindlichen Protonen beginnen wieder zu dephasieren. Dies geschieht, weil sich die Spins gegenseitig beeinflussen und Energie austauschen, was als T_2 -Relaxation bezeichnet wird. Außerdem kommt es durch Inhomogenitäten des Magnetfeldes zur weiteren Dephasierung. Beide Effekte zusammen ergeben die T_2^* -Relaxation, welche sich durch eine schnellere Dephasierung kennzeichnet als die T_2 -Relaxation. Die T_2^* ist definiert als die Zeit des Zerfalls der Quermagnetisierung bis 37 % des ursprünglichen Aus-

3. PATIENTEN UND METHODEN

gangswerts. Der T_2^* -Effekt kann mittels eines 180° -Rephasierungsimpulses minimiert werden, sodass das gemessene Signal nur mit T_2 zerfällt [59,62].

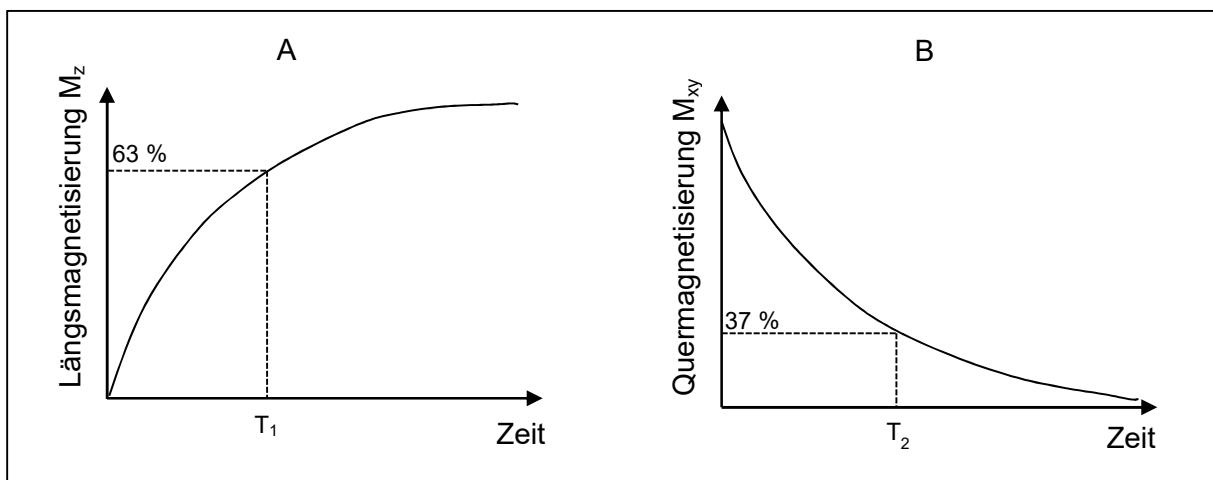


Abb. 3.4: Graphische Darstellung von T_1 und T_2

(A): Zunahme der Längsmagnetisierung durch T_1 -Relaxation und Darstellung von T_1 nach Regeneration von 63 % von M_z (B): Abnahme der Quermagnetisierung durch T_2 -Relaxation und Darstellung von T_2 bei 37 % von M_{xy} ; (in Anlehnung an: [63])

Die Zeiten für T_1 und T_2 sind gewebespezifisch und von verschiedenen Faktoren abhängig, unter anderem der Stärke des Magnetfelds. Die ungefähren Werte der T_1 - und T_2 -Zeiten sind für 1,5 T, wie in vorliegender Studie verwendet, in Tab. 3.2 abgebildet.

Tab. 3.2: T_1 und T_2 für bestimmte Gewebearten bei 1,5 T

Gewebeart	T_1 in ms	T_2 in ms
Wasser	3000	3000
Fett	227	119
Weiße Substanz	560	80
Graue Substanz	1100	90

In Anlehnung an: [62]

3.2.1.3 Sequenzparameter

Die T_1 - und T_2 -Zeit sowie die Protonendichte (PD) unterscheiden sich von Gewebe zu Gewebe teilweise sehr stark. Je nachdem, auf welchen der drei Parameter die Wichtung einer Bildgebung gelegt wird, hat das berechnete Bild einen T_1 -, T_2 - oder protonengewichteten Kontrast.

Hierfür sind die Aufnahmeparameter Repetitionszeit (TR) sowie Echozeit (TE) von großer Bedeutung. Die TR bezeichnet die Zeit zwischen zwei Anregungsimpulsen, die TE die Zeit zwischen Anregungsimpuls und Ausleseintervall. Mit Kenntnis dieser Sequenzparameter lässt sich nun das Prinzip einer T_1 -, T_2 - sowie PD-gewichteten Sequenz erläutern. Bei der T_1 -

3. PATIENTEN UND METHODEN

gewichteten Sequenz wird die TR kurz gewählt, sodass nur das Gewebe erneut angeregt wird, in dem die Protonen bereits nach kurzer Zeit wieder relaxiert sind, wie es z.B. im Fettgewebe der Fall ist. Protonen mit langer T_1 werden also nicht mehr mit angeregt und fallen dadurch aus der Messung heraus. Die TE wird ebenfalls kurz gewählt. Anders verhält es sich bei der T_2 -gewichteten Sequenz. Hier wird die TE lang gewählt, um das Signal erst aufzunehmen, wenn das Gewebe mit kurzer T_2 bereits wieder dephasiert ist und somit nicht mit gemessen wird. Wasser mit einer langen T_2 wird in dieser Sequenz hell dargestellt. Die TR muss ebenfalls lang gewählt werden, da Wasser eine lange T_1 -Zeit besitzt. Wird jedoch eine lange TR sowie eine kurze TE gewählt, so kommen die divergierenden Werte der T_1 - und T_2 -Zeiten unterschiedlicher Gewebearten in der Bildgebung kaum zum Tragen, sondern ihre voneinander verschiedene Protonendichte. Je mehr Protonen in einem Gewebe angeregt werden können, desto größer ist dessen Signal, wodurch es im MRT-Bild hyperintens im Vergleich zum Nachbargewebe mit geringerer Protonendichte dargestellt wird [60].

Durch eine geschickte Wahl der Sequenzparameter ist es dem Untersucher dadurch möglich, verschiedene Gewebearten gegeneinander abzugrenzen.

Eine weitere Einflussnahme auf die Generierung des MRT-Bildes ist durch die mannigfaltigen Sequenztypen gegeben, welche die Art und zeitliche Abfolge der Applikation der HF-Impulse beschreiben. Darauf wird in Kapitel 3.2.2. genauer eingegangen.

3.2.1.4 Ortskodierung, K-Raum und Fourier-Transformation

Um im MRT eine bestimmte Schicht auszuwählen und das empfangene Signal dem entsprechenden Punkt im Bild zuordnen zu können, werden verschiedenartige Magnetfeldgradienten verwendet. Diese Gradienten werden mit Gs (slice), Gf (frequency) und Gp (phase) bezeichnet. Detailliertere Informationen hierzu finden sich unter [64].

Die in der MRT gemessenen Daten können nicht sofort als Bild dargestellt werden, sondern werden im sogenannten K-Raum abgebildet. In diesem zweidimensionalen Datenraum enthält jeder Punkt Informationen über jedes Pixel im endgültigen MRT-Bild. Jede Zeile im K-Raum entspricht einer Messung mit einem unterschiedlichen Phasenkodiergradienten. Je mehr Phasenkodierschritte durchgeführt werden, desto länger dauert die Füllung des K-Raums und damit die Bildakquisition. Mit schnellen Sequenzen ist es möglich, pro Anregung mehr als eine Zeile im K-Raum zu füllen und dadurch die Aufnahmezeiten zu verringern [60]. Um diese abgebildeten Informationen in ein geeignetes Bild umzuwandeln, wird die Fourier-Transformation (FT) angewandt. Diese ist ein mathematischer Algorithmus, mit dessen Hilfe sich aus dem Rohsignal Sinuswellenfunktionen unterschiedlicher Frequenzen, Phasen und Amplituden errechnen lassen. Mithilfe dieser in der 2D-Bildgebung als 2D-FT bezeichneten Frequenzanalyse lässt sich nun das endgültige Bild dekodieren. Für die 3D-Bildgebung, auf die unter Kapitel 3.2.2.5 eingegangen wird, ist eine 3D-FT erforderlich [62,64].

3.2.1.5 SNR und CNR

Ein entscheidender Parameter für die Qualität des MRT-Bildes ist das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (engl.: Signal-to-Noise-Ratio, SNR), welches das Verhältnis zwischen dem MR-Signal aus dem zu untersuchenden Gewebe und dem Bildrauschen darstellt. Dieses entsteht durch Inhomogenität des Magnetfeldes, durch thermisches Rauschen in HF-Spulen und vor allem durch patientenabhängige Faktoren. Um eine gute Bildqualität zu erhalten sollte das SNR so groß wie möglich sein. Allerdings wird dieses von verschiedenen Parametern wie der Schichtdicke, der Bandbreite, der Größe des Field of View (FOV) und der Matrixgröße, der TR und der TE, der Anzahl der Messungen, der Magnetfeldstärke sowie der Qualität und dem Aufbau der Sende- und Empfangsspulen beeinflusst [60,62].

Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (engl.: Contrast-to-Noise-Ratio, CNR) stellt das Verhältnis des Kontrastes zweier angrenzender anatomischer Bereiche zum Bildrauschen dar. Es gibt somit Auskunft über die Möglichkeit, diese Strukturen voneinander abgrenzen zu können [62].

3.2.2 Sequenztypen

Für die Generierung eines MRT-Bildes werden verschiedene HF-Impulse genutzt. Die Reihenfolge und Form dieser Impulse wird als Pulssequenz bezeichnet. Die wichtigsten Sequenztypen werden im Folgenden in Kürze beschrieben.

3.2.2.1 Spinecho-Sequenzen (SE)

Die Spinecho- oder SE-Sequenz ist die Basispulssequenz der MRT und stellt in der Neuroradiologie eine häufig verwendete Pulssequenz dar. Sie startet mit einem schichtselektiven 90°-Impuls, der für die messbare Magnetisierung sorgt, welcher nach kurzer Zeit von einem 180°-Rephasierungsimpuls gefolgt wird. Dieser wird erzeugt, um die statischen Magnetfeldinhomogenitäten zu korrigieren, was letztlich zu einer erhöhten Signalausbeute führt. Daraus resultiert jedoch eine relativ lange Messzeit, was wiederum die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte verstärkt [60].

Die Zeit vom 90°-Impuls bis zur Messung des MRT-Signals stellt die TE dar, die Zeit zwischen zwei 90°-Impulsen die TR. Ein großer Vorteil dieser Sequenz ist die Kontrastwichtung, also die Fähigkeit, durch unterschiedliche TRs und TEs sowohl T₁- und T₂- als auch PD-gewichtete Bilder erzeugen zu können. In Abb. 3.5 ist die Abfolge einer SE-Sequenz mit RF-Impulsen und den jeweiligen Schichtgradienten dargestellt.

3. PATIENTEN UND METHODEN

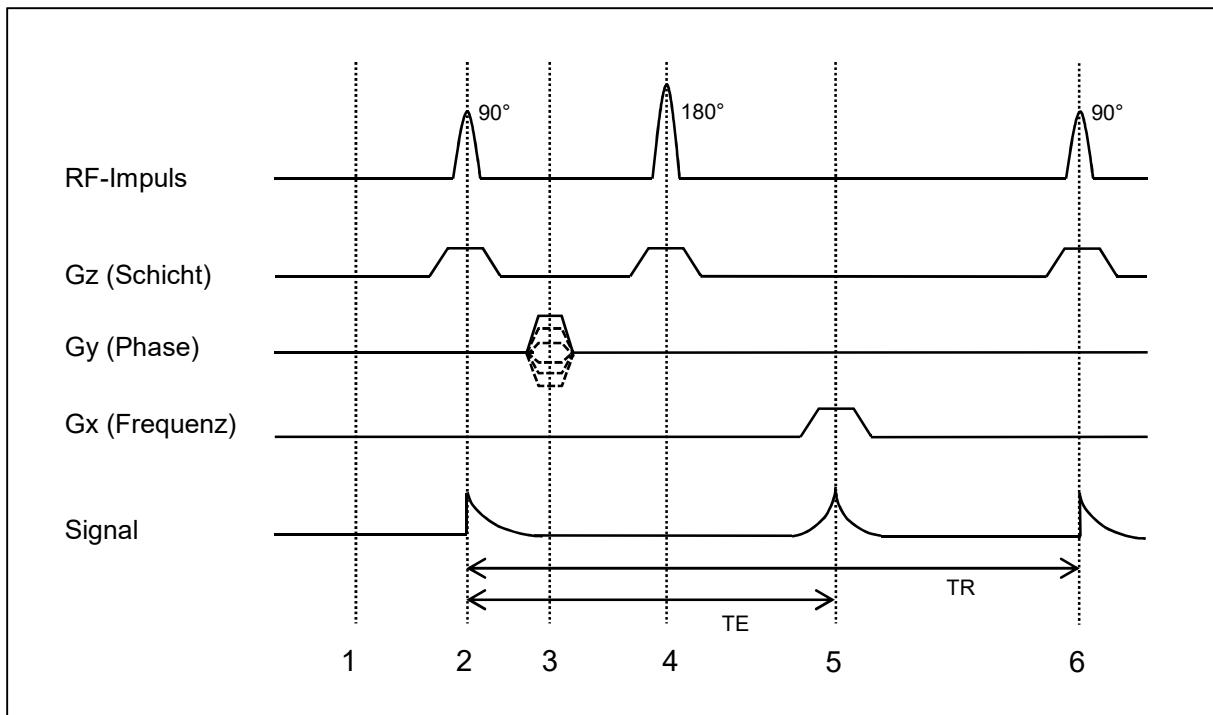


Abb. 3.5: Pulsdiagramm einer SE-Sequenz

(1): Ausgangszustand (2): Anregung durch einen schichtselektiven 90°-Impuls; anschließend Signalzerfall durch Dephasierung der Spins (3): Schaltung des Phasenkodiergradienten (4): Schichtselektiver 180°-Impuls führt zu Rephasierung (5): Nach Echozeit TE sind Spins rephasiert und Signal wird gemessen (6): Erneuter 90°-Impuls nach Repetitionszeit TR; (in Anlehnung an: [60])

Um eine Vorstellung von der jeweiligen Dauer von TE und TR für die unterschiedlich gewichteten Bilder zu bekommen, sind in Tab. 3.3 typische Werte angegeben.

Tab. 3.3: TE und TR für T₁-, T₂- und PD-gewichtete Bildgebung mittels SE-Sequenzen

Kontrastwichtung	TR (in ms)	TE (in ms)
T ₁ -gewichtet	500-700	10-20
T ₂ -gewichtet	2500-3500	80-120
PD-gewichtet	2500-3500	10-20

In Anlehnung an: [65]

Eine Modifikation dieser Sequenz stellt die Multispinechosequenz dar, bei welcher mehr als ein Refokusierungsimpuls eingesetzt wird, um mehrere Echos mit unterschiedlichen TEs zu erhalten. Durch diese Methode lassen sich mit nur einem Messdurchlauf Informationen für Bilder unterschiedlicher Gewichtungen generieren. Die erste TE wird kurz und die zweite lang gewählt. Dadurch erhält man einen PD- sowie einen T2-gewichteten Kontrast. Diese Form der Multispinechosequenz ist in der Praxis weit verbreitet und wird als Dual-Echo-SE-Sequenz bezeichnet [60,62]. Abb. 3.6 stellt diese schematisch dar.

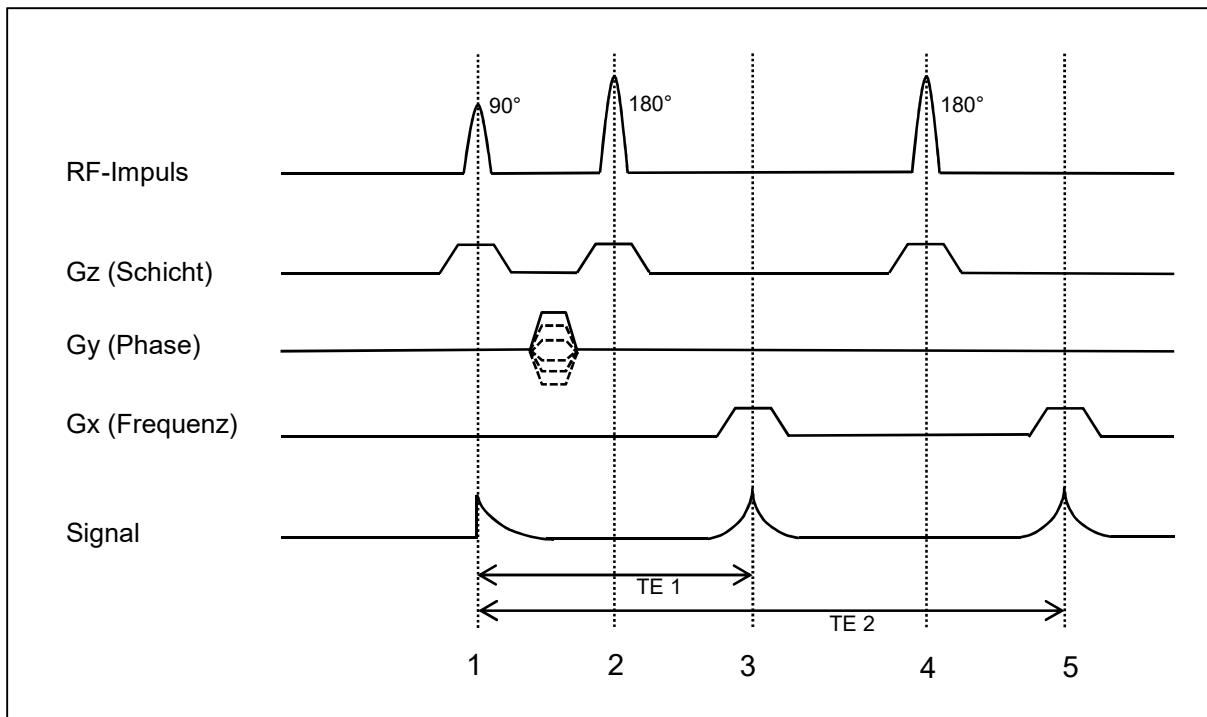


Abb. 3.6: Pulsdiagramm einer Dual-Echo-SE-Pulssequenz

(1): 90°-Anregungsimpuls (2): Erster 180°-Rephasierungsimpuls (3): Messung des ersten Echos nach TE1 (4): Zweiter 180°-Rephasierungsimpuls (5): Messung des zweiten Echos nach TE2; (in Anlehnung an: [60])

3.2.2.2 Gradienten-Echo-Sequenzen (GRE)

Bei den Gradientenecho-Sequenzen (Gradient-recalled Echo) [59] fehlt der 180°-Refokusierungspuls. Stattdessen wird der Frequenzgradient erst negativ, dann positiv geschalten, was zu einer De- und anschließenden Rephasierung der Spins führt. Durch den fehlenden 180°-Impuls kann die TR sehr kurz gehalten werden. Des Weiteren wird der Anregungswinkel α kleiner als 90° gewählt. So kommt es zu einer deutlichen Abnahme der Akquisitionszeiten [59,60].

Die verkürzten Scanzeiten gehen allerdings auf Kosten des SNR und bewirken eine zunehmende Artefaktbildung, was sich wiederum auf die Bildqualität auswirkt [65]. In Abb. 3.7 ist eine GRE-Pulssequenz schematisch dargestellt.

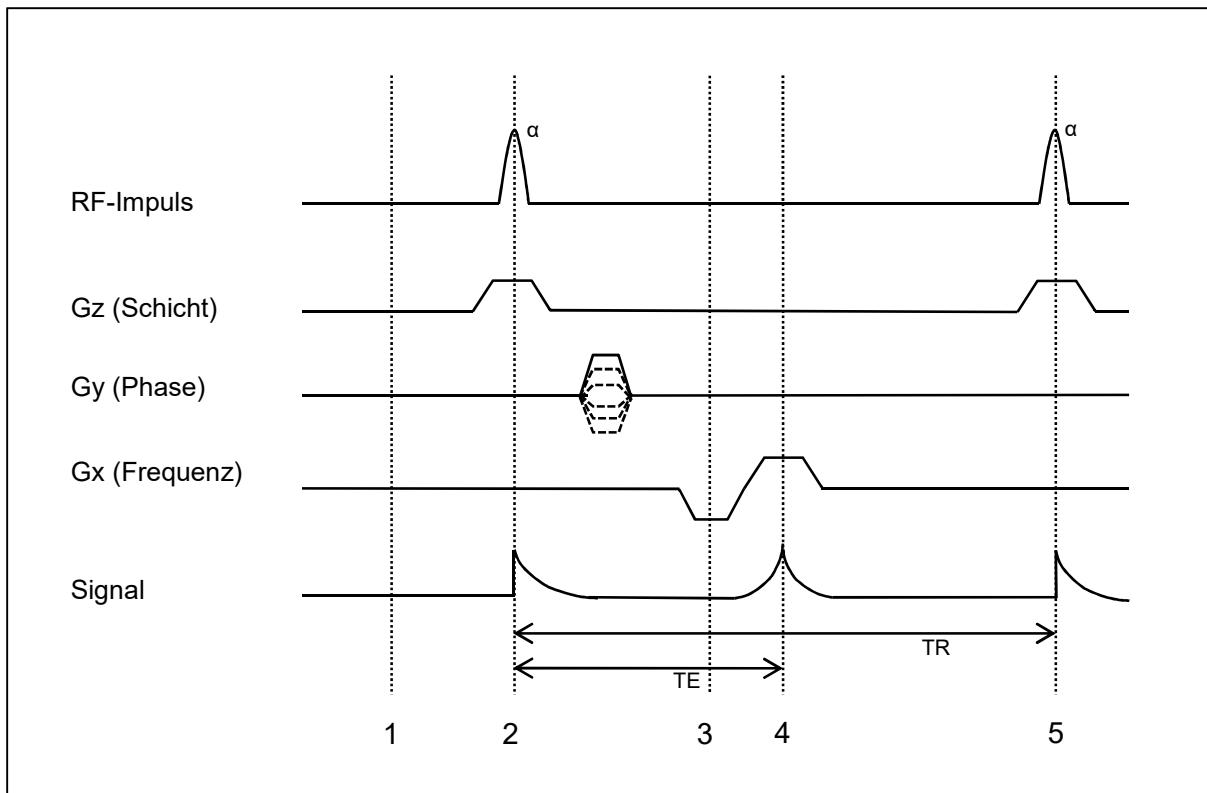


Abb. 3.7: Pulsdiagramm einer GRE-Pulssequenz

(1): Ausgangszustand (2): Anregungsimpuls mit Winkel α (3): Dephasierung der Spins durch negativen Frequenzgradienten (4): Rephasierung der Spins durch positiven Frequenzgradienten, Messung des Echoes nach TE (5): Erneuter Anregungsimpuls nach TR; (in Anlehnung an: [60])

3.2.2.3 Fast-SpinEcho-Sequenzen (FSE)

Bei diesen auch als TSE (Turbo-SpinEcho) oder RARE (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) bezeichneten Sequenzen wird nicht nur ein 180° -Rephasierungsimpuls geschalten, sondern mehrere [66]. Dadurch können innerhalb einer TR-Spanne mehrere Echos aufgenommen werden, was zu einer Verkürzung der Scanzeit führt. Im Gegensatz zu Multispinechosequenzen besitzen die Echos der FSE-Sequenzen durch Einschalten eines variablen Phasenkodiergradienten unterschiedliche Phasenkodierungen und beschleunigen somit den Bildgebungsprozess. Die Anzahl der erworbenen Echos wird mit der Echozuglänge (echo train length = ETL) angegeben, welche proportional zur Verkürzung der Scanzeit ist. Durch die vielen hintereinander applizierten 180° -Impulse werden lange TRs benötigt, weshalb die FSE vor allem bei T_2 -gewichteten Bildern Anwendung findet. Die aufgenommenen Echos besitzen unterschiedlich lange TEs mit unterschiedlicher Wichtung in der Bildgebung. Als effektives Echo wird das zentrale Echo bezeichnet, dessen Echozeit hauptsächlich den Bildkontrast determiniert. Die FSE lässt sich auch mit dem Prinzip der Multispinechosequenzen kombinieren. So können beispielsweise bei einer ETL mit acht Echos die ersten vier für eine PD-Wichtung, die zweiten vier für eine T_2 -Wichtung herangezogen werden [62,67].

Abb. 3.8 stellt ein schematisches Pulsdiagramm einer FSE-Sequenz dar.

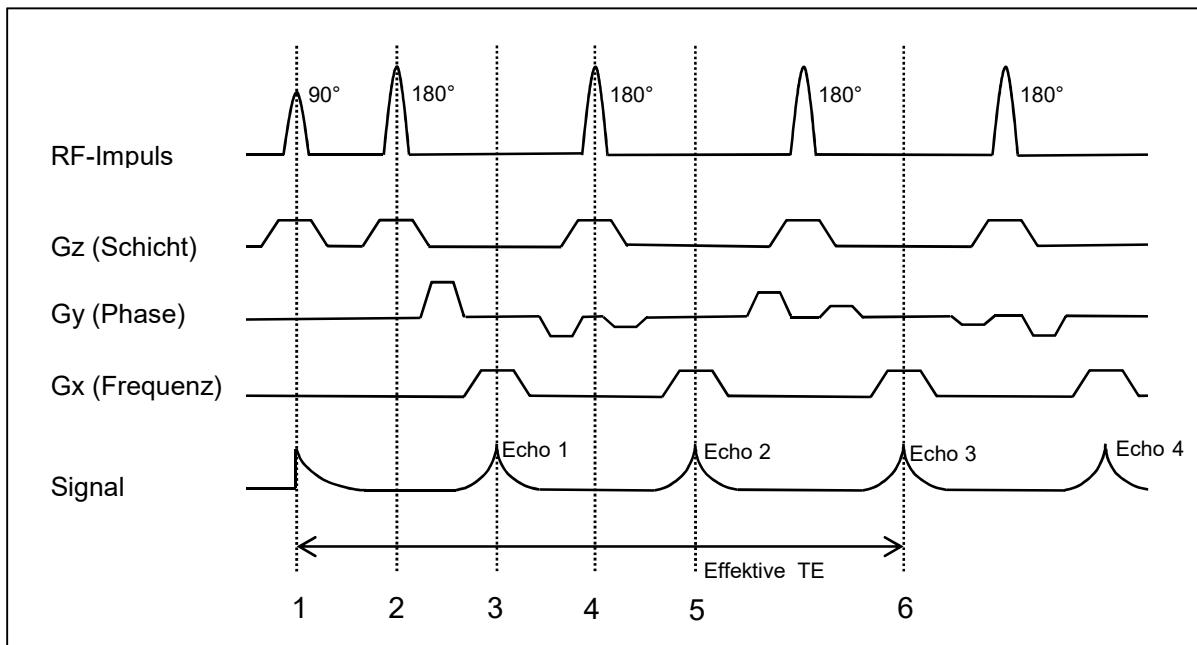


Abb. 3.8: Pulsdiagramm einer FSE-Sequenz

(1): 90°-Anregungsimpuls (2): Erster 180°-Rephasierungsimpuls (3): Auftreten des ersten Echos; (4): Zweiter 180°-Rephasierungsimpuls; (5): Auftreten des zweiten Echos (6): Auftreten des effektiven Echos, das den Kontrast wesentlich mitbestimmt; (in Anlehnung an: [60])

3.2.2.4 Inversion-Recovery-Sequenzen (IR)

Im weitesten Sinne handelt es sich hierbei um eine SE-Sequenz, der noch ein zusätzlicher 180°-Impuls vorgeschaltet wird, was man als Spin-Inversion bezeichnet. Die Zeit zwischen dem ersten 180°-Impuls und dem 90°-Anregungsimpuls wird mit TI angegeben. Während der Dephasierung wird nun der 90°-Anregungsimpuls zu dem Zeitpunkt gewählt, in dem die Protonen des zu unterdrückenden Gewebes keine Längsmagnetisierung aufweisen. Somit hat der Anregungsimpuls keinen Effekt auf dieses Gewebe. Dadurch lassen sich je nach Wahl der TI unterschiedliche Gewebearten unterdrücken. Hier sind die STIR (Short tau Inversion Recovery) zu nennen, die ein fettunterdrücktes Bild generiert, sowie die FLAIR (Fluid-attenuated Inversion Recovery), welche ein wasserunterdrücktes Bild produziert [60,62].

Auf die in vorliegender Studie verwendete FLAIR wird unter Kapitel 3.2.3.3 detaillierter eingegangen. Auch die Double-Inversion-Recovery-Sequenz (DIR) ist eine IR-Sequenz, bei der durch zwei vorgeschaltete 180°-Inversionsimpulse gleich zwei Gewebearten unterdrückt werden können (vgl. Kapitel 3.2.3.5). Abb. 3.9 zeigt die schematische Darstellung einer IR-Sequenz.

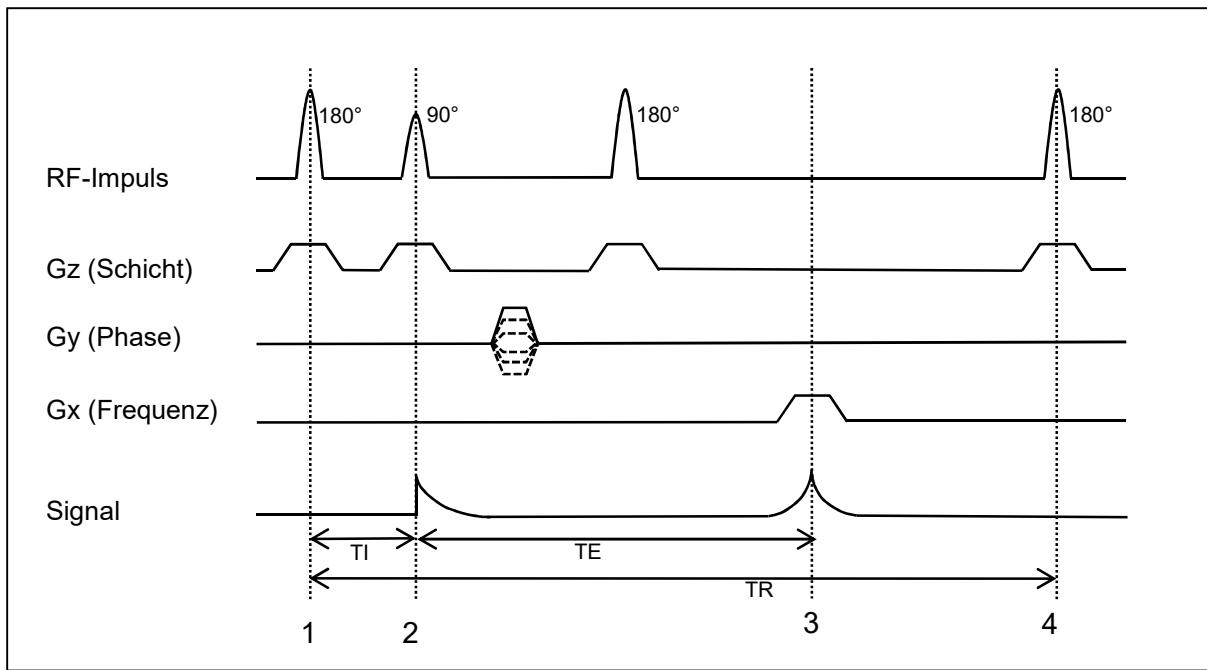


Abb. 3.9: Pulsdiagramm einer IR-Pulssequenz

(1): Vorschaltung eines 180°-Inversionspulses zur Unterdrückung von Gewebesignal (2): Schaltung eines schichtselektiven 90°-Anregungsimpulses nach TI (3): Messung des Signals nach TE (4): Wiederholung der Impulsabfolge nach TR; (in Anlehnung an: [64])

Ebenso wie bei den SE-Sequenzen gibt es auch bei den IR-Sequenzen die Möglichkeit, durch Echozüge nach dem Anregungsimpuls mehrere Echos pro TR zu messen und somit die Aufnahmezeiten zu verkürzen [60].

3.2.2.5 3D-Bildgebung und Parallele Akquisitionstechnik

Die 3D-Bildgebung unterscheidet sich von der 2D-Bildgebung darin, dass nicht nur einzelne Schichten in einer Ebene erzeugt werden, sondern ein vollständiger isotroper 3D-Datensatz, aus dem sich anschließend Bilder in jeder beliebigen Schicht berechnen lassen. Hierzu wird nicht nur eine Schicht, sondern ein aus einer Reihe von Schichten bestehendes Volumen (auch *slab* genannt) angeregt. Um nun die Ortsinformationen der gemessenen Signale in allen Ebenen zu erhalten, findet jeweils eine Phasenkodierung in y- und z-Richtung und eine Frequenzkodierung in x-Richtung statt. Die erhaltenen Daten füllen einen dreidimensionalen K-Raum, der mit einer 3D-Fouriertransformation (3D-FT) rekonstruiert wird. Da die Phasenkodierung in zwei Ebenen erfolgt, ist die Aufnahmezeit im Vergleich zu 2D-Sequenzen stark verlängert. Deshalb kommen in der 3D-Bildgebung GRE-Sequenzen aufgrund ihrer kurzen minimalen TR zum Einsatz, was eine Aufnahmezeit von einigen Minuten ermöglicht. Ebenso ist aber die Verwendung von FSE-Sequenzen mit großer ETL möglich [64,68].

Die Vorteile der 3D-Sequenzen liegen in den sehr dünnen Schichten mit einem relativ hohen SNR sowie der Möglichkeit, nach Ende der Messung jede beliebige Ebene rechnerisch re-

konstruieren zu können, wodurch sich beispielsweise bestimmte Pathologien gezielt darstellen lassen [69].

Aufgrund der langen Aufnahmezeiten kommt in der 3D-Bildgebung oft die Parallelle Bildgebungstechnik (Parallele Akquisitionstechnik = PAT) zum Einsatz. Hierbei werden die Phasenkodierschritte reduziert und der K-Raum nur partiell mit Informationen gefüllt. Die fehlenden Daten werden anschließend rekonstruiert, was zu einer Verkürzung der Aufnahmezeit führt. Dafür werden sogenannte Array-Spulen benötigt, welche mehrere unabhängige Spulenelemente besitzen und so ein deutlicheres Signal erfassen können. Nun lassen sich mathematisch die fehlenden Informationen berechnen. Dies kann entweder bildbasiert, z.B. mithilfe der Bildgebungstechnik SENSE (Sensitivity Encoding) oder K-Raum-basiert mithilfe von GRAPPA (Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition) oder SMASH (Simultaneous Acquisition of Spatial Harmonics) geschehen [64,70].

3.2.3 Verwendete MRT-Sequenzen

3.2.3.1 Sequenzparameter

In vorliegender Studie wurden Bilder von folgenden vier MRT-Sequenzen miteinander verglichen:

- axiale T₂-gewichtete FSE-Sequenz (T2)
- axiale FLAIR-Sequenz (FLAIR)
- axiale Rekonstruktion aus einem 3D-FLAIR-Datensatz (recFLAIR)
- axiale Rekonstruktion aus einem 3D-DIR-Datensatz (recDIR)

Die T2 und FLAIR wurden direkt mit 45 Schichten als zweidimensionale Sequenzen mit einer Schichtdicke von 3 mm aufgenommen. Für die 3D-FLAIR sowie die 3D-DIR wurde jeweils ein digitaler 3D-Datensatz akquiriert. Anschließend wurden aus diesen Datensätzen per Computer Bilder in axialer Ebene mit einer Schichtdicke von 3 mm über 45 Schichten rekonstruiert. Hierbei wurde dieselbe Schichtorientierung gewählt wie bei der T2 und FLAIR. Die gleiche Schichtdicke und Orientierung aller Studiensequenzen wurde verwendet, um allein den Einfluss von Sequenztyp und Bildkontrast auf die Sensitivität der Läsionsdetektion beurteilen zu können. Diese rekonstruierten Sequenzen werden im Folgenden als recFLAIR und recDIR bezeichnet. Die detaillierten Sequenzparameter sind in Tab. 3.4 aufgeführt.

3. PATIENTEN UND METHODEN

Tab. 3.4: MRT-Sequenzparameter

	T2	FLAIR	recFLAIR	recDIR
TR (ms)	5180	9830	5000	7500
TE (ms)	96	110	333	309
TI (ms)	-	2590	1800	3000/450 ^a
Schichtzahl	45	45	45	45
Schichtdicke (mm)	3	3	3	3
Matrixgröße (y/x)	192/256	384/512	256/256	192/192
FOV (y/x)	172/230	172/230	260/260	260/260
Flächenauflösung (mm/mm)	0,90/0,90	0,45/0,45	1,02/1,02	1,35/1,35
Akquisitionsart	2D	2D	3D	3D
Akquisitionszeit (min:sec)	04:13	03:16	05:45	06:37
ETL	10	21	214	224

^a Die lange TI1 ist die Zeit zwischen dem ersten und dem zweiten 180°-Inversionspuls, die kurze TI2 ist die Zeit zwischen dem zweiten 180°-Inversionspuls und dem 90°-Anregungspuls.

3.2.3.2 T₂-gewichtete Spinechosequenz (T2)

Die T2-Sequenz ist in der MS-Läsionssuche eine Standardsequenz. In MS-Protokollen, die Empfehlungen zur Akquisition von MRT-Sequenzen bei Patienten mit Verdacht auf MS oder zur Verlaufskontrolle geben, gehört sie zum festen Inventar [71–73]. Auch in den kürzlich veröffentlichten Empfehlungen der MAGNIMS-Gruppe (Magnetic Resonance Imaging in MS), einem Zusammenschluss europäischer Wissenschaftler mit besonderem Interesse an der Erforschung von MS mittels MRT, gehört sie in axialer Ebene neben weiteren Sequenzen bei Diagnose als auch Follow-up zum Standard [74]. Wurden früher noch konventionelle SE-Sequenzen verwendet, setzten sich bald FSE-Sequenzen aufgrund kürzerer Akquisitonszeiten durch [75–77]. Die T2-Sequenz ist relativ einfach zu implementieren und als Standardsequenz überall verfügbar. In vorliegender Studie gelten die Ergebnisse der T2-Sequenz als gewisse Referenzwerte im Vergleich mit den weiteren Studiensequenzen.

Die in dieser Studie verwendeten T₂-gewichteten Bilder wurden mit einer FSE-Sequenz mit Multispinecho generiert. Die dadurch ebenfalls erhaltenen PD-gewichteten Bilder wurden jedoch nicht für die Studie verwendet. Die TR betrug 5180 ms und die TE 96 ms. Weitere Sequenzparameter sind in Tab. 3.4 aufgeführt.

3.2.3.3 Fluid-attenuated Inversion Recovery-Sequenz (FLAIR)

Die FLAIR-Sequenz (auch Dark-Fluid-Bildgebung genannt) stellt eine Inversion Recovery-Sequenz dar deren Ziel es ist, einen T₂-Kontrast mit unterdrücktem Liquorsignal zu erlangen. Dadurch lassen sich vor allem Läsionen an den Grenzen zwischen Liquor und Hirngewebe besser beurteilen, was in der herkömmlichen T2 durch das helle Liquorsignal oft einge-

3. PATIENTEN UND METHODEN

schränkt ist. Besonders periventrikuläre Läsionen, wie MS-Plaques, sowie Läsionen in den Sulci, wie Infarkte, sind dadurch besser darstellbar [65].

Die FLAIR wurde erstmals Anfang der 1990er Jahre von Hajnal et al. vorgestellt [78,79] und ist in der Neuroradiologie mittlerweile eine Standardsequenz. Auch an Patienten mit MS wurden schon frühzeitig ihre Vorteile erkannt [80,81]. Der Nachteil der langen Akquisitionszeit gegenüber den damals verwendeten Standardsequenzen konnte durch den Einsatz der fast-FLAIR-Technik ausgeglichen werden [82,83].

Um das Liquorsignal zu unterdrücken, wird am Sequenzbeginn ein 180° -Inversionsimpuls appliziert, der zur Spinumkehr führt. Da Liquor eine relativ lange T_1 im Vergleich zu weißer und grauer Substanz aufweist, beträgt die Längsmagnetisierung von Liquor null, wenn graue und weiße Substanz schon wieder fast vollständig dephasiert sind. Wird zu diesem Zeitpunkt eine gewöhnliche SE-Sequenz geschalten, regt deren 90° -Impuls die im Nulldurchgang befindlichen Protonen des Liquors nicht an. Somit wird im Liquor kein Signal erzeugt und nur das Signal von weißer und grauer Substanz gemessen [64]. Zur Veranschaulichung dieses Prinzips ist in Abb. 3.10 die Längs- und Quermagnetisierung für Liquor, weiße und graue Substanz nach Inversions- und Anregungsimpulsen dargestellt.

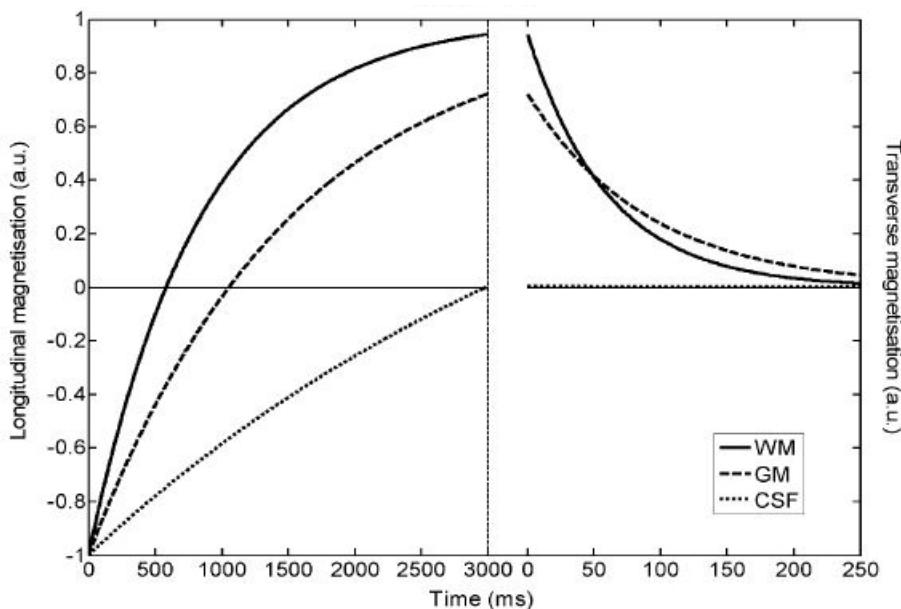


Abb. 3.10: Aufzeichnung der Längs- und Quermagnetisierung einer IR-Sequenz

Weisse Substanz (durchgezogene Kurve), graue Substanz (gestrichelte Linie) und Liquor (gepunktete Linie) bei 3 T; die erste Bildhälfte stellt die Zunahme der Längsmagnetisierung nach dem 180° -Inversionspuls dar, die zweite Bildhälfte den Verlust der Quermagnetisierung nach dem 90° -Anregungsimpuls; (Quelle: [84])

Aufgrund der langen T_1 des Liquors werden für die FLAIR entsprechend lange TRs benötigt. Um in der Bildgebung nun den gewünschten T_2 -Kontrast zu erreichen, muss die TR und TE ebenso relativ lange gewählt werden. Für die Bildakquisition in vorliegender Studie wurde

3. PATIENTEN UND METHODEN

eine TR von 9830 ms, eine TE von 110 ms sowie eine TI von 2590 ms verwendet (vergleiche Tab. 3.4).

3.2.3.4 Axiale Rekonstruktion aus einem 3D-FLAIR-Datensatz (recFLAIR)

Die Bilder der dritten Studiensequenz wurden aus einem digitalen 3D-Datensatz rekonstruiert. Wie die 2D-FLAIR besitzt die 3D-FLAIR-Sequenz auch einen T2-Kontrast. Sie unterscheidet sich von der 2D-Bildgebung jedoch darin, dass nicht nur einzelne Schichten in einer Ebene erzeugt werden, sondern ein vollständiger 3D-Datensatz. Aus diesem lassen sich anschließend Bilder in gewünschter Ebene rekonstruieren.

Die verwendete 3D-FLAIR-Sequenz basiert auf einer FSE-Sequenz mit vorgeschaltetem Inversionsimpuls. Die TR betrug 5000 ms, die TE 333 ms und die TI 1800 ms. Weitere Sequenzdaten sind in Tab. 3.4 zusammengefasst.

3.2.3.5 Axiale Rekonstruktion aus einem 3D-DIR-Datensatz (recDIR)

Mit der Double Inversion Recovery-Sequenz können statt nur einem gleich zwei verschiedenen Gewebearten unterdrückt werden [85]. Sie besteht aus zwei Inversionsimpulsen, die einer konventionellen SE-Sequenz vorangehen. Nach dem ersten Inversionsimpuls kommt es zu einer fast vollständigen Erholung der Längsmagnetisierung von weißer und grauer Substanz. Während die T_1 -Relaxation des Liquors noch voranschreitet, wird der zweite Inversionspuls geschaltet. Der 90°-Anregungsimpuls wird nun genau zum Zeitpunkt des Null-durchgangs des Liquors und der weißen Substanz gewählt. So wird das Signal dieser beiden Gewebearten unterdrückt, die graue Substanz jedoch angeregt. Die Zeit vom ersten bis zum zweiten 180°-Inversionspuls wird als TI1 bezeichnet. TI2 stellt die Zeit vom zweiten Inversionsimpuls bis zum 90°-Anregungsimpuls dar [86]. Für diese Technik sind unterschiedliche T_1 -Zeiten der jeweiligen Gewebe obligat. Zum besseren Verständnis ist das Prinzip in Abb. 3.11 dargestellt.

Ebenso wie die recFLAIR wurde auch die recDIR aus einem digitalen 3D-Datensatz rekonstruiert. Für diese Studie wurde eine DIR mit einer TR von 7500 ms, einer TE von 309 ms, einer TI1 von 3000 ms und einer TI2 von 450 ms implementiert. Eine Übersicht über weitere Sequenzparameter liefert Tab. 3.4.

In Abb. 3.12 sind Bilder der vier Studiensequenzen zum Vergleich gegenübergestellt.

3. PATIENTEN UND METHODEN

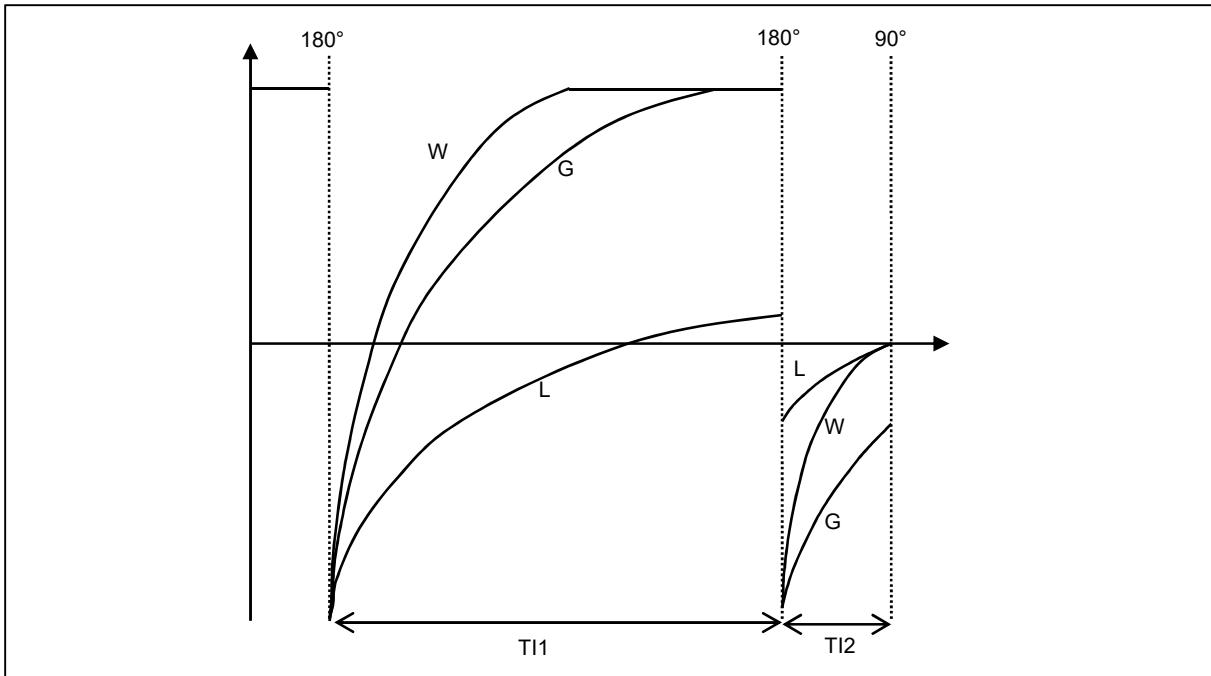


Abb. 3.11: Darstellung der Zunahme der Längsmagnetisierung während der TI-Intervalle für weiße Substanz (W), graue Substanz (G) und Liquor (L)

Die Längsmagnetisierung ist in der y-Achse dargestellt; ebenso ist der Zeitpunkt der Impulsapplikation der 180°-Inversionsimpulse und des 90°-Anregungsimpulses ersichtlich; auf der x-Achse ist TI_1 und TI_2 grafisch dargestellt; (in Anlehnung an: [86])

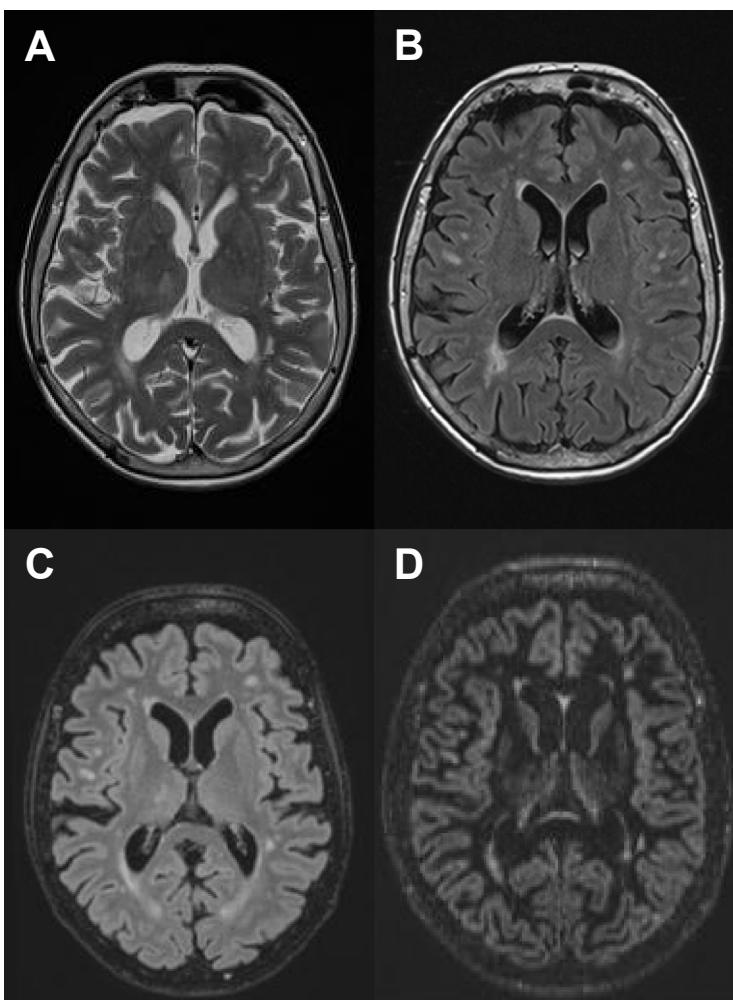


Abb. 3.12: Die vier Studiensequenzen im Überblick

- (A): T2-Sequenz mit heller Darstellung des Liquor
- (B): FLAIR-Sequenz mit Signalunterdrückung des Liquor
- (C): rekonstruierte 3D-FLAIR-Sequenz mit Signalunterdrückung des Liquor
- (D): rekonstruierte 3D-DIR-Sequenz mit Signalunterdrückung des Liquors sowie der weißen Substanz

3.2.4 MRT-Auswertung

Die Auswertung erfolgte durch einen geschulten und erfahrenen Neuroradiologen des Universitätsklinikums Regensburg. Die MRT-Bilder wurden randomisiert und pseudonymisiert in mehreren Sitzungen betrachtet, wobei die Dauer der Sitzungen zwischen 1 und 2,5 Stunden lag. Als Software zur Bildbewertung wurde Inovision professional, Version 5.2.2 (Nexus/Inovit radiology solutions) verwendet. Dabei wurden in getrennten Sitzungen zuerst von allen Patienten die Aufnahmen der FLAIR-Sequenz betrachtet, gefolgt von den T2-Aufnahmen, den recFLAIR-Aufnahmen sowie den recDIR-Aufnahmen. Die Auswertung erfolgte nach Hemisphären getrennt. Gezählt wurden alle sicher zuzuordnenden und einzeln abgrenzbaren zerebralen MS-Läsionen, wobei Läsionen kaudal der Medulla oblongata nicht mit gewertet wurden.

Die detektierten Läsionen wurden unterschieden in supra- und infratentoriell und jeweils einer der folgenden sechs Hirnregionen zugeteilt:

- Supratentorielle Läsionen
 1. Periventrikuläre Läsionen
 2. Marklagerläsionen
 3. Subkortikale Läsionen
 4. Kortikale Läsionen
- Infratentorielle Läsionen
 5. Kleinhirnläsionen
 6. Hirnstammläsionen

Für die Zuordnung der Hirnregionen wurden folgende Definitionen gewählt: periventrikuläre Läsionen haben eindeutig Kontakt zu den Seitenventrikeln oder dem dritten Ventrikel, auch wenn diese sich durch das Marklager bis in den Kortex fortziehen. Läsionen des Marklagers haben keinen Kontakt zu Ventrikeln und zum Kortex. Als subkortikal gelten Läsionen, die in der weißen Substanz beginnen und sich bis zum Rand des Kortex (von anderen Autoren als juxtakortikal bezeichnet) oder in den Kortex hinein fortsetzen. Kortikale Läsionen sind definiert als rein im Kortex befindlich. Bei den infratentoriellen Läsionen werden Läsionen im Mesencephalon, in der Pons sowie der Medulla oblongata als Hirnstammläsionen gewertet und solche im Cerebellum als Kleinhirnläsionen, wobei Läsionen in den Kleinhirnschenkeln zum Hirnstamm gezählt wurden.

3.3 Statistische Auswertung

Für die statistischen Auswertungen wurde das Programm SPSS 20.0 (SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA) verwendet. Für die vier Studiensequenzen wurden die Werte der detektierten

3. PATIENTEN UND METHODEN

Läsionen in Summe sowie für jede der sechs Hirnregionen ermittelt und ihre prozentualen Unterschiede berechnet. Die Prozentwerte wurden auf ganze Zahlen gerundet.

Die Studiensequenzen wurden bezüglich der Signifikanz ihrer Übereinstimmung mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für zwei verbundene Stichproben miteinander verglichen. Ein Testergebnis mit $p \leq 0,05$ (5 %) wurde als signifikant gewertet.

3.4 Ethische Belange

Die Genehmigung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg unter Vorsitz von Prof. Dr. Christian Strosczynski wurde für die vorliegende Studie eingeholt.

4 Ergebnisse

4.1 Anzahl der detektierten Läsionen

Insgesamt wurden mit der FLAIR 1041 Läsionen gefunden, mit der T2 667, mit der recFLAIR 1079 sowie 576 mit der recDIR. Periventrikulär, im Marklager, kortikal und im Hirnstamm konnten mit der recFLAIR am meisten Läsionen gesehen werden. Subkortikal schnitt die FLAIR am besten ab, während die T2 im Kleinhirn die höchste Anzahl an Läsionen erbrachte. Eine Übersicht der Anzahl der detektierten Läsionen in den jeweiligen Hirnregionen gibt Tab. 4.1.

Tab. 4.1: Anzahl der Läsionen nach anatomischen Regionen

	FLAIR	T2	recFLAIR	recDIR
Periventrikulär	244	166	277	189
Marklager	374	166	452	199
Subkortikal	377	280	252	127
Kortikal	4	0	7	1
Supratentoriell ^a	999	612	988	516
Hirnstamm	26	34	73	43
Kleinhirn	16	21	18	17
Infratentoriell ^b	42	55	91	60
Gesamt ^c	1041	667	1079	576

^a Summe der periventrikulären, subkortikalen, kortikalen und Marklagerläsionen

^b Summe der Hirnstamm- und Kleinhirnläsionen

^c Summe aller supratentoriellen und infratentoriellen Läsionen

4.2 Deskriptive Statistiken

Für die T2 lag der Mittelwert der Läsionen pro Patient bei 23,82 und der Median bei 16,5. Die Standardabweichung (SA) betrug 26,95. Minimal fand sich eine Läsion, maximal 116.

Bei der FLAIR lag der Mittelwert bei 37,18, der Median bei 22,0 und die SA bei 34,22. Die minimale Läsionszahl war 0, die maximale 125.

In der recFLAIR wurde ein Mittelwert von 38,54, ein Median von 25,0 und eine SA von 40,41 ermittelt. Das Minimum lag bei 0 Läsionen, das Maximum betrug 145 Läsionen.

Die recDIR hatte einen Mittelwert von 20,57, einen Median von 10,5 und eine SA von 22,61. Minimal konnten 0 Läsionen, maximal 84 detektiert werden.

4. ERGEBNISSE

Tab. 4.2 gibt die deskriptive Statistik für alle vier Studiensequenzen für den gesamten untersuchten Bereich sowie unterteilt in die sechs anatomischen Regionen wieder.

Tab. 4.2: Deskriptive Statistik für Gesamtläsionszahlen und unterteilt nach Hirnregionen							
T2	Perivent.	Marklager	Subkortikal	Kortikal	Kleinhirn	Hirnstamm	Gesamt
Mittelwert	5,93	5,93	10,00	0,00	0,75	1,21	23,82
Median	4,0	5,0	4,0	0,0	0,0	0,0	16,5
SA	6,73	4,53	15,23	0,00	1,35	3,05	26,95
Minimum	0	0	0	0	0	0	1
Maximum	28	15	71	0	4	14	116
FLAIR	Perivent.	Marklager	Subkortikal	Kortikal	Kleinhirn	Hirnstamm	Gesamt
Mittelwert	8,71	13,36	13,46	0,14	0,57	0,93	37,18
Median	6,0	7,5	4,5	0,0	0,0	1,0	22,0
SA	8,75	13,45	15,89	0,36	1,14	1,02	34,22
Minimum	0	0	0	0	0	0	0
Maximum	39	44	60	1	5	3	125
recFLAIR	Perivent.	Marklager	Subkortikal	Kortikal	Kleinhirn	Hirnstamm	Gesamt
Mittelwert	9,89	16,14	9,00	0,25	0,64	2,61	38,54
Median	7,0	9,0	2,0	0,0	0,0	1,0	25,0
SA	9,99	20,26	13,92	0,80	0,91	3,05	40,41
Minimum	0	0	0	0	0	0	0
Maximum	43	82	54	4	3	11	145
recDIR	Perivent.	Marklager	Subkortikal	Kortikal	Kleinhirn	Hirnstamm	Gesamt
Mittelwert	6,75	7,11	4,54	0,04	0,61	1,54	20,57
Median	3,0	3,5	1,5	0,0	0,0	1,0	10,5
SA	9,01	9,11	7,35	0,19	1,26	2,27	22,61
Minimum	0	0	0	0	0	0	0
Maximum	40	43	32	1	6	9	84

4.3 Relative Ab- und Zunahmen im Vergleich der Studiensequenzen

Die relativen prozentualen Unterschiede der detektierten Läsionen wurden jeweils für zwei Studiensequenzen nach anatomischen Regionen getrennt und auf die Gesamtzahl der Läsionen berechnet. Hierbei wurde die kortikale Region als einzeln zu betrachtende Region aufgrund der geringen Anzahl an detektierten Läsionen und der daraus resultierenden fehlenden Aussagekraft der Ergebnisse außer Acht gelassen. In die supra- und infratentorielle Region und die Gesamtläsionszahl der einzelnen Studiensequenzen wurden die kortikalen Läsionen jedoch mit einberechnet.

Die Signifikanz der Zu- und Abnahmen wurde für alle ermittelten Werte berechnet.

4.3.1 Vergleich der FLAIR mit der T2

Im relativen Vergleich der FLAIR mit der T2 konnten, bezogen auf das gesamte Gehirn, 56 % mehr Läsionen gefunden werden. Dieser Unterschied war signifikant ($P < 0,001$). In allen supratentoriellen Regionen ist die FLAIR die Sequenz mit den besseren Ergebnissen: Periventrikulär zeigte sie sich mit 47 % mehr detektierten Läsionen signifikant überlegen ($P = 0,001$). Auch im Marklager detektierte die FLAIR signifikant mehr Läsionen als die T2 (Relative Zunahme von 125 %; $P = 0,001$). Subkortikal konnten 35 % mehr Läsionen mit der FLAIR verzeichnet werden, was signifikant war ($P = 0,032$). Insgesamt ergab sich supratentoriell ein Plus von 63 % ($P < 0,001$).

Infratentoriell ergab sich ein anderes Bild: hier zeigte die FLAIR eine relative Abnahme von jeweils 24 % für Hirnstamm und Kleinhirn, was jedoch nicht signifikant war. Tab. 4.3 stellt die Ergebnisse in Übersicht dar.

4.3.2 Vergleich der recFLAIR mit der T2

Im relativen Vergleich der Gesamtläsionszahlen konnten mit der recFLAIR 62 % mehr Läsionen detektiert werden als mit der T2 ($P < 0,001$). Sowohl supratentoriell mit 61 % ($P = 0,001$) als auch infratentoriell mit 65 % ($P = 0,015$) war sie klar überlegen. Im Marklager (172 %, $P < 0,001$) und im Hirnstamm (115 %, $P = 0,003$) waren diese Unterschiede besonders deutlich. Eine signifikante relative Zunahme zeigte sich für die recFLAIR ebenso periventrikulär mit 67 % ($P < 0,001$). Nur subkortikal und im Kleinhirn waren relative Abnahmen von 10 % bzw. 14 % zu verzeichnen, die nicht signifikant waren. In Tab. 4.3 sind die Werte in Übersicht dargestellt.

4.3.3 Vergleich der T2 mit der recDIR

Die Unterschiede zwischen T2 und recDIR waren, bis auf die subkortikale Region, alle nicht signifikant. Mit der T2 konnten insgesamt 16 % mehr Läsionen gezählt werden. Supratentoriell waren es 19 % mehr, infratentoriell 8 % weniger. Im Vergleich der Hirnregionen war die T2 subkortikal mit einer relativen Zunahme von 120 % signifikant ($P = 0,003$), im Kleinhirn mit 24 % nicht signifikant überlegen. Periventrikulär, im Marklager und im Hirnstamm konnte eine relative Abnahme von 12 %, 17 % und 21 % im Vergleich zur recDIR verzeichnet werden.

4. ERGEBNISSE

Tab. 4.3: Relativer Vergleich von FLAIR mit T2, recFLAIR mit T2 und T2 mit recDIR in Prozent der Zunahme/Abnahme der Läsionszahl

	FLAIR/T2 ^a	P-Wert ^b	recFLAIR/T2 ^a	P-Wert ^b	T2/recDIR ^a	P-Wert ^b
Periventrikulär	47	0,001	67	<0,001	-12	0,373
Marklager	125	0,001	172	<0,001	-17	0,461
Subkortikal	35	0,032	-10	0,257	120	0,003
Supratentoriell ^c	63	<0,001	61	0,001	19	0,266
Hirnstamm	-24	0,497	115	0,003	-21	0,204
Kleinhirn	-24	0,322	-14	0,534	24	0,473
Infratentoriell ^d	-24	0,855	65	0,015	-8	0,608
Gesamt ^e	56	<0,001	62	<0,001	16	0,375

^a Werte geben die prozentualen Unterschiede der Anzahl der detektierten Läsionen im Vergleich zweier Sequenzen an; Werte auf ganze Zahlen gerundet

^b P-Werte berechnet mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben unter der Nullhypothese der Gleichheit der zentralen Tendenzen der Läsionsgrundgesamtheiten

^c Periventrikuläre, subkortikale, kortikale und Marklagerläsionen sind einbezogen

^d Hirnstamm- und Kleinhirnläsionen sind einbezogen

^e Alle supratentoriellen und infratentoriellen Läsionen sind einbezogen

4.3.4 Vergleich der FLAIR mit der recFLAIR

FLAIR und recFLAIR zeigten bei der Gesamtzahl der Läsionen annähernd gleiche Werte. Lediglich 4 % weniger Läsionen waren in der FLAIR zu verzeichnen, was nicht signifikant war. Werden jedoch die verschiedenen Regionen einzeln betrachtet, fallen hier teils deutliche Unterschiede auf: Subkortikal wurden mit der FLAIR 50 % mehr Läsionen gefunden ($P = 0,003$). Im Hirnstamm ließen sich jedoch 64 % weniger Läsionen als mit der recFLAIR darstellen, was ebenfalls signifikant war ($P = 0,001$).

Periventrikulär, im Marklager sowie im Kleinhirn zeigte sich die recFLAIR überlegen, hier wurden mit der FLAIR 12 %, 17 % bzw. 11 % weniger Läsionen gesehen. Es zeigte sich keine Signifikanz der Unterschiede.

Supratentoriell glichen sich die Unterschiede aus und die FLAIR zeigte lediglich 1 % mehr Läsionen. Infratentoriell jedoch ließen sich mit der FLAIR 54 % weniger Läsionen darstellen, was signifikant war ($P < 0,001$). In Tab. 4.4 sind die aufgeführten Werte in Übersicht dargestellt.

4.3.5 Vergleich der FLAIR mit der recDIR

Relativ wurden mit der FLAIR 81 % mehr Läsionen detektiert als mit der recDIR. Dieser Unterschied war mit $P < 0,001$ signifikant. Supratentoriell zeigte sich die FLAIR in allen Regionen signifikant überlegen mit einer relativen Zunahme von 29 % periventrikulär ($P = 0,001$),

4. ERGEBNISSE

88 % im Marklager ($P = 0,001$) und 197 % subkortikal ($P < 0,001$). Insgesamt ließen sich supratentoriell 94 % mehr Läsionen darstellen ($P < 0,001$).

Wie auch schon im Vergleich mit der T2 und der recFLAIR schnitt die FLAIR im infratentoriellen Bereich schlechter ab. Hier verzeichnete die FLAIR eine relative Abnahme von 40 % im Hirnstamm und von 6 % im Kleinhirn, was jedoch nicht signifikant war. Tab. 4.4 stellt die Ergebnisse in Übersicht dar.

4.3.6 Vergleich der recFLAIR mit der recDIR

Im Vergleich der recFLAIR mit der recDIR konnten mit der recFLAIR insgesamt 87 % mehr Läsionen gefunden werden ($P < 0,001$). Supratentoriell fand sich ein Plus von 91 % ($P < 0,001$), infratentoriell ein Plus von 52 % ($P = 0,019$). Außer im Kleinhirn konnten in allen Hirnregionen signifikant mehr Läsionen mit der recFLAIR detektiert werden. Die relative Zunahme lag periventrikulär bei 47 % ($P < 0,001$), im Marklager bei 127 % ($P < 0,001$), subkortikal bei 98 % ($P = 0,011$) und im Hirnstamm bei 70 % ($P = 0,003$). Nur im Kleinhirn war die relative Zunahme der recFLAIR von 6 % nicht signifikant. Tab. 4.4 stellt die hier aufgeführten Werte in Übersicht dar.

Tab. 4.4: Relativer Vergleich von FLAIR mit recFLAIR, FLAIR mit recDIR und recFLAIR mit recDIR in Prozent der Zunahme/Abnahme der Läsionszahl

	FLAIR/recFLAIR ^a	P-Wert ^b	FLAIR/recDIR ^a	P-Wert ^b	recFLAIR/recDIR ^a	P-Wert ^b
Periventrikulär	-12	0,7	29	0,001	47	<0,001
Marklager	-17	0,861	88	0,001	127	<0,001
Subkortikal	50	0,003	197	<0,001	98	0,011
Supratentoriell ^c	1	0,17	94	<0,001	91	<0,001
Hirnstamm	-64	0,001	-40	0,103	70	0,003
Kleinhirn	-11	0,507	-6	0,813	6	0,566
Infratentoriell ^d	-54	<0,001	-30	0,082	52	0,019
Gesamt ^e	-4	0,360	81	<0,001	87	<0,001

^a Werte geben die prozentualen Unterschiede der Anzahl der detektierten Läsionen im Vergleich zweier Sequenzen an; Werte auf ganze Zahlen gerundet

^b P-Werte berechnet mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben unter der Nullhypothese der Gleichheit der zentralen Tendenzen der Läsionsgrundgesamtheiten

^c Periventrikuläre, subkortikale, kortikale und Marklagerläsionen sind einbezogen

^d Hirnstamm- und Kleinhirnläsionen sind einbezogen

^e Alle supratentoriellen und infratentoriellen Läsionen sind einbezogen

5 Diskussion

5.1 Vergleichbarkeit von MRT-Sequenzen verschiedener Studien

Die Sensitivität für die Detektion von entzündlichen Läsionen im Gehirn von MS-Patienten mittels MRT ist, wie bereits in der Einleitung erwähnt, sehr hoch. Jedoch ist die Detektionsrate von vielen verschiedenen Faktoren abhängig, unter anderem von der Art der verwendeten Pulssequenz. Zu den einzelnen Faktoren, die hier auf die Ergebnisqualität einen großen Einfluss haben, zählen unter anderem die Art und Weise der Impulsapplikation, die TR, TE und die TI, die Akquisitionsart in 2D oder 3D und die erzielte Auflösung [75,87–90]. Hier spielt auch die Wahl der Schichtdicke der MR-Bilder eine entscheidende Rolle, da sich durch schmale Schichten mehr Läsionen detektieren lassen als durch breitere [91–93].

Neben der Pulssequenz sind aber auch andere Einflussfaktoren von Bedeutung. Hierzu gehört zum einen die verwendete Magnetfeldstärke. Beispielsweise zeigen T2-Bilder bei 1.5 T eine bessere Detektionsrate für MS-Läsionen als solche die mit 0.5 T aufgenommen wurden [94]. Nach einer Studie von 2006 an Patienten mit CIS konnten mit FLAIR-Bildern bei 3 T 13 % mehr Läsionen in der weißen Substanz als mit Bildern bei 1,5 T detektiert werden [95]. Weiterhin ist zu bedenken, dass nicht jeder MRT-Gerätetyp gleich ist und Maschinen von verschiedenen Herstellern unterschiedliche Charakteristika aufweisen, wodurch die Läsionsbeurteilung nicht einheitlich ausfällt [96]. Nicht zuletzt hängt das Ergebnis der Bildauswertung auch vom Untersucher selbst ab [97,98].

Es liegt also eine Vielzahl von Parametern vor, die Einfluss auf die Darstellung und Interpretation eines MRT-Bildes nehmen können. Auch wenn sich verschiedene Sequenztypen innerhalb einer Studie bei gleichen Messbedingungen gut miteinander vergleichen lassen, so wird ersichtlich, dass der Vergleich von Studien, die dieselben Sequenztypen untersuchen, nur mit Vorsicht und genauer Kenntnis der einflussnehmenden Faktoren geschehen darf.

Vor diesem Hintergrund sollen die in vorliegender Studie verwendeten Sequenzen diskutiert werden und mit Ergebnissen anderer Studien verglichen werden. Da die T2 eine Referenzsequenz darstellt, wird sie in der Diskussion nicht einzeln aufgeführt, sondern mit den Vergleichssequenzen abgehandelt.

5.2 Fluid-attenuated Inversion Recovery-Sequenz (FLAIR)

Durch die Einführung von FLAIR-Sequenzen mit T2-Kontrast konnte die Sensitivität in der Läsionsdetektion im Vergleich zu gewöhnlichen T2-Sequenzen durch die Liquorunterdrückung noch gesteigert werden [87,99,100]. Dies gilt vor allem für periventrikuläre, kortikale und subkortikale Läsionen, also für die an die Liquorräume angrenzenden Bereiche. Zur Veranschaulichung ist in Abb. 5.1 eine periventrikuläre Läsion im Vergleich der vier Studiensequenzen dargestellt.

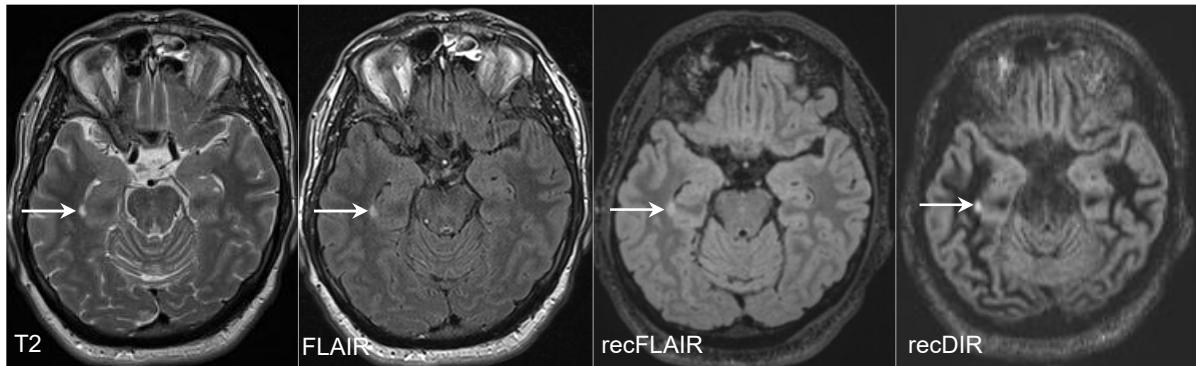


Abb. 5.1: Darstellung einer periventrikulären Läsion

Die Pfeile weisen auf eine periventrikuläre Läsion eines 47-jährigen Patienten mit RRMS. Durch die fehlende Liquorunterdrückung in der T2-Sequenz ist hier die Läsion im Vergleich zu den anderen drei Sequenzen, in denen Liquor supprimiert ist, schwer zu detektieren.

Die vorliegende Studie bestätigt diese Ergebnisse: supratentoriell fanden sich mit der FLAIR signifikant mehr Läsionen (63 %) als mit der T2. Periventrikulär, im Marklager sowie subkortikal war sie der T2 signifikant überlegen. In Abb. 5.2 ist eine subkortikale Läsion mit Bildern der vier Studiensequenzen dargestellt.

In mehreren Studien zeigte sich jedoch auch, dass die FLAIR im infratentoriellen Bereich unterlegen ist [101–103]. In der vorliegenden Studie detektierte die FLAIR sowohl im Hirnstamm als auch im Kleinhirn 24 % weniger als die T2, allerdings war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Ein Grund für die niedrigere Sensitivität in der infratentoriellen Hirnregion ist die Tatsache, dass es in der FLAIR vermehrt zur hellen Darstellung von hier häufig auftretenden Flussartefakten kommt [100]. Außerdem fanden Stevenson et al. heraus, dass die T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten für infratentorielle Läsionen näher an denen von lokal vor kommender unauffälliger weißer Substanz liegen als die Zeiten von supratentoriellen Läsionen [104]. Daraus resultiert ein geringerer Kontrast zwischen Läsionen der hinteren Schädelgrube und der normalen weißen Substanz.

Mit der Durchführung einer T2-gewichteten und einer FLAIR-Sequenz lassen sich die Stärken kombinieren, um supra- wie infratentoriell möglichst gute Ergebnisse zu erzielen. Die MAGNIMS-Gruppe empfiehlt neben der Akquisition einer axialen T2-Sequenz ebenfalls die Durchführung mindestens einer weiteren axialen Sequenz, entweder einer PD-gewichteten oder einer T2-FLAIR-Sequenz [74]. Auch Filippi et al. raten bei Patienten mit Verdacht auf

5. DISKUSSION

MS als auch zur Verlaufskontrolle zur Durchführung einer axialen T2-gewichteten Sequenz sowie einer axialen FLAIR-Sequenz, jeweils mit einer empfohlenen Schichtdicke von 3 mm [71].

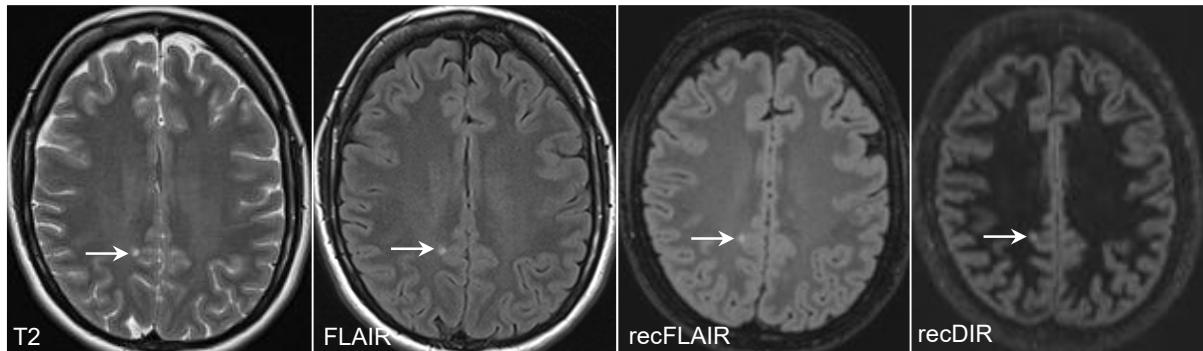


Abb. 5.2: Darstellung einer subkortikalen Läsion

Die Pfeile weisen auf eine subkortikale Läsion einer 34-jährigen Patientin mit RRMS. Durch die Liquorsuppression ist die Sensitivität in diesem Bereich für die FLAIR höher als für die T2.

5.3 Axiale Rekonstruktion aus einem 3D-FLAIR-Datensatz (recFLAIR)

Betrachtet man nun die in 3D akquirierte recFLAIR-Sequenz, fällt im infratentoriellen Bereich eine noch höhere detektierte Anzahl an MS-Läsionen auf, als dies mit der T2 der Fall ist. Mit 115 % finden sich im Hirnstamm signifikant mehr Läsionen. Im Kleinhirn ergeben sich dagegen 14 % weniger, was jedoch nicht signifikant war. Auch den beiden anderen Sequenzen ist sie infratentoriell signifikant überlegen, wofür vor allem die bessere Detektionsrate im Hirnstamm verantwortlich ist. Abb. 5.3 verdeutlicht die Überlegenheit der recFLAIR in diesem Bereich.

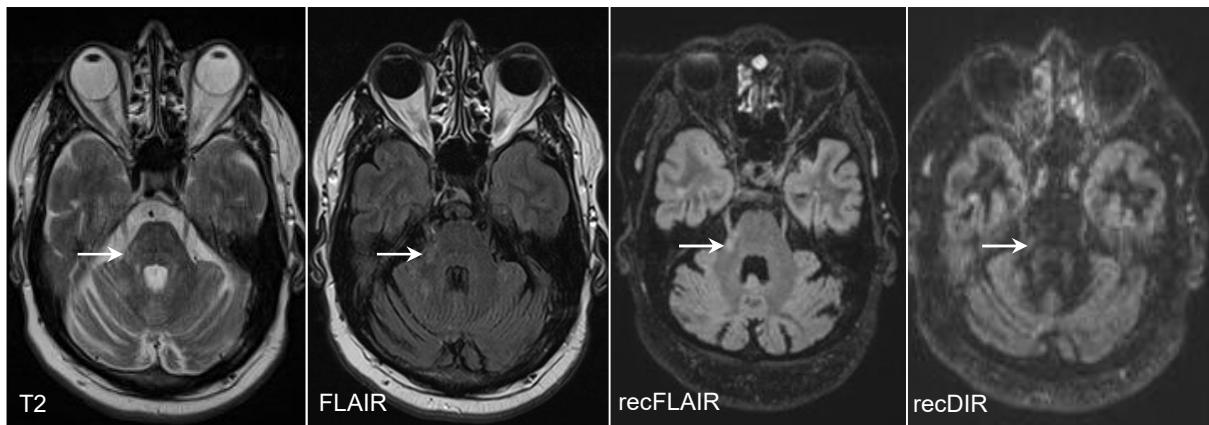


Abb. 5.3: Beste Darstellbarkeit einer Hirnstammläsion mit der 3D-recFLAIR-Sequenz

Die Pfeile weisen auf eine Hirnstammläsion eines 45-jährigen Patienten mit RRMS. In der recFLAIR-Sequenz ist die Läsion am deutlichsten zu erkennen.

Die recFLAIR schneidet also infratentoriell von allen vier Studiensequenzen signifikant am besten ab. Dies ist unter anderem deshalb von großer Bedeutung, da infratentorielle Läsionen bei Patienten mit CIS das Konversionsrisiko erhöhen [105]. Auch lassen sie das Langzeitsrisiko für Behinderungen ansteigen [106]. Durch einen frühzeitigen Nachweis können also

5. DISKUSSION

Patienten mit hohem Risiko für einen aggressiven Krankheitsverlauf identifiziert werden und es kann rasch mit der Behandlung begonnen werden. Für die eintretenden Behinderungsscheinungen sind vor allem Hirnstammläsionen verantwortlich [105]. Genau in dieser Region hat die recFLAIR ihre Stärken. In Abb. 5.4 ist ein weiteres Beispiel für die gute Darstellbarkeit von Hirnstammläsionen in der recFLAIR gegeben.

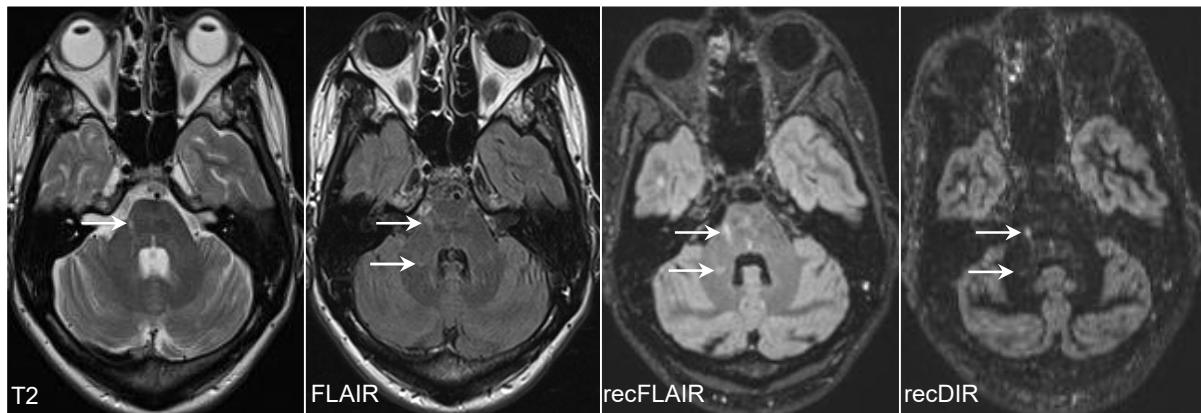


Abb. 5.4: Beste Darstellbarkeit von Hirnstammläsionen mit der 3D-recFLAIR-Sequenz

Die Pfeile weisen auf Hirnstammläsionen einer 42-jährigen Patientin mit RRMS. Die deutlichste Darstellung gelingt mit der recFLAIR.

Nicht nur infratentoriell liegen für die recFLAIR sehr gute Ergebnisse vor. Mit 1079 Läsionen zeigt sie die höchste Gesamt detektionszahl. Dass sie der T2 überlegen ist konnte bereits in anderen Studien gezeigt [107,108] und durch die vorliegende Studie bestätigt werden. Im Vergleich zur recDIR erbrachte die recFLAIR 87 % mehr detektierte Läsionen und war supratentoriell wie auch infratentoriell signifikant überlegen. Mit der FLAIR konnten lediglich im subkortikalen Bereich signifikant mehr Läsionen detektiert werden (50 %), während in allen anderen supratentoriellen Bereichen mit der recFLAIR mehr Läsionen gefunden wurden. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Läsionen, die in der FLAIR als subkortikal eingestuft wurden, in der recFLAIR durch eine exaktere Bilddarstellung als echte periventrikuläre bzw. Marklagerläsionen eingestuft werden konnten, weshalb die Anzahl der subkortikalen Läsionen geringer ausfällt. In summa ergeben sich dabei für die FLAIR und recFLAIR supratentoriell nahezu die gleichen Werte, nämlich 999 versus 988 detektierte Läsionen.

Schon seit Jahren werden zu Forschungszwecken 3D-Sequenzen mit den jeweiligen 2D-Sequenzen verglichen. Mehrere Studien weisen auf höhere Detektionsraten der 3D-FLAIR gegenüber der 2D-FLAIR bei 3 T hin [89,90,109]. Gründe hierfür gibt es mehrere: Bei 3D-FLAIR-Verfahren lassen sich im Vergleich zur 2D-FLAIR ein höheres SNR sowie ein höheres CNR erzielen [110]. Ebenso kann eine homogener Liquorsuppression erreicht und das Auftreten von Flussartefakten reduziert werden [111,112]. Die Möglichkeit, dünne Schichten zu akquirieren und isotrope 3D-Sequenzen in beliebigen Ebenen rekonstruieren zu können, stellt einen weiteren großen Vorteil dar. Auf dünne Schichten wurde jedoch in der vorlie-

genden Studie bewusst verzichtet, um die Studiensequenzen besser vergleichen zu können. Auch ermöglicht die 3D-Technik die Anwendung von vollautomatischen Techniken zur Läsionssegmentation [113] sowie die verbesserte Anwendung von Subtraktionstechniken [114]. Viele Vorteile sprechen also für die Verwendung der 3D-FLAIR anstelle von 2D-Sequenzen in der klinischen Praxis als auch zu Forschungszwecken. Verlängerte Akquisitionszeiten der 3D-Anwendungen stellen heutzutage dank technischer Innovationen kein Hindernis für deren Gebrauch mehr dar [115]. Dabei muss nicht zwingend die axiale Rekonstruktion einer sagittalen 3D-FLAIR wie in dieser Studie benutzt werden. Die MAGNIMS-Gruppe empfiehlt, die 3D-T2-FLAIR in sagittaler Ebene zu erstellen und auszuwerten [74].

5.4 Axiale Rekonstruktion aus einem 3D-DIR-Datensatz (recDIR)

Betrachtet man die recDIR-Sequenz fällt auf, dass sie von allen Sequenzen mit 576 detektierten Läsionen am schlechtesten abschneidet und dass sie in keinem anatomischen Bereich signifikant überlegen ist. Vergleicht man diese Ergebnisse mit anderen Studien zeigt sich eine teilweise deutliche Diskrepanz: Geurts et al. fanden bei 1,5 T mit einer 3D-DIR-Sequenz dieselbe Gesamtläsionszahl wie mit einer 3D-FLAIR und 21 % mehr Läsionen als mit einer T2-SE-Sequenz [116]. Außerdem zeigte die 3D-DIR durch einen hohen Kontrast zwischen weißer und grauer Substanz deutlich mehr intrakortikale Läsionen als die Vergleichssequenzen. Allerdings wurden hier im Gegensatz zur vorliegenden Studie für die verschiedenen Sequenzen unterschiedliche Schichtdicken verwendet.

Auch eine 2D-Implemention der DIR zeigte bei MS-Patienten signifikant mehr Läsionen im Vergleich zu einer 2D-FLAIR und einer T2-Sequenz [117]. Die Ergebnisse lassen sich aber aufgrund der Durchführung in 2D, der doppelten Magnetfeldstärke von 3 T, der stark von den in vorliegender Studie abweichenden TRs, TEs und TIs der Sequenzen sowie der Schichtdicke von 5 mm nicht miteinander vergleichen.

Weiterhin wird von verschiedenen Autoren aufgrund der relativ hohen Sensitivität der DIR im Kortex eine Aufnahme in das MRT-Protokoll für diagnostische und prognostische Zwecke bei MS empfohlen [53,54,71].

Ein Erklärungsansatz für das schlechte Abschneiden der DIR-Sequenz in vorliegender Studie basiert auf dem niedrigen SNR. Bei der DIR ist das Problem bekannt, dass durch zwei Inversionspulse die Magnetisierung teilweise zerstört wird und das SNR deshalb sehr klein ausfällt. Sie profitiert besonders durch die Verwendung höherer Magnetfeldstärken [115], da sich das SNR annähernd linear mit der Magnetfeldstärke erhöht [32]. Dadurch kann eine bessere Auflösung erzielt werden. So könnten sich auch Läsionen im Marklager bzw. im subkortikalen Bereich besser unterscheiden lassen, was in vorliegender Studie mit der DIR im Vergleich mit den anderen Sequenzen oft besonders schwer fiel.

5. DISKUSSION

Gerade für die Darstellung von kortikalen Läsionen ist ein hohes SNR notwendig [118]. Mit einer DIR bei 3 T lassen sich mehr kortikale Läsionen detektieren als mit 1,5 T [119]. Werden die Bilder mit 7 T akquiriert, steigt die Sensitivität für kortikale Läsionen noch weiter an [120]. Im direkten Vergleich einer 3D-FLAIR mit einer 3D-DIR-Sequenz und einer 2D-T2-Sequenz bei 7 T konnten aber mit der 3D-FLAIR insgesamt am meisten Läsionen in grauer und weißer Substanz detektiert werden [121,122].

Wegen höherer Feldinhomogenitäten und der geringen Anzahl von MRT-Geräten mit ultrahohen Magnetfeldstärken ist der Einsatz dieser Technik im klinischen Alltag in nächster Zeit jedoch noch nicht zu erwarten [123]. Außerdem ist zu bezweifeln, dass hohe Magnetfeldstärken nicht nur mehr Läsionen zeigen, sondern auch eine frühere Diagnosestellung gewährleisten [124,125].

5.5 Limitationen der Studie

An der Durchführung dieser Studie gibt es gewisse Dinge zu diskutieren, die Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben können. Darauf und auf das was in zukünftigen Studien geprüft werden muss wird im Folgenden eingegangen.

In diese Studie wurden keine gesunden Kontrollprobanden zum Ausschluss von Artefaktbildungen einbezogen. Ein weiteres Problem stellt die Auswertung der Bilder durch nur einen Radiologen dar, da diese bekanntlich untersucherabhängig ist [97,98]. Durch die große Erfahrung des auswertenden Neuroradiologen werden beide Befürchtungen allerdings stark relativiert.

Für eine Folgestudie ist weiterhin zu beachten, dass gemischte Läsionen der grauen und weißen Substanz als Untergruppe mit erfasst werden sollten.

In dieser Studie wurde auf die Auswertung von dünneren Schichten der 3D-FLAIR und 3D-DIR verzichtet, auch wenn durch dünne Schichten mehr Läsionen detektiert werden können [91–93]. Die Rekonstruktion mit einer Schichtdicke von 1 mm ist bei den 3D-Sequenzen jedoch möglich. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu den in 2D-akquirierten Bildern der FLAIR und T2 zu ermöglichen wurde aber bewusst eine Schichtdicke von 3 mm gewählt. Weiterhin wurden nur axiale Bilder ausgewertet. Durch Bildvergleiche in zwei Ebenen ist es jedoch möglich, zusätzliche Informationen über die Läsionen zu gewinnen. Kürzlich publizierte MRT-Protokolle empfehlen beispielsweise die Akquisition von Bildern in axialer sowie sagittaler Ebene [71,74]. Ausgehend von der durchgeführten Studie wäre es in einer zukünftigen demnach möglich, sagittale 3D-FLAIR und 3D-DIR-Bilder sowie Sequenzen mit dünneren Schichten mit einzubeziehen. Dadurch lässt sich möglicherweise die Sensitivität der Läsionsdetektion weiter steigern. Auch kann bei Unklarheiten bezüglich der Lage einer Läsion eine zweite Ebene zum Vergleich herangezogen werden. Zur Veranschaulichung sind in Abb. 5.5 Läsionen in axialer und sagittaler Ebene dargestellt.

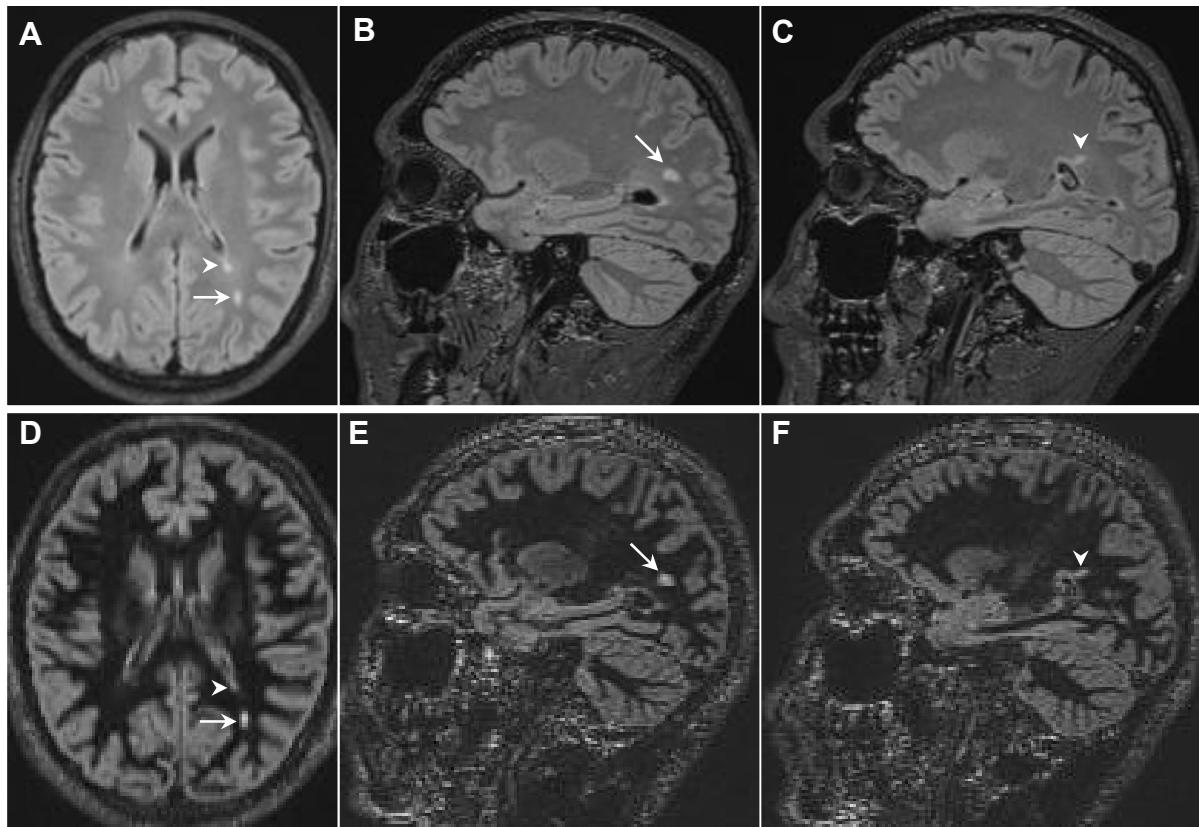


Abb. 5.5: Vergleich der axialen und sagittalen Ebene der FLAIR und DIR-Sequenz

Dargestellt ist eine Marklagerläsion (Pfeile) und eine periventrikuläre Läsion (Pfeilköpfe) eines 41-jährigen Patienten mit RRMS.

(A): recFLAIR in axialer Ebene mit einer Schichtdicke von 3 mm. Beide Läsionen sind gut zu erkennen.
 (B+C): Darstellung der Läsionen in zwei verschiedene Schichten der sagittalen FLAIR mit Schichtdicke von 1 mm.
 (D): recDIR in axialer Ebene mit einer Schichtdicke von 3mm. Die periventrikuläre Läsion ist deutlich weniger auffällig als in der axialen recFLAIR, die Marklagerläsion ist gut sichtbar. (E+F): Darstellung beider Läsionen in zwei verschiedenen Schichten der sagittalen DIR mit Schichtdicke von 1 mm.

Daneben konnte aufgrund der wenigen detektierten Läsionen keine fundierte Aussage über den kortikalen Bereich gemacht werden. Die 7 in der recFLAIR detektierten Läsionen erbrachten gegenüber der einen in der recDIR gefundenen keine signifikante Überlegenheit. Hier wäre es interessant, in einer Studie mit einer Magnetfeldstärke von 3 T und dünneren Schichten die Sensitivität erneut zu prüfen sowie Bilder in sagittaler Ebene mit in die Auswertung einzubeziehen.

5.6 Schlussfolgerungen

Abschließend ist festzustellen, dass mit der recFLAIR die Sensitivität der Läsionsdetektion am höchsten ist. Dies ist vor allem auch im prognostisch wichtigen infratentoriellen Bereich der Fall. Da sie im supra- und infratentoriellen Bereich sehr gute Ergebnisse erzielt, sollte sie, wenn die Möglichkeit zur Anwendung gegeben ist, neben weiteren Sequenzen bei Patienten mit MS zur Läsionsdetektion verwendet werden.

5. DISKUSSION

Die FLAIR schneidet supratentoriell ähnlich gut ab, infratentoriell weist sie jedoch Schwächen auf. Daher ist eine Kombination der FLAIR mit der supratentoriell schlechteren, infratentoriell jedoch besseren T2-Sequenz zu empfehlen.

Eine gemeinsame Anwendung von T2-, FLAIR- und 3D-FLAIR-Sequenzen ist im klinischen Einsatz an Patienten aufgrund des großen Informationsgewinns sinnvoll.

Eine Verwendung der in dieser Studie verwendeten Applikation einer DIR-Sequenz bei 1,5 T ist aufgrund der niedrigen Sensitivität der Läsionsdetektion nicht zu empfehlen. Im Gegensatz zu anderen Studien konnte hier die 3D-DIR mit den vom Hersteller empfohlenen Parametern die Erwartungen nicht erfüllen, was wohl vor allem durch das niedrige SNR verursacht ist.

Weitere Studien sollten sich auf die Verwendung höherer Magnetfeldstärken, dünnerer Schichten und den Einbezug der sagittalen Ebene konzentrieren, mit dem Ziel dadurch insbesondere auch im kortikalen Bereich die Sensitivität der Läsionsdetektion weiter zu steigern.

5.7 Ausblick

Ein flächendeckender Einsatz von hohen und ultrahohen Magnetfeldstärken ist zurzeit noch nicht möglich. Die Verwendung dieser Technik nimmt durch die gegebenen Vorteile jedoch stetig zu.

In Bezug auf kortikale Läsionen zeigen verschiedene Studien, dass nur ein Bruchteil der tatsächlich vorhandenen kortikalen Läsionen mit den bei MS-Patienten verwendeten MRT-Verfahren sichtbar gemacht werden kann [45,126]. Hier geben Techniken wie PSIR (Phase-sensitive Inversion Recovery) [127,128], MPRAGE (Magnetization-prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo) [120,129] und T2*-gewichtete Sequenzen [130–132] Raum für neue Studien und sollten mit DIR und FLAIR verglichen werden, um einen Konsensus über die beste Darstellungsmöglichkeit kortikaler Läsionen bei hohen Magnetfeldstärken zu finden [133].

Auch bleibt abzuwarten, welchen Einfluss neue Forschungsergebnisse auf die MS-Diagnosekriterien haben. In den überarbeiteten McDonalds-Kriterien wird aktuell kein Augenmerk auf kortikale Läsionen gelegt. Über die Einbeziehung dieser Läsionen sowie neuer Bildgebungstechniken wie 3D-FLAIR und 3D-DIR in die MS-Diagnosekriterien muss in Zukunft diskutiert werden.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden Aufnahmen vier verschiedener MRT-Sequenzen bei 1,5 T in axialer Ebene mit einer Schichtdicke von jeweils 3 mm bezüglich ihrer Sensitivität der Detektion von MS-typischen Läsionen im Gehirn verglichen. Die Studiensequenzen setzten sich aus einer T2-Sequenz, einer FLAIR-Sequenz, einer 3D-FLAIR-Sequenz und einer 3D-DIR-Sequenz zusammen. Die 3D-FLAIR sowie die 3D-DIR wurden jeweils aus einem digitalen 3D-Datensatz in axialer Ebene rekonstruiert. Pro Patient und Sequenz wurden jeweils 45 Schichten á 3 mm generiert, um das komplette Gehirn darstellen zu können. In die Studie konnten insgesamt 28 Patienten einbezogen werden, deren Diagnose einer MS jeweils von einem erfahrenen Neurologen gestellt worden war. Die Sequenzen wurden verblindet und getrennt voneinander von einem Radiologen mit großer Erfahrung ausgewertet und in supratentorielle (kortikale, subkortikale, periventrikuläre und Marklagerläsionen) und infratentorielle (Hirnstamm- und Kleinhirnläsionen) Bereiche eingeteilt. In der statistischen Auswertung wurden die detektierten Gesamtläsionszahlen der einzelnen Sequenzen sowie die Läsionszahlen der unterschiedlichen Hirnregionen miteinander verglichen. Hierbei fanden sich für die recFLAIR insgesamt 1079 Läsionen, für die FLAIR 1041 Läsionen, für die T2 667 Läsionen und für die recDIR 576 Läsionen. Im infratentoriellen Bereich war die recFLAIR mit 91 detektierten Läsionen den drei weiteren Sequenzen signifikant überlegen. Supratentoriell zeigte sie 988 Läsionen und war im Vergleich zur T2 mit 61 % mehr detektierten Läsionen und im Vergleich zur recDIR mit 91 % mehr detektierten Läsionen signifikant besser. Im Vergleich zur FLAIR gab es in diesem Bereich keinen Unterschied. Außer im subkortikalen Bereich und im Kleinhirn konnten mit der recFLAIR in jedem anderen Bereich am meisten Läsionen detektiert werden. Die recDIR war in keinem anatomischen Bereich signifikant überlegen. Insgesamt ist mit der recFLAIR die Sensitivität der Läsionsdetektion am höchsten. Vor allem auch im prognostisch wichtigen infratentoriellen Bereich ist sie den Vergleichssequenzen überlegen. Die FLAIR schneidet zwar ähnlich gut ab, infratentoriell hat sie aber große Schwächen. Eine Auswertung zusammen mit der supratentoriell schlechteren, infratentoriell jedoch besseren T2-Sequenz ist daher zu empfehlen. Die recFLAIR erzielt in beiden Bereichen sehr gute Ergebnisse und sollte daher, wenn die Möglichkeit zur Anwendung gegeben ist, in Kombination mit T2- und FLAIR-Sequenzen im klinischen Einsatz an Patienten mit MS verwendet werden. Eine Verwendung der in dieser Studie verwendeten recDIR bei 1,5 T ist aufgrund der niedrigen Sensitivität der Läsionsdetektion nicht zu empfehlen. Das schlechte Ergebnis kommt vor allem durch die verwendeten Sequenzparameter und dem niedrigen SNR zustande. Weitere Studien sollten sich auf die Verwendung höherer Magnetfeldstärken und dünnerer Schichten konzentrieren.

C LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol* 2014;72(3-4):132–41.
- [2] Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004;3(2):104–10.
- [3] Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004;3(12):709–18.
- [4] Hein T, Hopfenmüller W. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt* 2000;71(4):288–94.
- [5] Höer A, Schiffhorst G, Zimmermann A, Fischaleck J, Gehrmann L, Ahrens H et al. Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system. *BMC Health Serv Res* 2014;14:381.
- [6] Compston DA, Batchelor JR, McDonald WI. B-lymphocyte alloantigens associated with multiple sclerosis. *Lancet* 1976;2(7998):1261–5.
- [7] Terasaki PI, Park MS, Opelz G, Ting A. Multiple sclerosis and high incidence of a B lymphocyte antigen. *Science* 1976;193(4259):1245–7.
- [8] Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7(3):268–77.
- [9] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372(9648):1502–17.
- [10] Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D et al. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *JAMA* 2003;289(12):1533–6.
- [11] Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007;130(Pt 10):2589–95.
- [12] Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354(9):942–55.
- [13] Dawson JW, Bruce A. The histology of disseminated sclerosis. Edinburgh: *Robert Grant & Son, and Williams & Norgate*; 1916.
- [14] Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46(4):907–11.
- [15] Cohen JA, Rae-Grant A. Handbook of Multiple Sclerosis. London: *Springer Healthcare*; 2010.
- [16] McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD 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.
- [17] Poser CM. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. *Ann Neurol* 1994;36 Suppl 2:S180-93.
- [18] Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61(11):1528–32.
- [19] Weisshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112 (Pt 1):133–46.

- [20] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83(3):278–86.
- [21] Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012;11(2):157–69.
- [22] Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4(5):281–8.
- [23] Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;36 Suppl:S6–11.
- [24] Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346(3):158–64.
- [25] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444–52.
- [26] Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H, Kappos L et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58(6):840–6.
- [27] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2):292–302.
- [28] McGraw CA, Lublin FD. Interferon beta and glatiramer acetate therapy. *Neurotherapeutics* 2013;10(1):2–18.
- [29] O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365(14):1293–303.
- [30] van der Walt A, Butzkueven H, Kolbe S, Marriott M, Alexandrou E, Gresle M et al. Neuroprotection in multiple sclerosis: a therapeutic challenge for the next decade. *Pharmacol Ther* 2010;126(1):82–93.
- [31] de Sa, Joao Carlos Correia, Airas L, Bartholome E, Grigoriadis N, Mattle H, Oreja-Guevara C et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4(3):139–68.
- [32] Filippi M, Charil A, Rovaris M, Absinta M, Rocca MA. Insights from magnetic resonance imaging. *Handb Clin Neurol* 2014;122:115–49.
- [33] Bydder GM. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain. *Br Med Bull* 1984;40(2):170–4.
- [34] Young IR, Hall AS, Pallis CA, Legg NJ, Bydder GM, Steiner RE. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981;2(8255):1063–6.
- [35] Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieva L et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(4):702–6.
- [36] Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120 (Pt 11):2059–69.
- [37] Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, Murray TJ, Simon J, Arnold D et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66(5):678–84.

- [38] McDonald WI, Miller DH, Thompson AJ. Are magnetic resonance findings predictive of clinical outcome in therapeutic trials in multiple sclerosis? The dilemma of interferon-beta. *Ann Neurol* 1994;36(1):14–8.
- [39] Rovaris M, Filippi M. Magnetic resonance techniques to monitor disease evolution and treatment trial outcomes in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1999;12(3):337–44.
- [40] Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler* 1999;5(4):283–6.
- [41] Hackmack K, Weygandt M, Wuerfel J, Pfueller CF, Bellmann-Strobl J, Paul F et al. Can we overcome the 'clinico-radiological paradox' in multiple sclerosis? *J Neurol* 2012;259(10):2151–60.
- [42] Wybrey D, Reuter F, Zaaraoui W, Faivre A, Crespy L, Rico A et al. Voxelwise analysis of conventional magnetic resonance imaging to predict future disability in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(11):1585–91.
- [43] Filippi M, Rocca MA. MR imaging of multiple sclerosis. *Radiology* 2011;259(3):659–81.
- [44] Bo L, Vedeler CA, Nyland H, Trapp BD, Mork SJ. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Mult Scler* 2003;9(4):323–31.
- [45] Geurts JJG, Bö L, Pouwels PJW, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F. Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(3):572–7.
- [46] Calabrese M, Stefano N de, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Barachino L et al. Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007;64(10):1416–22.
- [47] Rinaldi F, Calabrese M, Grossi P, Puthenparambil M, Perini P, Gallo P. Cortical lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010;31(Suppl 2):S235–7.
- [48] Rovaris M, Filippi M, Minicucci L, Iannucci G, Santuccio G, Possa F et al. Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(2):402–8.
- [49] Nelson F, Datta S, Garcia N, Rozario NL, Perez F, Cutter G et al. Intracortical lesions by 3T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011;17(9):1122–9.
- [50] Rocca MA, Amato MP, Stefano N de, Enzinger C, Geurts JJ, Penner I et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015;14(3):302–17.
- [51] Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365(23):2188–97.
- [52] Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62(7):723–32.
- [53] Calabrese M, Gallo P. Magnetic resonance evidence of cortical onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15(8):933–41.
- [54] Calabrese M, Stefano N de. Cortical lesion counts by double inversion recovery should be part of the MRI monitoring process for all MS patients: yes. *Mult Scler* 2014;20(5):537–8.
- [55] Juryńczyk M, Craner M, Palace J. Overlapping CNS inflammatory diseases: differentiating features of NMO and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2015;86(1):20–5.

- [56] Bloch F, Hansen WW, Packard M. Nuclear induction. *Physical Review*; 69; 1946:127.
- [57] Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical Review*; 69; 1946:37–8.
- [58] Placidi G (ed.). MRI: Essentials for innovative technologies. Boca Raton: CRC Press; 2012.
- [59] Liney G (ed.). MRI in Clinical Practice. London: Springer-Verlag; 2006.
- [60] Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 7th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
- [61] Szameitat AJ, Shen S, Sterr A. The functional magnetic resonance imaging (fMRI) procedure as experienced by healthy participants and stroke patients--a pilot study. *BMC Med Imaging* 2009;9:14.
- [62] Liney G. MRI from A to Z: A definitive guide for medical professionals. 2nd ed. London: Springer-Verlag; 2010.
- [63] Lee N, Hyeon T. Designed synthesis of uniformly sized iron oxide nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging contrast agents. *Chem Soc Rev* 2012;41(7):2575–89.
- [64] Bernstein MA. Handbook of MRI pulse sequences. Amsterdam: Elsevier; 2004.
- [65] Jackson EF, Ginsberg LE, Schomer DF, Leeds NE. A review of MRI pulse sequences and techniques in neuroimaging. *Surg Neurol* 1997;47(2):185–99.
- [66] Hennig J, Nauerth A, Friedburg H. RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR. *Magn Reson Med* 1986;3(6):823–33.
- [67] Schuierer G, Reimer P, Allkemper T, Peters PE. Schnelle und ultraschnelle MRT des Gehirns. *Radiologe* 1995;35(12):894–901.
- [68] Schönberg S, Dietrich O, Reiser M (eds.). Parallel Imaging in Clinical MR Applications. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2007.
- [69] Barker GJ. 3D fast FLAIR: a CSF-nulled 3D fast spin-echo pulse sequence. *Magn Reson Imaging* 1998;16(7):715–20.
- [70] Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med* 2002;47(6):1202–10.
- [71] Filippi M, Rocca MA, Bastianello S, Comi G, Gallo P, Gallucci M et al. Guidelines from The Italian Neurological and Neuroradiological Societies for the use of magnetic resonance imaging in daily life clinical practice of multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2013;34(12):2085–93.
- [72] Simon JH, Li D, Traboulsee A, Coyle PK, Arnold DL, Barkhof F et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(2):455–61.
- [73] Rovira A, Tintore M, Alvarez-Cermeno JC, Izquierdo G, Prieto JM. Recommendations for using and interpreting magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurologia* 2010;25(4):248–65.
- [74] Rovira A, Wattjes MP, Tintore M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol* 2015;11(8):471–82.

- [75] Yousry TA, Filippi M, Becker C, Horsfield MA, Voltz R. Comparison of MR pulse sequences in the detection of multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18(5):959–63.
- [76] Thorpe JW, Halpin SF, MacManus DG, Barker GJ, Kendall BE, Miller DH. A comparison between fast and conventional spin-echo in the detection of multiple sclerosis lesions. *Neuroradiology* 1994;36(5):388–92.
- [77] Patola WB, Coulter BA, Chipperfield PM, Lingawi SS. A comparison of conventional spin-echo and fast spin-echo in the detection of multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(5):657–67.
- [78] Hajnal JV, Coene B de, Lewis PD, Baudouin CJ, Cowan FM, Pennock JM et al. High signal regions in normal white matter shown by heavily T2-weighted CSF nulled IR sequences. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16(4):506–13.
- [79] Hajnal JV, Bryant DJ, Kasuboski L, Pattany PM, Coene B de, Lewis PD et al. Use of fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences in MRI of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16(6):841–4.
- [80] Coene B de, Hajnal JV, Gatehouse P, Longmore DB, White SJ, Oatridge A et al. MR of the brain using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13(6):1555–64.
- [81] Coene B de, Hajnal JV, Pennock JM, Bydder GM. MRI of the brain stem using fluid attenuated inversion recovery pulse sequences. *Neuroradiology* 1993;35(5):327–31.
- [82] Rydberg JN, Hammond CA, Grimm RC, Erickson BJ, Jack CR, Huston J et al. Initial clinical experience in MR imaging of the brain with a fast fluid-attenuated inversion-recovery pulse sequence. *Radiology* 1994;193(1):173–80.
- [83] Hittmair K, Umek W, Schindler EG, Ba-Ssalamah A, Pretterklieber ML, Herold CJ. Fast flair imaging of the brain using the fast spin-echo and gradient spin-echo technique. *Magn Reson Imaging* 1997;15(4):405–14.
- [84] Zwanenburg JJM, Hendrikse J, Visser F, Takahara T, Luijten PR. Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI at 7.0 Tesla: comparison with 1.5 and 3.0 Tesla. *Eur Radiol* 2010;20(4):915–22.
- [85] Bydder GM, Young IR. MR imaging: clinical use of the inversion recovery sequence. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9(4):659–75.
- [86] Redpath TW, Smith FW. Technical note: use of a double inversion recovery pulse sequence to image selectively grey or white brain matter. *Br J Radiol* 1994;67(804):1258–63.
- [87] Filippi M, Yousry T, Baratti C, Horsfield MA, Mammi S, Becker C et al. Quantitative assessment of MRI lesion load in multiple sclerosis. A comparison of conventional spin-echo with fast fluid-attenuated inversion recovery. *Brain* 1996;119 (Pt 4):1349–55.
- [88] Rydberg JN, Riederer SJ, Rydberg CH, Jack CR. Contrast optimization of fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging. *Magn Reson Med* 1995;34(6):868–77.
- [89] Patzig M, Burke M, Brückmann H, Fesl G. Comparison of 3D cube FLAIR with 2D FLAIR for multiple sclerosis imaging at 3 Tesla. *Rofo* 2014;186(5):484–8.
- [90] Paniagua Bravo A, Sanchez Hernandez JJ, Ibanez Sanz L, Alba de Caceres I, Crespo San Jose, J L, Garcia-Castano Gandariaga B. A comparative MRI study for white matter hyperintensities detection: 2D-FLAIR, FSE PD 2D, 3D-FLAIR and FLAIR MIP. *Br J Radiol* 2014;87(1035):20130360.
- [91] Bradley WG, Glenn BJ. The effect of variation in slice thickness and interslice gap on MR lesion detection. *AJNR Am J Neuroradiol* 1987;8(6):1057–62.

- [92] Molyneux PD, Tubridy N, Parker GJ, Barker GJ, MacManus DG, Tofts PS et al. The effect of section thickness on MR lesion detection and quantification in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(9):1715–20.
- [93] Dolezal O, Dwyer MG, Horakova D, Havrdova E, Minagar A, Balachandran S et al. Detection of cortical lesions is dependent on choice of slice thickness in patients with multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007;79:475–89.
- [94] Schima W, Wimberger D, Schneider B, Stiglbauer R, Asenbaum S, Imhof H. Bedeutung der Magnetfeldstärke in der MR-Diagnostik der multiplen Sklerose: Ein Vergleich von 0.5 und 1.5T. *Rofo* 1993;158(4):368–71.
- [95] Wattjes MP, Lutterbey GG, Harzheim M, Gieseke J, Träber F, Klotz L et al. Higher sensitivity in the detection of inflammatory brain lesions in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis using high field MRI: an intraindividual comparison of 1.5 T with 3.0 T. *Eur Radiol* 2006;16(9):2067–73.
- [96] Filippi M, van Waesberghe JH, Horsfield MA, Bressi S, Gasperini C, Yousry TA et al. Interscanner variation in brain MRI lesion load measurements in MS: implications for clinical trials. *Neurology* 1997;49(2):371–7.
- [97] Barkhof F, Filippi M, van Waesberghe JH, Campi A, Miller DH, Adèr HJ. Interobserver agreement for diagnostic MRI criteria in suspected multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1999;41(5):347–50.
- [98] Rovaris M, Barkhof F, Bastianello S, Gasperini C, Tubridy N, Yousry TA et al. Multiple sclerosis: interobserver agreement in reporting active lesions on serial brain MRI using conventional spin echo, fast spin echo, fast fluid-attenuated inversion recovery and post-contrast T1-weighted images. *J Neurol* 1999;246(10):920–5.
- [99] Hashemi RH, Bradley WG, Chen DY, Jordan JE, Queralt JA, Cheng AE et al. Suspected multiple sclerosis: MR imaging with a thin-section fast FLAIR pulse sequence. *Radiology* 1995;196(2):505–10.
- [100] Wattjes MP, Lutterbey GG, Harzheim M, Gieseke J, Träber F, Klotz L et al. Imaging of inflammatory lesions at 3.0 Tesla in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: a comparison of fluid-attenuated inversion recovery with T2 turbo spin-echo. *Eur Radiol* 2006;16(7):1494–500.
- [101] Gawne-Cain ML, O'Riordan JI, Thompson AJ, Moseley IF, Miller DH. Multiple sclerosis lesion detection in the brain: a comparison of fast fluid-attenuated inversion recovery and conventional T2-weighted dual spin echo. *Neurology* 1997;49(2):364–70.
- [102] Bastianello S, Bozzao A, Paolillo A, Giugni E, Gasperini C, Koudriavtseva T et al. Fast spin-echo and fast fluid-attenuated inversion-recovery versus conventional spin-echo sequences for MR quantification of multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18(4):699–704.
- [103] Tubridy N, Barker GJ, MacManus DG, Moseley IF, Miller DH. Optimisation of unenhanced MRI for detection of lesions in multiple sclerosis: a comparison of five pulse sequences with variable slice thickness. *Neuroradiology* 1998;40(5):293–7.
- [104] Stevenson VL, Parker GJ, Barker GJ, Birnie K, Tofts PS, Miller DH et al. Variations in T1 and T2 relaxation times of normal appearing white matter and lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2000;178(2):81–7.
- [105] Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Río J, Auger C et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010;75(21):1933–8.
- [106] Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61(2):217–21.

- [107] Gramsch C, Nensa F, Kastrup O, Maderwald S, Deuschl C, Ringelstein A et al. Diagnostic value of 3D fluid attenuated inversion recovery sequence in multiple sclerosis. *Acta Radiol* 2015;56(5):622–7.
- [108] Moraal B, Roosendaal SD, Pouwels PJW, Vrenken H, van Schijndel RA, Meier DS et al. Multi-contrast, isotropic, single-slab 3D MR imaging in multiple sclerosis. *Eur Radiol* 2008;18(10):2311–20.
- [109] Bink A, Schmitt M, Gaa J, Mugler JP, Lanfermann H, Zanella FE. Detection of lesions in multiple sclerosis by 2D FLAIR and single-slab 3D FLAIR sequences at 3.0 T: initial results. *Eur Radiol* 2006;16(5):1104–10.
- [110] Chagla GH, Busse RF, Sydnor R, Rowley HA, Turski PA. Three-dimensional fluid attenuated inversion recovery imaging with isotropic resolution and nonselective adiabatic inversion provides improved three-dimensional visualization and cerebrospinal fluid suppression compared to two-dimensional flair at 3 tesla. *Invest Radiol* 2008;43(8):547–51.
- [111] Kallmes DF, Hui FK, Mugler JP. Suppression of cerebrospinal fluid and blood flow artifacts in FLAIR MR imaging with a single-slab three-dimensional pulse sequence: initial experience. *Radiology* 2001;221(1):251–5.
- [112] Naganawa S, Koshikawa T, Nakamura T, Kawai H, Fukatsu H, Ishigaki T et al. Comparison of flow artifacts between 2D-FLAIR and 3D-FLAIR sequences at 3 T. *Eur Radiol* 2004;14(10):1901–8.
- [113] Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Forschler A, Berthele A et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage* 2012;59(4):3774–83.
- [114] Moraal B, Wattjes MP, Geurts JJG, Knol DL, van Schijndel RA, Pouwels PJW et al. Improved detection of active multiple sclerosis lesions: 3D subtraction imaging. *Radiology* 2010;255(1):154–63.
- [115] Barkhof F, Pouwels PJW, Wattjes MP. The Holy Grail in diagnostic neuroradiology: 3T or 3D? *Eur Radiol* 2011;21(3):449–56.
- [116] Geurts JJG, Pouwels PJW, Uitdehaag BMJ, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 2005;236(1):254–60.
- [117] Wattjes MP, Lutterbey GG, Gieseke J, Träber F, Klotz L, Schmidt S et al. Double inversion recovery brain imaging at 3T: diagnostic value in the detection of multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(1):54–9.
- [118] Bagnato F, Butman JA, Gupta S, Calabrese M, Pezawas L, Ohayon JM et al. In vivo detection of cortical plaques by MR imaging in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(10):2161–7.
- [119] Simon B, Schmidt S, Lukas C, Gieseke J, Träber F, Knol DL et al. Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla. *Eur Radiol* 2010;20(7):1675–83.
- [120] Tallantyre EC, Morgan PS, Dixon JE, Al-Radaideh A, Brookes MJ, Morris PG et al. 3 Tesla and 7 Tesla MRI of multiple sclerosis cortical lesions. *J Magn Reson Imaging* 2010;32(4):971–7.
- [121] Graaf WL de, Zwanenburg JJM, Visser F, Wattjes MP, Pouwels PJW, Geurts JJG et al. Lesion detection at seven Tesla in multiple sclerosis using magnetisation prepared 3D-FLAIR and 3D-DIR. *Eur Radiol* 2012;22(1):221–31.
- [122] Kilsdonk ID, Graaf WL de, Soriano AL, Zwanenburg JJ, Visser F, Kuijper JPA et al. Multicontrast MR imaging at 7T in multiple sclerosis: highest lesion detection in cortical gray matter with 3D-FLAIR. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(4):791–6.

- [123] Filippi M, Evangelou N, Kangarlu A, Inglese M, Mainero C, Horsfield MA et al. Ultra-high-field MR imaging in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2014;85(1):60–6.
- [124] Wattjes MP, Harzheim M, Lutterbey GG, Hojati F, Simon B, Schmidt S et al. Does high field MRI allow an earlier diagnosis of multiple sclerosis? *J Neurol* 2008;255(8):1159–63.
- [125] Lunde Larsen LS, Larsson HBW, Frederiksen JL. The value of conventional high-field MRI in MS in the light of the McDonald criteria: a literature review. *Acta Neurol Scand* 2010;122(3):149–58.
- [126] Seewann A, Kooi E, Roosendaal SD, Pouwels PJW, Wattjes MP, van der Valk P et al. Postmortem verification of MS cortical lesion detection with 3D DIR. *Neurology* 2012;78(5):302–8.
- [127] Sethi V, Yousry TA, Muhlert N, Ron M, Golay X, Wheeler-Kingshott C et al. Improved detection of cortical MS lesions with phase-sensitive inversion recovery MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2012;83(9):877–82.
- [128] Sethi V, Muhlert N, Ron M, Golay X, Wheeler-Kingshott CA, Miller DH et al. MS cortical lesions on DIR: not quite what they seem? *PLoS ONE* 2013;8(11):e78879.
- [129] Nelson F, Poonawalla A, Hou P, Wolinsky JS, Narayana PA. 3D MPRAGE improves classification of cortical lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(9):1214–9.
- [130] Pitt D, Boster A, Pei W, Wohleb E, Jasne A, Zachariah CR et al. Imaging cortical lesions in multiple sclerosis with ultra-high-field magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2010;67(7):812–8.
- [131] Nielsen AS, Kinkel RP, Tinelli E, Benner T, Cohen-Adad J, Mainero C. Focal cortical lesion detection in multiple sclerosis: 3 Tesla DIR versus 7 Tesla FLASH-T2. *J Magn Reson Imaging* 2012;35(3):537–42.
- [132] Kilsdonk ID, Wattjes MP, Lopez-Soriano A, Kuijer JPA, Jong MC de, Graaf WL de et al. Improved differentiation between MS and vascular brain lesions using FLAIR* at 7 Tesla. *Eur Radiol* 2014;24(4):841–9.
- [133] Daams M, Geurts JJG, Barkhof F. Cortical imaging in multiple sclerosis: recent findings and 'grand challenges'. *Curr Opin Neurol* 2013;26(4):345–52.

D ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 3.1: Kopfspule zur MR-Untersuchung des Kopfes	12
Abb. 3.2: Darstellung der Präzession eines Protons um die Hauptmagnetfeldachse B_0	13
Abb. 3.3: T1- und T2-Relaxation nach Applikation eines HF-Impulses	14
Abb. 3.4: Graphische Darstellung von T_1 und T_2	15
Abb. 3.5: Pulsdiagramm einer SE-Sequenz.....	18
Abb. 3.6: Pulsdiagramm einer Dual-Echo-SE-Pulssequenz.....	19
Abb. 3.7: Pulsdiagramm einer GRE-Pulssequenz	20
Abb. 3.8: Pulsdiagramm einer FSE-Sequenz	21
Abb. 3.9: Pulsdiagramm einer IR-Pulssequenz.....	22
Abb. 3.10: Aufzeichnung der Längs- und Quermagnetisierung einer IR-Sequenz	25
Abb. 3.11: Darstellung der Zunahme der Längsmagnetisierung während der TI-Intervalle für weiße Substanz (W), graue Substanz (G) und Liquor (L)	27
Abb. 3.12: Die vier Studiensequenzen im Überblick	27
Abb. 5.1: Darstellung einer periventrikulären Läsion.....	36
Abb. 5.2: Darstellung einer subkortikalen Läsion	37
Abb. 5.3: Beste Darstellbarkeit einer Hirnstammläsion mit der 3D-recFLAIR-Sequenz.....	37
Abb. 5.4: Beste Darstellbarkeit von Hirnstammläsionen mit der 3D-recFLAIR-Sequenz.....	38
Abb. 5.5: Vergleich der axialen und sagittalen Ebene der FLAIR und DIR-Sequenz.....	41

E TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1.1: McDonald-Kriterien 2010 für die Diagnose von MS	5
Tab. 3.1: Zusammensetzung des Patientenkollektivs	10
Tab. 3.2: T ₁ und T ₂ für bestimmte Gewebearten bei 1.5 T	15
Tab. 3.3: TE und TR für T ₁ -, T ₂ - und PD-gewichtete Bildgebung mittels SE-Sequenzen	18
Tab. 3.4: MRT-Sequenzparameter	24
Tab. 4.1: Anzahl der Läsionen nach anatomischen Regionen	30
Tab. 4.2: Deskriptive Statistik für Gesamtläsionszahlen und unterteilt nach Hirnregionen	31
Tab. 4.3: Relativer Vergleich von FLAIR mit T2, recFLAIR mit T2 und T2 mit recDIR in Prozent der Zunahme/Abnahme der Läsionszahl.....	33
Tab. 4.4: Relativer Vergleich von FLAIR mit recFLAIR, FLAIR mit recDIR und recFLAIR mit recDIR in Prozent der Zunahme/Abnahme der Läsionszahl	34

F DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich gerne herzlich bei all denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zu allererst bedanke ich mich vielmals bei Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Schuierer für die Übergabe dieses spannenden Themas und die hervorragende Betreuung während der gesamten Zeitdauer der Arbeit.

Herrn PD Dr. med. Klemens Angstwurm gilt mein Dank für die Unterstützung bei Fragen zur Diagnose der Studienpatienten.

Herrn Antonio Schuller danke ich herzlich für die ausführliche Beratung bei allen technischen Angelegenheiten und bei Fragen zu den MRT-Sequenzen.

Weiterhin danke ich meinen Eltern und meiner lieben Frau für die immerwährende Unterstützung im Alltag. Durch ihre motivierenden Worte und Gesten haben sie sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.