

Margot Andrea Reidel

Dr.med.

## **Magnetization-Transfer-Messungen bei verschiedenen Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz**

Geboren am: 20.04.1975

Reifeprüfung am : 17.06.1994 in Bensheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/95 bis zum WS 2000/01

Physikum am 13.09.1996 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 07.11.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Professor Dr.med.O.Jansen

Inhalt dieser Arbeit war die Untersuchung verschiedener Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz mit einer MR-Technik, die die Interaktion von freien Protonen und an Makromoleküle gebundenen Protonen mißt, und somit quantitative Aussagen über die Integrität der Myelinscheiden zuläßt. Untersucht wurden hydrozephale Patienten mit NPH und chronisch-obstruktivem Hydrozephalus bezüglich Veränderungen der weißen Substanz, die auf konventionellen PD- und T2-gewichteten Aufnahmen normal erschienen. Als Referenz dienten Werte von Probanden ohne Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz. Gemessen wurde in folgenden Regionen der weißen Substanz: periventrikuläre weiße Substanz, rostral und kaudal, Corpus callosum, Genu und Splenium, und Centrum semiovale. Zwei Regionen grauer Substanz wurden untersucht: Globus pallidus und Thalamus. Auf diese Weise konnte gezeigt werden, daß die auf konventionellen MR-Tomogrammen normal erscheinende weiße Hirnsubstanz chronisch-hydrozephaler Patienten Veränderungen aufwies,

die als signifikante Erniedrigung ( $p < 0,05$ ) der *Magnetization-Transfer-Ratio* meßbar waren:  $MTR_{(Normal)} = 47,33\%$  versus  $MTR_{(NPH)} = 44,98\%$  versus  $MTR_{(OH)} = 46,18\%$  (Werte der weißen Hirnsubstanz in den Regionen CCS, CCG, PVR, PVK). Dies galt für die Regionen periventrikuläre weiße Substanz, rostral und kaudal sowie für das Corpus callosum, Genu und Splenium, nicht jedoch für die Region des Centrum semiovale. Dabei war der Abfall der MTR in der weißen Substanz der NPH-Patienten niedriger als der Abfall der MTR der OH-Patienten ( $p > 0,05$ ).

Die klinische Symptomatik der beiden Hydrozephalus-Gruppen wurde ermittelt und anhand eines Score-Systems und der Karnofsky-Skala quantifiziert. Beide Parameter dokumentierten die ausgeprägtere klinische Symptomatik in der NPH-Gruppe, bei allerdings auch deutlich höherem Durchschnittsalter in dieser Gruppe (71 Jahre versus 41 Jahre in der OH-Gruppe). Hier konnte eine Verbindung zu dem ausgeprägteren Abfall der  $MTR_{rel}$  ( $MTR_{rel(NPH)} = -0,050$  versus  $MTR_{rel(OH)} = -0,024$ ) der NPH-Gruppe hergestellt werden.

Desweiteren wurden Patienten mit vier anderen Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz untersucht und die *MTR* ermittelt: Multipler Sklerose ( $MTR_{rel} = -0,443\%$ ); ischämischer Hirninfarkt ( $MTR_{rel} = -0,284\%$ ); fokales Hirnödem ( $MTR_{rel} = -0,321\%$ ) sowie zerebrale Mikroangiopathie ( $MTR_{rel} = -0,186\%$ ). Wir prüften die von uns mittels einer optimierten MT-Technik gefundenen Ergebnisse zur *MTR* auf Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen Werten und konnten die Ergebnisse der Literatur bestätigen.

Fünf Patienten mit chronisch-obstruktivem Hydrozephalus wurden im Verlauf vor und nach Liquordrainage untersucht, bei gleichzeitiger Dokumentation der klinischen Symptomatik und der Ventrikeldynamik. Es konnte jedoch keine relevante Korrelation dieser drei Parameter (*MTR*, klinische Scores, Ventrikelweite) im Verlauf festgestellt werden. Als Ursache können eine eventuell fixierte Schädigung der weißen Substanz ohne Möglichkeit der *MTR*-Normalisierung und methodische Gründe aufgeführt werden. In den aufeinanderfolgenden

Messungen war es nicht möglich, die Meßflächen exakt zu repositionieren. Auch für die Erfassung der klinischen Symptomatik und der Ventrikeldynamik bedarf es hinsichtlich dieser Fragestellung einer genaueren Methodik.

Bei Einordnung der von uns ermittelten relativen Differenzen der *MTR* chronisch-hydrozephaler Patienten ( $MTR_{rel}=-0,025$  bis  $-0,059$ ) in eine Rangfolge aus bereits publizierten Daten, konnten die von uns ermittelten Werte zwischen den publizierten Wert für die Frühphase der Wallerschen Degeneration ( $MTR_{rel}=+0,06$ ) und den der normal erscheinenden weißen Substanz bei Multipler Sklerose ermittelten Wert ( $MTR_{rel}=-0,065$ ) eingeordnet werden. Sehr viel niedriger waren die Werte, die in demyelinisierten Plaques bei Multipler Sklerose ( $MTR_{rel}=-0,41$ ) gefunden wurden.

Der genaue Schädigungsmechanismus der weißen Hirnsubstanz bei chronischem Hydrozephalus ist nach wie vor ungeklärt und vermutlich multifaktoriell bedingt (Schädigung infolge von Zug- und Scherkräften an den markreichen Fasern, ischämische Schädigung infolge von vermindertem Blutfluß in der periventrikulären weißen Substanz und vermehrter Wassergehalt des interstitiellen Raumes durch transependymale Liquordiffusion in die periventrikuläre weiße Hirnsubstanz).

Die vorliegende Arbeit dokumentiert, daß mit der MT-Technik subtile Marklagerveränderungen erfaßt werden können, die der normalen Bildgebung entgehen. Damit eignet sich die Methode grundsätzlich, um therapiebezogene Verlaufskontrollen durchzuführen. Voraussetzung dafür ist eine weitere Optimierung und Erweiterung der hier vorgestellten Technik, um folgende Kriterien zu erfüllen: Möglichkeit einer exakt-reproduzierbaren Positionierung der *ROI* in wiederholten MR-tomographischen Untersuchungen, Erstellung eines MR-Histogrammes, das die Möglichkeit volumetrischer Bestimmung der *MTR* erlaubt und die Bestimmung der Ventrikelgröße über MR-Volumetrie.

Auf den Ergebnissen dieser Arbeit zu *Magnetization-Transfer-Kontrast* beruhende weiterführende Studien werden die hier beschriebenen Ergebnisse vertiefen, zum besseren Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen in der Schädigung der weißen Hirnsubstanz beitragen, aufschlußreiche Erkenntnisse über den Komplex des chronischen Hydrozephalus liefern und nicht-invasive, therapiebezogene Verlaufskontrollen auf dem Gebiet der Neurologie und der Neurochirurgie ermöglichen.

