

Isabella Pflugmann
Dr. med.

Untersuchung zur Differenzierung aktiver und inaktiver Läsionen bei Multipler Sklerose mittels der Natrium (^{23}Na) Magnetresonanztomografie

Fach/Einrichtung: Neurologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Bendszus

Die Multiple Sklerose (MS) ist die Hauptursache für nicht-traumatische neurologische Behinderungen bei jungen Erwachsenen in Nord-Amerika und Europa. Es handelt sich dabei um eine heterogene Erkrankung des zentralen Nervensystems mit einem Nebeneinander von entzündlichen, demyelinisierenden und neurodegenerativen Prozessen. Der pathophysiologische Mechanismus der Multiplen Sklerose hat in der Protonen-Magnetresonanztomographie kein spezifisches Korrelat. Sowohl die T2-Signale als auch die kontrastmittelverstärkten T1-Signale sind prinzipiell unspezifisch für MS-Läsionen und damit den vorliegenden Läsionstyp. Experten fordern daher eine spezifischere Bildgebung, um die klinisch relevante Differenzierung zwischen den Läsionstypen zu realisieren. Basierend auf den Erkenntnissen zur Rolle der Natrium-Kanäle bei Multipler Sklerose kann die Natrium-Magnetresonanztomographie als eine weitere geeignete Bildgebung angesehen werden. Bei den bisherigen Studien zur Natrium-Bildgebung wurde bisher lediglich das Signal des Gesamtnatriums erfasst, das jedoch keine differenzierten Informationen über die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse erlaubt. Eine Möglichkeit, spezifischer Informationen zu erlangen, ist die Anwendung des in der vorliegenden Arbeit untersuchten relaxations-gewichteten (oder: intrazellulär-gewichteten) Natrium-Signals, da diese Technik Natrium-Ionen mit kurzer Relaxationszeit erfasst, die zu einem großen Anteil, jedoch nicht ausschließlich, intrazellulär lokalisiert sind und damit eine intrazelluläre Wichtung des Natrium-Signals erlangt wird.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Hypothese zu prüfen, ob sich das Gesamtnatriumsignal bzw. das relaxations-gewichtete Natrium-Signal von akuten und chronischen Läsionen unterscheiden.

Es wurden prospektiv 29 Patienten mit der Diagnose Multipler Sklerose untersucht. Mit dem Goldstandard, der kontrastmittelgestützten Protonen-Magnetresonanztomographie an einem 3-Tesla-Gerät der neuroradiologischen Abteilung der Universität Heidelberg wurden die entzündlichen Läsionen hinsichtlich des Läsionstyp klassifiziert. Dabei wurden akute Läsionen durch die Aufnahme von Kontrastmittel definiert. Innerhalb einer Woche nach der Protonen-MRT erfolgte die Untersuchung mittels Natrium-Magnetresonanztomographie am 7-Tesla-Ganzkörpermographen. Es wurden das Signal des Gesamtnatriums und das relaxations-gewichtete Natrium-Signal des Gehirns gemessen. Um den Läsionstyp vorherzusagen, wurden generalisierte lineare gemischte Modelle angewandt, die auch eine Kontrolle der unterschiedlichen Anzahl an Läsionen bei den einzelnen Patienten erlaubte. Auch weitere Faktoren, die mit dem Läsionstyp assoziiert sein könnten, wie z.B. die Krankheitsdauer, wurden durch Einschluss in das Vorhersagemodell berücksichtigt.

Es wurden 302 Läsionen in den Gehirnen der Patienten gefunden, 232 chronische und 70 akute Läsionen. Das generalisierte lineare gemischte Modell zeigt, dass sowohl das Signal des Gesamtnatriums als auch das relaxations-gewichtete Natrium-Signal signifikant den Läsionstypen vorhersagten (Signal des Gesamtnatriums: $\chi^2(1) = 27,89$, $p < 0,001$; relaxations-gewichtetes Natrium-Signal: $\chi^2(1) = 5,76$, $p = 0,016$). Die Analyse akuter Läsionen des longitudinalen Experimentes zeigte, dass nach Gabe von hochdosiertem Methylprednisolon das Signal des Gesamtnatriums um 0,07 arbiträre Einheiten ([-0,18; 0,03]; 95%-Konfidenzintervall basierend auf dem parametrischen Bootstrapping) und das relaxations-gewichtete Natrium-Signal um 1,45 arbiträre Einheiten [-2,51; -0,38] abnahm.

Beide Natrium-Signale der akuten Läsionen waren im Vergleich zu den chronischen Läsionen signifikant erhöht, was gut mit den Erkenntnissen aus präklinischen Studien bzw. aus Tiermodell der MS übereinstimmt. Durch die Zerstörung der Myelinschicht, bedingt durch die eingewanderten Immunzellen, kommt es zur Umverteilung und Neu-Expression der Na-Kanäle $Na_v1.6$ entlang der Axone. Dem erhöhten Natrium-Einstrom während Weiterleitung der Aktionspotentiale kann die Na-K-ATPase aufgrund des Energiemangels durch die gleichzeitig geschädigte Mitochondrien nicht entgegenwirken und es kommt zur Ansammlung von Natrium-Ionen in den Axonen. Daher wurde ein erhöhtes intrazellulär-gewichtetes Natrium-Signal der akuten Läsionen erwartet, was mit den Ergebnissen dieser Arbeit übereinstimmt.

Das relaxations-gewichtete Natrium-Signal zeigt neue biologische Informationen zu inflammatorischen Läsionen auf, passend zu den pathophysiologischen Vorgängen bei Multipler Sklerose, die zu den intrazellulären Natrium-Ansammlungen führen. Die Natrium-Magnetresonanztomographie ist ein erfolgversprechender Kandidat als Biomarker zur Diagnostik und Therapieevaluation von Multipler Sklerose-Läsionen.