

Diplomarbeit

Virchow Robin Räume in der MRT des Neurokraniums bei Multipler Sklerose

Häufigkeit, Lokalisation und Korrelation mit dem Krankheitsverlauf

eingereicht von

Oliver Nistl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)

an der **Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

Institut für Radiologie/Abteilung für Neuroradiologie

unter der Anleitung von

OA Dr. med. Marton Magyar

und

Ao. Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.med.univ. Josef Simbrunner

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die, den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen, Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 05.07.2017

Oliver Nistl, eh.

Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Hannes Deutschmann und Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. Josef Simbrunner für die Bereitstellung der MRT-Daten und für die Möglichkeit diese Arbeit am LKH-Univ. Klinikum Graz, Institut für Neuroradiologie durchzuführen.

Herrn Dr. Marton Magyar danke ich für die hervorragende Betreuung und für die Beantwortung meiner Fragen.

Außerdem danke ich Frau Dr. Birgit Jandl, die mich bei stilistischen Fragestellungen zu dieser Arbeit unterstützt hat.

Besonderer Dank gilt meiner Freundin Isabella, die mir bei Fragen zur Formatierung geholfen hat und auch emotional eine sehr große Stütze war.

Mein größter Dank gilt meiner Mutter, die mich von Beginn bis zum Ende meines Studiums grenzenlos unterstützt hat!

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: FLAIR- MS-Plaque, eigenes Bild	22
Abbildung 2:FLAIR-Sequenz MS Plaque, eigenes Bild	23
Abbildung 3: T1WI-Kontrasmittel MS Plaque, eigenes Bild	23
Abbildung 4:T2WI sagittal “Dawson Fingers“, eigenes Bild	24
Abbildung 5: McDonald Kriterien (2010), http://oegpb.at/2015/04/19/dfp-ms-verlaufsformen-und-diagnostik/ , Zugriff: 25.05.2017	25
Abbildung 6: Schematische Darstellung des perivaskulären Raums (PVS) in den Basalganglien (a) und dem Areal der Großhirnrinde (b), Pollock et al.(16).	32
Abbildung 7: T2WI Corona Radiata, eigenes Bild	34
Abbildung 8: T2WI Stammganglien, eigenes Bild	34
Abbildung 9: T2WI Pons, eigenes Bild	35
Abbildung 10: T2WI Parahippocampal, eigenes Bid.....	35
Abbildung 11T2WI- Stammganglien	49
Abbildung 12: T2FLAIR-Stammganglien, eigenes Bild	50
Abbildung 13: T2WI- Corona radiata, eigenes Bild	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MRT- Sequenzen, eigene Darstellung in Anlehnung an Johnson, 2016 (55)	47
Tabelle 2: eigene Darstellung zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	52
Tabelle 3: eigene Darstellung zur Unterteilung der VRR in Gebieten mit Zuordnung zu Score	54
Tabelle 4: eigene Darstellung zu den demographischen Daten der Untersuchungsgruppen	56
Tabelle 5: eigene Darstellung der klinischen Charakteristika der MS-Population	57
Tabelle 6: eigene Darstellung: Verdachts bzw. Zuweisungsdiagnose der Kontrollgruppe in absoluten Zahlen	Error! Bookmark not defined.
Tabelle 7: eigene Darstellung, Gesamtscore	59
Tabelle 8: eigene Darstellung, Mittelwert VRR MS-Gruppe/Kontrollgruppe/Gesamt	59
Tabelle 9: eigene Darstellung, Vergleich Häufigkeiten VRR Centrum Semiovale ...	61
Tabelle 10: eigene Darstellung, Mittelwert VRR MS-Gruppe/Kontrollgruppe/Centrum Semi-Ovale	61
Tabelle 11: eigene Darstellung, Vergleich Häufigkeiten VRR Basalganglien	62
Tabelle 12: eigene Darstellung, Mittelwert VRR MS-Gruppe/Kontrollgruppe/Basalganglien	62
Tabelle 13: eigene Darstellung, Vergleich Häufigkeiten VRR Mesencephalon	63

Tabelle 14: eigene Darstellung Mittelwert VRR MS-Gruppe/Kontrollgruppe/Mesencephalon	64
Tabelle 15: eigene Darstellung, Vergleich Häufigkeiten VRR Hippocampus	64
Tabelle 16: eigene Darstellung, Mittelwert VRR MS-Gruppe/Kontrollgruppe/Hippocampus	65
Tabelle 17: eigene Darstellung, Kreuztabelle klinische Daten	65
Tabelle 18: eigene Darstellung, Mittelwert VRR MS-Gruppe RRMS/SPMS	66

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	13
1.2 Multiple Sklerose	13
1.2.1 Epidemiologie	13
1.2.2 Ätiopathogenese	14
1.2.3 Histopathologie der MS	16
1.2.4 Klinik, Diagnostik und Therapie	18
1.3 Virchow-Robin Räume	30
1.3.1 Anatomische Architektur der Virchow Robin Räume	30
1.3.2 Funktion der Virchow Robin Räume	36
1.3.3 Klinische Bedeutung der Virchow Robin Räume	37
1.3.4 Aktueller Stand der Forschung	39
1.4 Zielsetzung	42
1.4.1 Hypothese	42
2. Methodik	43
2.1 Bildgebung	43
2.1 Selektion der Studienpopulation	51
2.1.1 Auswahl der MS-Population	51
2.1.2 Auswahl der Kontrollgruppe	51
2.2 MRT- Datenerhebung	53
2.3 Erhebung klinischer Daten	55
2.4 Statistische Auswertung	55
3. Ergebnisse	56
3.1 Charakteristika der Kohorten	56
3.1.1 Demographie	56
3.1.2 Charakteristika der MS- PatientInnen	57
3.1.3 Charakteristika der Kontrollgruppe	57
3.2 Virchow Robin Räume bei Multipler Sklerose	58
3.2.1 Häufigkeit von Virchow Robin Räumen	59
3.2.2 Merkmale der Virchow-Robin-Räumen (VRR)	60
3.2.3 Korrelation mit Erkrankungsvariablen	65
4 Diskussion	67
4.1 Häufigkeit von Virchow Robin Räumen	67
4.2 Lokalisation von Virchow Robin Räumen	68
4.3 Korrelation von Virchow Robin Räumen mit klinischer MS-Verlaufsform	69

4.4	Stärken und Schwächen der Studie	71
5.	Schlussfolgerung.....	73
6.	Literaturverzeichnis	74
7	Anhang.....	79

Zusammenfassung

HINTERGRUND: Die Multiple Sklerose (MS) ist im jungen Erwachsenenalter die häufigste chronisch entzündlich demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS). Virchow-Robin-Räume (VRR) sind perivaskuläre Räume, die die penetrierenden Gefäße im Gehirnparenchym umgeben und in direkter Verbindung zum subpialen Raum stehen. Durch Studien wurde nachgewiesen, dass VRR Funktionen in der Immunphysiologie des Gehirns übernehmen. Ihre Beteiligung an entzündlichen Hirnerkrankungen und die Bedeutung der den VRR bei Multipler Sklerose (MS) zukommt, sind nach wie vor umstritten, jedoch wurde ein Zusammenhang zwischen MS und VRR durch einige Studien belegt. Auch diese Arbeit untersuchte diesen Zusammenhang. Ziel dieser Studie war es festzustellen, ob ein vermehrtes Auftreten von erweiterten VRR bei MS aufzufinden ist und ob die Vermehrung und Erweiterung der VRR in Korrelation mit der Verlaufsform der MS steht.

METHODIK: Im Rahmen dieser Studie wurden retrospektiv Magnetresonanztomographien von 141 MS-PatientInnen (mittleres Alter 37,22 Jahre; 62,6% weiblich) sowie von 65 Personen der Kontrollgruppe (mittleres Alter 38,55 Jahre; 60% weiblich) auf das Vorkommen von erweiterten VRR untersucht. Zur Untersuchung wurde ausschließlich ein 3 Tesla MRT verwendet. Die VRR wurden an 4 Positionen des Gehirns anhand eines Studienprotokolls nach ihrer Größenausdehnung und Häufigkeit beurteilt. In weiterer Folge wurde bei der MS-Gruppe unter Einbeziehung der klinischen Verlaufsform der Erkrankung eine Korrelation in Zusammenhang mit vermehrtem Auftreten von erweiterten VRR geprüft.

ERGEBNISSE: Die Häufigkeit der VRR Erweiterung zwischen Personen mit MS und der Kontrollgruppe ergab ein signifikant häufigeres Auftreten von erweiterten VRR ($p < 0,05$) in der MS-Gruppe. Dieser signifikante Unterschied konnte in allen 4 untersuchten Regionen des Gehirns nachgewiesen werden. Am häufigsten zeigte sich sowohl bei der MS-Gruppe als auch bei der Kontrollgruppe eine VRR Erweiterung im

Bereich der Basalganglien. Im Hinblick auf die Verlaufsformen der Erkrankung zeigte sich, dass die 19 Patientinnen und Patienten, welche sich im Krankheitsverlauf mit dem sekundär progressivem Subtyp (SPMS) präsentierten eine signifikant höhere Häufigkeit der VRR Erweiterung aufwiesen ($p < 0,05$), als die 105 Patientinnen und Patienten mit dem rezidivierendem Subtyp (RRMS).

DISKUSSION: In der vorliegenden Studie konnte ein signifikant vermehrtes Auftreten von erweiterten VRR bei dem MS-Patientenkollektiv im Vergleich zur Kontrollgruppe in vier untersuchten Regionen des Zentralnervensystems nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis steht trotz unterschiedlicher Fallzahl und Studienprotokolle im Einklang mit mehreren Publikationen. Es konnte nachgewiesen werden, dass beim sekundär progressiven Subtyp der Multiplen Sklerose erweiterte VRR vermehrt und häufiger aufzufinden sind als beim rezidivierenden Subtyp der Erkrankung. Dieses Ergebnis ist vermutlich auf dem Alterungsprozess und die neurodegenerative Progression der Erkrankung zurückzuführen.

Abstract

BACKGROUND: Multiple sclerosis (MS) is the most common inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS). Virchow-Robin spaces (VRR) are perivascular spaces, which surround the penetrating vessels in the brain cavity and are directly connected to the subpial space. VRR are involved in inflammatory processes in the brain. A number of studies have already shown a link between MS and VRR. Thus, this work also devoted itself to this context. The purpose of this study was to determine whether an increased incidence of extended VRR is found in MS.

METHODS: In the course of this study retrospective magnetic resonance tomograms of 141 MS patients (mean age 37.22 years, 62.6% female) as well as 65 persons of the control group (mean age 38.55 years, 60% female) On the occurrence of extended VRRs. Only 3Tesla MRI was used for the examination. The VRR were assessed at four positions of the brain by a study protocol according to their size and frequency. Subsequently, a correlation was examined in the MS group, including the clinical course of the disease, in conjunction with the increased occurrence of extended VRR.

RESULTS: The frequency of VRR expansion between individuals with MS and the control group resulted in a significantly more frequent occurrence of extended VRR ($p < 0.05$) in the MS group. This significant difference could be detected in all four investigated regions of the brain. Most frequently, both the MS group and the control group showed a VRR expansion in the area of the basal ganglia. With regard to the course of the disease, it was found that the 19 patients who presented with the secondary progressive subtype (SPMS) during the course of the disease showed a significant higher frequency of the VRR extension ($p < 0.05$) than the 105 patients with the recurrent subtype (RRMS).

DISCUSSION: In the present study, a significantly increased incidence of extended VRR in the MS patient group compared with the control group was demonstrated in four Levels of the central nervous system. This result is consistent with several publications despite the different number of cases and study protocols. It could be demonstrated that in the secondary progressive subtype of multiple sclerosis, extended

VRRs are increased and more frequently found than in the recurrent subtype of the disease. This result is presumably due to the aging process and the neurodegenerative progression of the disease.

1 Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter zu bleibender Behinderung und vorzeitiger Berentung führt. Es handelt sich um eine immunvermittelte chronisch entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems(ZNS), die histopathologisch in unterschiedlicher Ausprägung zu Demyelinisierung und axonalem Schaden führt. (62). Es wird angenommen, dass MS eine immunvermittelte Erkrankung ist, obwohl ihre Ätiopathogenese noch nicht vollständig geklärt ist. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen genetischen und Umweltfaktoren, welche die Erkrankung auslösen (5). Ein Merkmal bei MS-Läsionen ist eine Anhäufung von entzündlichen Zellen in Virchow Robin Räumen (VRR) (61). Diese perivaskulären Räume, die die penetrierenden Gefäße im Gehirnparenchym umgeben und in direkter Verbindung zum subpialen Raum stehen sind an entzündlichen Prozessen im Gehirn beteiligt (39). Daher war es Ziel der vorliegenden Arbeit, die Häufigkeit der Dilatation von VRR auf vier Ebenen bei PatientInnen mit MS zu bestimmen. Weiters wurde bewertet, ob es einen signifikanten Unterschied in der Anzahl und Größe der VRR bei MS-PatientInnen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gibt. In weiterer Folge wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen der Verlaufsform der MS-Erkrankung und der Erweiterung der VRR bei MS-PatientInnen besteht. Um diese Fragestellungen zu beantworten wurde eine retrospektive MRT-Studie durchgeführt.

Im ersten Teil der Arbeit soll ein Überblick über die Erkrankung Multiple Sklerose gegeben werden. Anschließend wird näher auf VRR und deren Funktion im ZNS eingegangen.

1.2 Multiple Sklerose

1.2.1 Epidemiologie

Die Multiple Sklerose ist die häufigste neurologische Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter auftritt und zu bleibender Behinderung führt. Es handelt sich um eine immunvermittelte chronisch entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems(ZNS) (62). Weltweit sind etwa 2,3 Millionen Menschen an MS erkrankt (1). Nach aktuellen Schätzungen liegt die Prävalenz weltweit bei 33 Einwohner pro 100.000. Es zeigt sich

entsprechend epidemiologischen Untersuchungen ein Nord-Süd-Gefälle mit jeweils polwärts zunehmender Häufigkeit und geringer, nahezu fehlender Prävalenz in Äquatornähe. Die weltweit höchste Prävalenz findet sich in Canada bei 290 pro 100.000 Personen. Bezogen auf 100.000 Einwohnerinnen bzw. Einwohner beträgt die Prävalenz für Österreich und Deutschland etwa 140. In Dänemark beispielsweise liegt die Prävalenz bei 220 in Albanien bei 20 pro 100.000 Einwohnerinnen bzw. Einwohner, was das Nord-Süd-Gefälle neuerlich verdeutlicht (2).

Hinsichtlich der Inzidenz bei MS fällt auf, dass sie auf beiden Hemisphären mit zunehmender Entfernung vom Äquator ansteigt (3). Der weltweite Durchschnitt liegt laut Angaben der WHO bei 2,5 pro 100.000, europaweit bei 4:100.000 (4). Hierbei ist zu beachten, dass sich die Angaben aufgrund der verbesserten Diagnostik vor allem in ärmeren Regionen laufend verändern (2).

1.2.2 Ätiopathogenese

Die Ursache der MS ist bis heute noch unbekannt. Es wird jedoch angenommen, dass es sich bei der Krankheitsentstehung um eine Kombination von genetischen und umweltbedingten Faktoren wie infektiösen Agenzien handelt (7). Nachfolgend soll in erster Linie auf die genetischen Faktoren näher eingegangen werden:

Multiple Sklerose wird nach heutigem Wissensstand nicht als Erbkrankheit betrachtet. Es wurde jedoch gezeigt, dass eine Reihe von genetischen Variationen das Risiko erhöht, an MS zu erkranken. Je enger Personen mit einem Betroffenen verwandt sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, an MS zu erkranken. Eineiige Zwillinge sind in etwa zu 30% gleichzeitig von der Erkrankung betroffen. Bei zweieiigen Zwillingen liegt das Risiko in etwa bei 5%, für Geschwister beträgt das Risiko 2,5%. Wenn beide Elternteile die Erkrankung haben, ist das Risiko ihrer Kinder an MS zu erkranken um das 10-fache höher, als jenes der Gesamtbevölkerung (5).

Spezifische Gene die mit MS in Verbindung gebracht wurden, stehen in direkter Verbindung mit menschlichen Leukozytenantigenen, dem (HLA)- System. Es handelt sich hierbei um eine Gruppe von Genen auf Chromosom 6, die als Haupt- Histokompatibilitätskomplex (MCH) fungieren (5). Seit 1980 ist bekannt, dass genetische Veränderungen in der HLA-Region die Wahrscheinlichkeit erhöhen an MS zu erkranken. Änderungen in derselben HLA-Region konnte auch mit der Entstehung, von anderen Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht werden, wie zB. Diabetes Mellitus Typ

I, systemischer Lupus erythematodes und Morbus Crohn. Es wird vermutet, dass HLA-Änderungen zwischen 20 und 60% der genetischen Prädisposition ausmachen. Moderne genetische Methoden (genomweite Assoziationsstudien) haben mindestens zwölf weitere Gene außerhalb des HLA-Locus entdeckt, die die Wahrscheinlichkeit erhöhen an MS zu erkranken (6).

In weiterer Folge werden die Umweltfaktoren, die die Entstehung der MS begünstigen näher erläutert:

In den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von Krankheitserregern als Auslöser der MS vorgeschlagen, jedoch konnte keiner bestätigt werden (7). Es konnte jedoch beobachtet werden, dass beispielsweise der Umzug von einem Ort der Erde an einen anderen, das Risiko an MS zu erkranken beeinflusst (8). Auf Basis dieser Beobachtungen versuchte man den Krankheitsmechanismus zu erklären und es wurden zwei Hypothesen ausgemacht, welche einerseits die Hygiene-Hypothese und andererseits die Prävalenz-Hypothese beinhalteten.

Die Hygiene-Hypothese besagt, dass die Exposition gegenüber bestimmten Infektionserregern früh im Leben schützend wirkt, wobei die Krankheit eine Antwort auf eine späte Begegnung mit solchen Agenden ist (7). Die Prävalenz-Hypothese schlägt vor, dass die Erkrankung auf ein infektiöses Agens in Gebieten zurückzuführen ist, in denen MS häufiger vorkommt und dass es bei den meisten Individuen eine laufende Infektion ohne Symptome verursacht. Nur in wenigen Fällen und nach vielen Jahren kommt es zur Demyelinisierung (8). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Hygiene-Hypothese weltweit mehr Unterstützung erhalten hat, als die Prävalenz-Hypothese (7).

Nachweis für ein Virus als Ursache der Erkrankung sind oligoklonale Banden im Gehirn und der Zerebrospinalflüssigkeit. Es konnten einige Virusinfektionen mit Demyelinisierungsenzephalitis in Verbindung gebracht werden. Hierzu zählen Herpesviren und vor allem das Epstein-Barr-Virus(9). Personen, die in ihrem Leben nie vom Epstein-Barr-Virus infiziert wurden haben ein geringeres Risiko an MS zu erkranken. Weiters haben Menschen, die es im jungen Erwachsenenalter hatten, ein höheres Risiko an MS zu erkranken, als Menschen, die im Kindesalter an Mononukleose erkrankten. Weitere Virus-Erkrankungen die in Verbindung mit MS stehen könnten, sind Masern, Mumps und Röteln (7).

Vitamin-D Stoffwechsel Hypothese:

Wie bereits in der Epidemiologie erwähnt, ist die Anzahl der Krankheitsfälle im Bereich der Äquatorialzone geringer. Dieser Umstand wird mit dem Vitamin-D Spiegel in Zusammenhang gebracht. Vitamin entsteht im menschlichen Körper hauptsächlich, durch Sonneneinstrahlung, in der Haut. Menschen die im Kindesalter vermehrt Sonnenstrahlung ausgesetzt sind, wie auch Menschen mit generell erhöhten Vitamin-D Spiegeln haben ein geringeres Risiko an MS zu erkranken (10). Die niedrige Inzidenz von MS bei grönländischen Inuiten, wird aufgrund ihrer Vitamin-D reichen Ernährung erklärt, obwohl sie weit entfernt der Äquatorialzone leben (11). Es besteht die Vermutung, dass eine konsequente Supplementation von Vitamin-D die Zahl der MS Erkrankungsfälle verringern könnte (8).

1.2.3 Histopathologie der MS

Die Krankheitsentstehung der MS wird durch drei Hauptmerkmale gekennzeichnet. Zu diesen zählt die Bildung von Läsionen im Zentralnervensystem (ZNS) (auch als Plaques bezeichnet), Entzündungen im ZNS und in weiterer Folge die Zerstörung der Myelinscheiden von Neuronen. Diese Merkmale interagieren auf eine komplexe und noch nicht vollständig geklärte Weise. Es kommt zum Nervengewebeabbau, was wiederum für die typischen Anzeichen und Symptome der MS verantwortlich sind (7). Darüber hinaus ist MS vermutlich eine immunvermittelte Störung, die sich aus einer Interaktion der Genetik eines Individuums und noch nicht identifizierten Umweltursachen entwickelt (12). Weiters wird vermutet, dass der Schaden des Nervensystems durch einen Angriff des eigenen Immunsystems herbeigeführt wird (7).

Der Name Multiple Sklerose bezieht sich auf die Narben (Skleren - besser bekannt als Plaques oder Läsionen), die sich im Nervensystem bilden. Am häufigsten wird durch MS-Läsionen die weiße Substanz im Sehnerv, im Hirnstamm, in den Basalganglien, im Rückenmark und in der Nähe der Seitenventrikel beschädigt (7). Die weiße Substanz ist das Gewebe, durch das Nachrichten zwischen verschiedenen Bereichen des ZNS transportiert werden. Durch den hohen Fettanteil der Substanz Myelin, welche durch Oligodendrozyten gebildet wird, entsteht die weiße Farbe. Das Myelin umgibt die Nervenfasern (Axone) und wirkt als elektrische Isolierung. Diese Isolierung ist von großer Bedeutung, um Nachrichten schnell von einem Ort zum anderen innerhalb des

ZNS zu transportieren (12). Im Rahmen der MS gehen Oligodendrozyten zugrunde. Diese Zellen sind für die Schaffung und Aufrechterhaltung einer Fettschicht, der Myelinscheide von Bedeutung. Die Myelinscheide umgibt das Axon und hilft dem Neuron elektrische Signale zu transportieren (Aktionspotenziale) (7). Wenn die MS fortschreitet, kommt es zu einem vollständigen Verlust von Myelin und das Neuron ist nicht mehr dazu im Stande effektiv elektrische Signale über sein Axon weiter zu leiten (13). Im frühen Stadium der Erkrankung findet durch Remyelinisierung ein körpereigener Reparaturprozess statt, die Oligodendrozyten sind dabei aber nicht in der Lage, die geschädigte Myelinscheide wieder vollständig aufzubauen. Wiederholte MS-Schübe führen sukzessiv zu fehlender Remyelinisierung, bis eine scharlachartige Plakette um die beschädigten Axone aufgebaut ist (13). Diese Narben um die Axone sind der Ursprung der Symptome der MS.

Abgesehen vom Demyelinisierungsprozess ist ein weiteres Zeichen der MS eine auto-reaktive Entzündung. Durch Störung der Blut-Hirn-Schranke (BBB) wandern T-Lymphozyten in das Hirnparenchym über die perivaskulären Räume ein. Das körpereigene Myelin wird als fremd erachtet und angegriffen. Der T-Zell Angriff auf körpereignes Myelin ist der Auslöser für einen entzündlichen Prozess, es werden weitere Immunzellen aktiviert und es kommt einerseits zur Freisetzung von löslichen Faktoren den Zytokinen und andererseits zur Antikörperbildung. In weiterer Folge werden Makrophagen aktiviert, welche über die gestörte BBB ins Hirnparenchym einwandern können, das führt zur Autophagozytose, Schwellung und weitere lösliche Faktoren werden produziert. Durch diesen entzündlichen Prozess wird die Übertragung von Informationen zwischen Neuronen auf verschiedener Weise gestört. Die freigesetzten löslichen Faktoren können die Neurotransmission durch intakte Neurone stoppen oder den weiteren Verlust von Myelin verstärken. Im Rahmen der Autophagozytose kann das Axon auch vollständig brechen und zugrunde gehen (7). Die Blut-Hirn-Schranke ist ein Teil des Kapillarsystems des Gehirns, das den Eintritt von T-Zellen und Makrophagen in das zentrale Nervensystem verhindert. Der genau Mechanismus bei dem es zu einer Störung der BBB bei MS kommt, also der initiale Schritt der Entzündungsreaktion, ist noch nicht vollständig geklärt (12).

Ätiopathogenetisch relevant im Kontext der vorliegenden Arbeit erscheint, dass Entzündungszellen über perivaskuläre Räume (Virchow-Robin-Räume) in das Zentralnervensystem gelangen. Diese mit interstitieller Flüssigkeit gefüllten Räume könnten somit neben ihrer physiologischen Funktion - die lymphatische Drainage - für die Aktivierung und Migration von Immunzellen bei der Multiplen Sklerose verantwortlich sein. Diese Theorie wird durch eine Studie von Wuerfel et al. (2008) gestützt, in der gezeigt werden konnte, dass Virchow-Robin-Räume bei PatientInnen mit MS, insbesondere bei akuter Inflammation, ein signifikant größeres Volumen haben als bei Gesunden (14).

1.2.4 Klinik, Diagnostik und Therapie

Eine Person, die an MS erkrankt ist, kann fast jedes neurologische Symptom oder Zeichen aufweisen, wobei autonome, visuelle, motorische und sensorische Ausfälle am häufigsten sind. Die spezifischen Symptome werden durch die Stellen der Läsionen im Nervensystem bestimmt und können als Verlust der Empfindlichkeit oder Veränderungen in der Empfindung von Betroffenen wahrgenommen werden. Die Betroffenen berichten über ein Kribbeln, Nadeln, Taubheitsgefühl, Muskelschwäche, verschwommenes Sehen, sehr ausgeprägte Reflexe, Muskelkrämpfe oder Schwierigkeiten beim Bewegen, Koordinations- und Balancestörungen (Ataxie), weiters können Probleme mit der Sprache oder dem Schlucken, visuelle Probleme (Nystagmus, Optikusneuritis oder Doppelsicht), Störungen der Blasen und Darmmotalität, akute oder chronische Schmerzen sowie ein Gefühl der Abgeschlagenheit auftreten. Emotionale Probleme, Schwierigkeiten beim Denkprozess, Depressionen oder eine instabile Stimmung sind auch häufig. Weiters ist das Uhthoff-Phänomen und ein positives Lehermitte Zeichen typisch für MS (7).

Beim Uthoff-Phänomen wird eine nach körperlicher Anstrengung auftretende vorübergehende Verschlechterung der Sehschärfe bei MS bezeichnet. Zugrunde liegt eine reversible Blockierung der Leitfähigkeit des vorgeschädigten Sehnervs als Folge einer Erhöhung der Körpertemperatur (15).

Das Lehermitte Zeichen wird geprüft, indem der Arzt den Kopf des Betroffenen passiv nach vorne bewegt (mit dem Kinn auf die Brust). Positiv ist es dann, wenn die/der Untersuchte ein unangenehmes bis schmerzhaftes, oft als elektrisierend geschildertes Gefühl in Armen, Rumpf oder Beinen verspürt. Das Lhermitte- Zeichen kommt durch

die Dehnung der schmerzempfindlichen Hirnhäute im Bereich der Wirbelsäule zustande und wird oft bei MS gefunden (16).

Da die Symptome und Zeichen bei MS sehr vielseitig sind, wurde um den Grad der Behinderung einer an MS erkrankten Person einzuschätzen, von John Kurtzke eine erweiterte Skala entwickelt (EDSS). Sie erlaubt Neurologen die Behinderung zu quantifizieren und einem funktionalen Systemscore zuzuweisen (17).

Bezüglich des Verlaufs der MS werden mehrere Muster beschrieben. Die verschiedenen Verlaufsmuster sind nicht nur für die Diagnose, sondern vor allem auch für die Behandlung von Bedeutung. Im Jahr 1996 wurden von der United States National Multiple Sclerosis Society vier klinische Grundmuster beschrieben(18). Im Jahr 2013 wurden diese Grundmuster von einem internationalen Gremium überprüft, wobei die Grundstruktur erhalten blieb. Es wurde allerdings das klinisch isolierte Syndrom (CIS) und das isolierte radiologische Syndrom (RIS) als Phänotypen hinzugefügt(19).

Daraus ergeben sich die nachfolgenden vier Hauptmuster der MS:

- Rezidivierende MS (RRMS)
- Sekundär Progressive MS (SPMS)
- Primär Progressive MS (PPMS)
- Progressiv Rezidivierende MS (PRMS)

Beim Klinisch Isolierten Syndrom (CIS) hat eine Person eine Attacke die auf eine Demyelinisierung hinweist. Bei 30-70% der später diagnostizierten MS Erkrankungen, beginnt die Symptomatik als CIS, das sich über eine Zeitspanne von mehreren Tagen erstreckt. Die isolierte Symptomatik beginnt in 45% der Fälle mit motorischen oder sensorischen Ausfällen, in 20% tritt eine isolierte optische Neuritis auf und 10% der Betroffenen haben Symptome in Zusammenhang mit einer Hirnstamm Dysfunktion. Bei den restlichen 25% der Erkrankten beginnt die Symptomatik mit mehr als einer Störung (7).

Der rezidivierende Subtyp (RRMS) beginnt meist mit einem CIS. Bei rezidivierendem Verlauf kommt es zu wiederkehrenden Episoden der plötzlichen Verschlechterung, die ein paar Tage bis Monate andauern (sogenannte Rückfälle, Exazerbationen). Auf die Episode der Verschlechterung folgt eine episodische Verbesserung der Symptomatik

(Remission). Dieses Muster kann bei 85% der an MS erkrankten Personen gefunden werden (7).

Sekundär progressive MS tritt bei 65% der Betroffenen mit anfänglich rezidivierendem Krankheitsverlauf auf. Es kommt zu einem progressivem neurologischen Funktionsverlust zwischen den akuten Anfällen, ohne Phasen der Remission(7). Die Zeitdauer des Übergangs vom rezidivierenden in den sekundär progressiven Krankheitsverlauf beträgt im Schnitt 19 Jahre (19).

Bei primär progressivem Krankheitsverlauf haben Betroffene von Beginn an, nach den ersten auftretenden Symptomen, eine kontinuierliche neurologische Verschlechterung, ohne Phasen der Remission. Diese Muster kann bei 15% der Betroffenen beobachtet werden(20). Es kommt zu einer stetig fortschreitenden Behinderung.

Beim progressive rezidivierendem Subtyp der MS haben Betroffene wie beim primär progressivem, eine stetige neurologische Verschlechterung. Zusätzlich ist dieser Subtyp durch überlagerte akute Schübe gekennzeichnet. Es handelt sich hierbei um den seltenste aller Verlaufsformen der MS (19).

Im folgenden Abschnitt soll die Diagnostik der MS näher erläutert werden.

Die Diagnose der MS wird auf der Grundlage der Darstellung von Anzeichen und Symptomen in Kombination mit medizinischer Bildgebung und Labor- Tests gestellt. In der Anfangsphase kann es schwierig sein, eine sichere Diagnose zu stellen, da die Anzeichen und Symptome sehr vielseitig sind und anderen medizinischen Erkrankungen ähnlich sein können (21).

Es können aber klinische Symptome alleine für die Diagnose von MS ausreichend sein. Dies trifft zu, wenn eine Person getrennte Episoden von neurologischen Symptomen aufweist, die für die Krankheit charakteristisch sind. Wenn eine betroffene Person nach seiner ersten Episode von klinischen Symptomen ärztliche Hilfe aufsucht, sind weitere Tests zur Diagnose erforderlich. Zu den am häufigsten verwendeten Diagnosewerkzeugen gehört die Magnetresonanztomographie (MRT), eine Analyse von Zerebrospinalflüssigkeit und die Messung von evozierten Potenzialen. Bereiche der Demyelinisierung (Läsionen und Plaques) im Gehirn und Rückenmark können anhand

das MRT dargestellt werden. Um aktive Plaques hervorzuheben und die Existenz von älteren Läsionen zu demonstrieren, die im Augenblick der Evaluation nicht mit Symptomen assoziiert sind, kann Gadolinium als Kontrastmittel bei der MRT Untersuchung verwendet werden (22).

Zur besseren Veranschaulichung sollen nachfolgende Abbildungen dienen:

Abbildung 1: T2WI axiales Bild in Höhe des Centrum Semi-Ovale mit zahlreichen MS-typischen T2-Läsionen

Abbildung 2: FLAIR-Sequenz axial mit T2-Läsion rechts frontal (schwarzer Pfeil)

Abbildung 3: T1WI axial unter Kontrastmittel (Gadolinium) Gabe; MS-Läsion mit randförmigem KM- Enhancement (schwarzer Pfeil)

Abbildung 4: T2WI sagittal charakteristische Darstellung "Dawson Fingers" (schwarze Pfeile)

Dawson- Finger sind ein radiologisches Merkmal, das demyelinisierende Plaques paracallosal darstellt, das rechtwinklig entlang der Markvenen (callososeptale Lage) angeordnet ist. Sie sind ein relativ spezifisches Zeichen für Multiple Sklerose (MS), die als T2-Hyperintensitäten präsentiert(59).

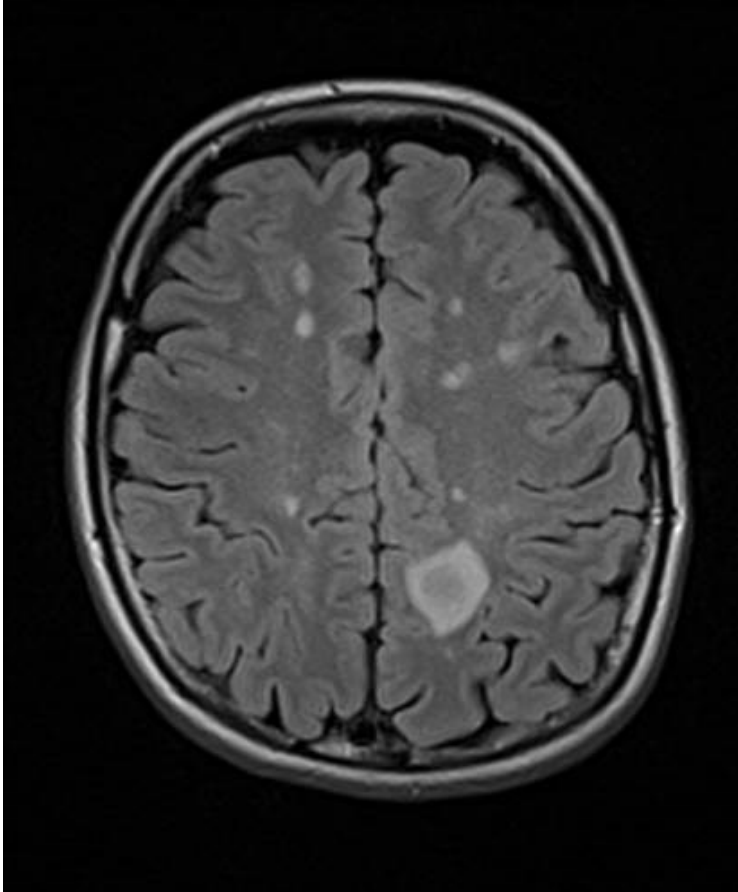


Abbildung 1: FLAIR- MS-Plaque, eigenes Bild

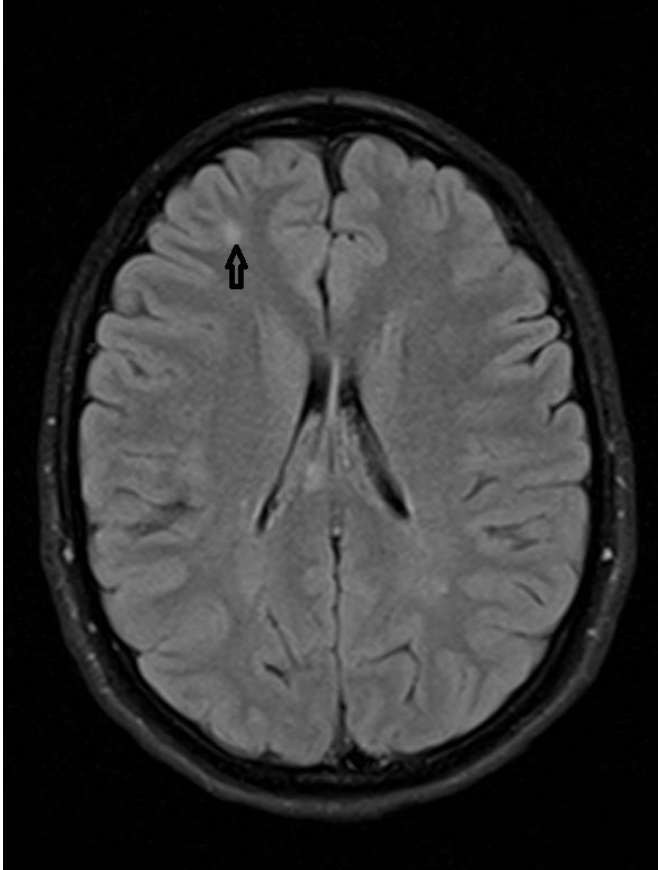


Abbildung 2: FLAIR-Sequenz MS Plaque, eigenes Bild

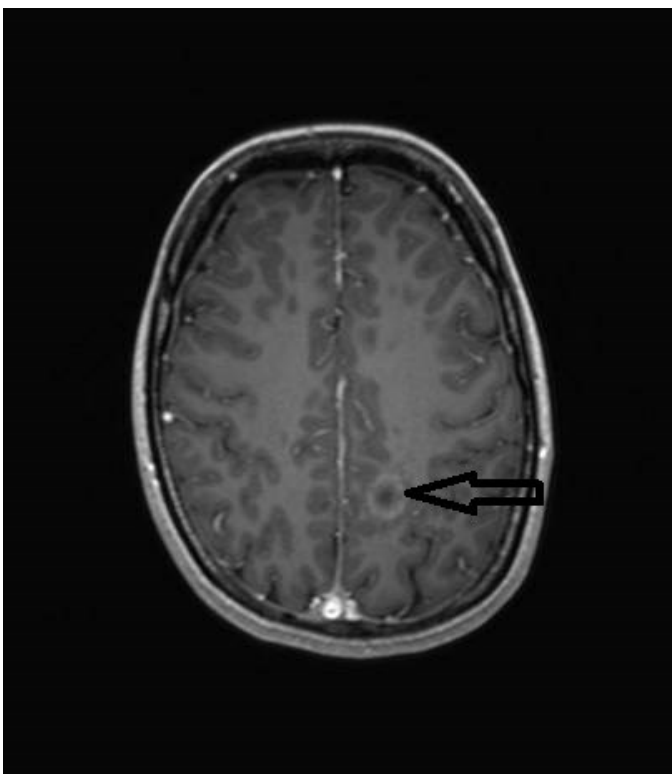


Abbildung 3: T1WI-Kontrastmittel MS Plaque, eigenes Bild

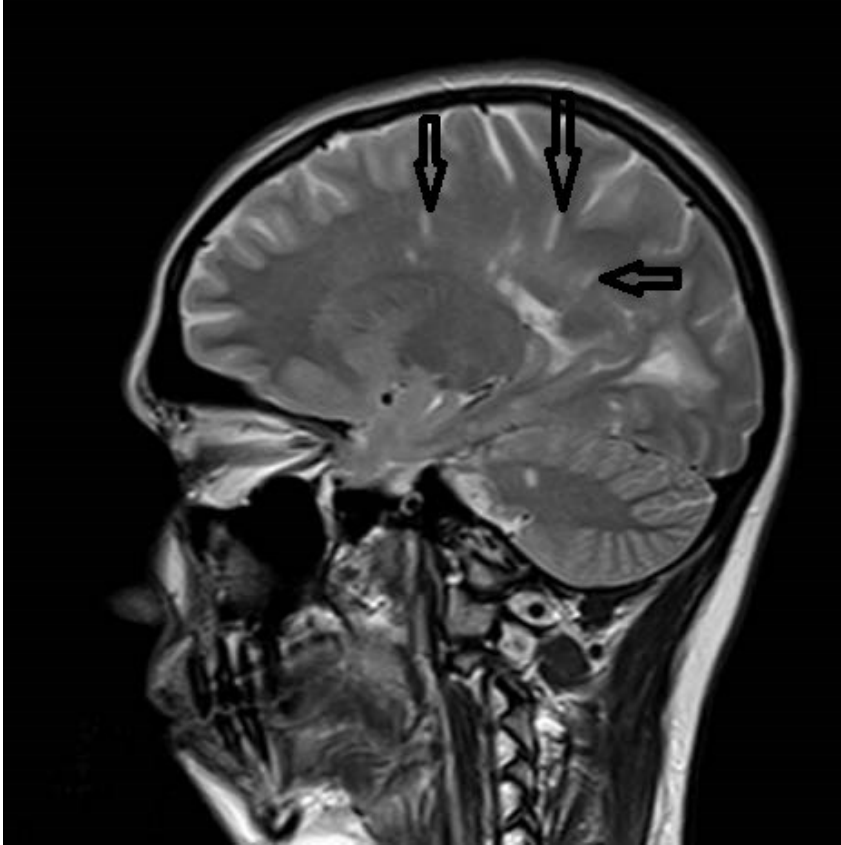


Abbildung 4:T2WI sagittal "Dawson Fingers", eigenes Bild

Weiters kann in der Elektrophorese der Zerebrospinalflüssigkeit auf oligoklonale Banden von IgG getestet werden. Die Entzündungsmarker können bei 75-85% der Betroffenen mit MS dargestellt werden(22).

Aufgrund der fortschreitenden Demyelinisierung kann das Nervensystem bei MS weniger aktiv auf die Stimulierung der Sehnerven und Sinnesnerven reagieren. Diese Hirnreaktionen können mit visuell- und sensorisch evozierten Potenzialen untersucht werden(22).

Als heutiger Goldstandard um MS zu diagnostizieren gelten die McDonald Kriterien. Die McDonald Kriterien konzentrieren sich auf klinische Symptomatik, Labortests und radiologischen Nachweis der MS-Läsionen. Sie verwenden ein Schema, das auf klinischer Evidenz beruht. Allerdings können bei fehlender klinischer Evidenz, stellvertretend positive Magnetresonanztomographie (MRT) Befunde zur Diagnose herangezogen werden(23). Die Kriterien versuchen die Existenz von demyelinisierenden Läsio-

nen durch Bildgebung oder durch ihre Wirkungen nachzuweisen. Weiters wird berücksichtigt, dass Läsionen im MRT in verschiedenen Bereichen des Nervensystems auftreten und, dass sie sich über die Zeit ansammeln können. Die McDonald-Kriterien erleichtern die Diagnose von MS bei Patientinnen und Patienten, die sich mit ihrer ersten demyelinisierenden Symptomatik präsentieren. Dabei wird die Sensitivität für die Diagnose von MS signifikant erhöht, ohne die Spezifität zu beeinträchtigen (22).

Tabelle 3

Revidierte diagnostische Kriterien nach McDonald (2010)		
Klinische Präsentation (Zahl der Schübe)	Objektivierbare klinische Läsion	Weitere erforderliche Kriterien
>2	>2 oder 1 mit zusätzlich anamnestischer Evidenz eines früheren Schubs	<ul style="list-style-type: none"> keine, klinische Evidenz ausreichend zusätzliche Evidenz jedoch wünschenswert und muss dann mit MS vereinbar sein (d.h. bei unauffälliger MRT oder Liquordiagnostik müssen andere Differenzialdiagnosen bedacht bzw. vor einer Diagnose MS ausgeschlossen werden)
2 oder mehr	1	<ul style="list-style-type: none"> räumliche Dissemination im MRI^a oder weiterer klinischer Schub
1	>2	<ul style="list-style-type: none"> zeitliche Dissemination im MRI^b oder zweiter klinischer Schub
1 (CIS)	1	<ul style="list-style-type: none"> räumliche und zeitliche Dissemination im MRI^{a, b} oder zweiter klinischer Schub
0 (primär progredienter Verlauf)	1 Jahr einer retrospektiven oder prospektiv erhobenen Krankheitsprogression	<ul style="list-style-type: none"> und zumindest zwei aus den drei nachfolgenden zusätzlichen Kriterien: räumliche Dissemination im MRI^a (>1 T2-Läsion in MS-typischen ZNS Arealen) räumliche Dissemination im spinalen MRI (>2 spinale T2-Läsionen) positiver Liquorbefund^c

a Demonstration einer räumlichen Dissemination siehe Tabelle 2, b Demonstration einer zeitlichen Dissemination siehe Tabelle 2, c positiver Liquorbefund= oligoklonale Banden in der isoelektrischen Fokussierung und/oder erhöhter IgG-Index

Abbildung 5: McDonald Kriterien (2010), <http://oegpb.at/2015/04/19/dfp-ms-verlaufsformen-und-diagnostik/>, Zugriff: 25.05.2017

Abschließend soll auf die Therapie der MS näher eingegangen werden:

Obwohl es bis heute noch keine definitive Heilung für MS gibt, haben sich einige Therapien als sehr hilfreich für die betroffenen Personen erwiesen. Die primären Ziele der Therapien sind die Rückkehr der neurologischen Funktion nach einem Schub, die Verhinderung von erneuten Episoden und die Bewahrung vor Behinderung.

In der MS- Therapie wurden in den letzten zwei Jahrzehnten entscheidende Fortschritte erzielt. Die Wirkung der meisten Substanzen basieren auf einer immunmodulierenden oder immunsuppressiven Wirkung. Die Indikation für eine solche Therapie, sowie die Dokumentation und das Monitoring des Therapieeffekts obliegt MS- Zentren,

die durch die Österreichische Gesellschaft für Neurologie anerkannt wurde. Die Auswahl der Therapie orientiert sich an den Empfehlungen der DGN- Leitlinien unter der Mitarbeit österreichischer MS- Experten (60).

Nach dem Stufenschema der aktuellen MS- Therapieempfehlungen der DGN- Leitlinien 2014 unterscheidet man die Therapie des akuten Krankheitsschubes, von den verlaufsmodifizierenden Therapien bei mild/ moderaten und bei (hoch)- aktiv schubförmiger („relapsing-remitting MS“, RRMS) oder sekundär chronisch progredienten MS (SPMS) sowie die symptomatische Therapie (60).

Therapie des akuten Krankheitsschubes

Die Behandlung des akuten MS- Schubes mit hochdosierter iv. Gabe von Glukokortikosteroiden (GKS) ist als etablierter Therapiestandard anzusehen (63).

Nach genauer differentialdiagnostischer Abklärung und dem Ausschluss potentieller Kontraindikationen (va. florider Infekt) und unter Magenschutz wird eine hoch dosierte Kortikosteroidtherapie durchgeführt. Methylprednisolon und Dexamethason werden aufgrund ihrer geringeren mineralkortikoiden Wirkung, höheren Rezeptoraffinität und besseren Liquorgängigkeit gegenüber Prednisolon bevorzugt. Nicht klar definiert ist nach wie vor die effektivste Dosis, sowie die erforderliche Therapiedauer und Häufigkeit. In den publizierten Studien hat sich die intravenöse hoch dosierte GKS- Therapie, vorzugsweise mit Methylprednisolon (MP) iv. 500-1000mg pro Tag über 3- 5 Tage in der Regel morgens als Einzeldosis in einer Kurzinfusion über 30- 60 Minuten, durchgesetzt (64). Gegebenfalls erfolgt eine kurze orale Ausschleichphase der GKS von maximal 10- 14 Tagen. Bei ungenügender Besserung der klinischen Symptomatik empfehlen die Leitlinien auf der Basis der detaillierten MSTKG- Empfehlungen von 2002 umgehend die Therapie mit ultrahochdosierten intravenösen GKS (bis zu 2000mg MP über 5 Tage) zu wiederholen (63). Wenn 2 Wochen nach Beendigung der ultrahochdosierten iv. GKS- Pulstherapie die neurologische Symptomatik persistiert, sollte eine Plasmapherese bzw. Immunadsorption erwogen werden (65). Diese Therapie wird prinzipiell an spezialisierten MS- Zentren durchgeführt.

Verlaufsmodifizierende Therapien

Nach den aktuellen MS- Therapieempfehlungen (DGN- Leitlinien 2014) unterscheidet man eine krankheitsmodifizierende Therapie der milden/ moderaten Verlaufsform von der (hoch-) aktiven Verlaufsform (60).

Folgende medikamentöse Therapien wurden von den DGN- Leitlinien bei milder/ moderaten Verlaufsform empfohlen.

Als Basistherapie bei PatientInnen mit einem sog. Klinisch isolierten Syndrom (CIS) und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln, sowie bei PatientInnen mit schubförmig remittierender MS (RRMS) wird die Therapie mit Glatirameracetat und die Interferon- β -1a und 1b Gabe. Bei der mild/ moderaten sekundär progredienten Verlaufsform (SPMS) wird die Gabe von Interferon- β -1a und 1b als auch Mitoxantron empfohlen (60).

Bei rezidivierender MS (RRMS) sind alle verwendeten Medikamente, die die Verringerung der Schübe und die Akkumulation von Hirnläsionen, die im MRT mit Gadolinium als Kontrastmittel detektiert werden, nur bescheiden wirksam. Sogar bei verschriebener Einnahme der Medikamente kommt es bei den meisten Patientinnen und Patienten mit RRMS weiter zu Schüben und im Langzeitverlauf zu einer fortschreitenden Behinderung(60).

Als First-Line Therapie werden Interferone und Glatirameracetat verwendet. Beide sind in etwa gleich wirksam und verringern Rückfälle um ca. 30%. Sie haben ein sicheres Behandlungsprofil und das macht sie zur Therapie erster Wahl (7).

Glatiramacetat (GA) ist ein synthetisch hergestelltes Oligopeptid, bestehend aus vier Aminosäuren. Als Wirkmechanismus wird eine Suppression von autoreaktiven T- Zellen angenommen. Nebenwirkungen von GA sind insgesamt gering, am unangenehmsten sind die häufig aufgetretenen Postinjektionsreaktionen wie Atemnot, Beklemmungsgefühl- und Angstgefühl, Palpitationen mit einer üblichen Dauer von wenigen Minuten.

Interferon beta (IFN- β) wirkt über verschiedene Mechanismen modulierend auf die bei der MS relevanten Immunreaktionen. Zahlreiche multizentrische, placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studien haben innerhalb der letzten fast zwei Jahrzehnte

die Wirksamkeit von IFN- β bei schubförmiger MS bewiesen. Es sind drei rekombinante IFN- β Präparate zur Therapie der schubförmigen MS zugelassen(60).

Nebenwirkungen aller IFN- β Präparate sind in erster Linie transiente grippeähnliche Symptome und aufgrund der Applikationsart kann es zu Hauterscheinungen an der Einstichstelle. Weiters kann es zu einer Erhöhung der Leberenzyme und selten auch zur Leukopenie führen. Bei der Interferon-Therapie ist zu beachten, dass 30% der MS Patientinnen und Patienten nicht auf eine Therapie mit Beta-Interferon ansprechen. Dies wird mit der Produktion hoher Konzentrationen von Beta-Interferon Antikörpern erklärt, denn die Interferon-Therapie induziert die Produktion von neutralisierenden Antikörpern, vor allem im zweiten Behandlungszyklus. Die neutralisierenden Antikörper inhibieren die Bindung von IFN- β am Rezeptor und reduzieren dessen biologische Aktivität und damit die klinische Wirksamkeit. Deshalb werden regelmäßige Testungen auf diese Antikörper sowie bei persistent hohen Antikörpertitern ein Therapiewechsel empfohlen (25).

PatientInnen, die an der Form der RRMS leiden und nicht auf immunmodulator Therapie ansprechen, können mit Natalizumab (ein humanisierter monoklonaler Antikörper) und Mitoxantron behandelt werden. Die Medikamente sind sowohl in Bezug auf Rezidivratenreduktion, als auch für die Beeinträchtigung der Behinderung wirksam. Durch die gefährlichen Nebenwirkungen werden beide Medikamente bei RRMS als Zweitlinienbehandlung geführt (26).Durch Natalizumab kann eine progressive multifokale Leukenzephalopathie sowie schwere Leberschäden hervorgerufen werden. Mitoxantron ist zudem hoch kardiotoxisch (27).

Die Behandlung der sekundär progressiven MS (SPMS) und der progressiv rezidivierenden MS (PRMS) gestaltet sich seit Jahrzehnten als sehr schwierig. Studien haben gezeigt, dass Interferon bei der Progression der Erkrankung nicht wirksam ist, es verringert jedoch die Rückfallrate und wird wie bereits erwähnt bei RRMS eingesetzt (28.) Das einzige Medikament, dass in den USA 2011 zur Behandlung der SPMS und PRMS zugelassen war ist Mitoxantron. Es hat einen mäßigen Effekt in Bezug auf die Progression der Erkrankung gezeigt. Die Behandlung mit Mitoxantron ist jedoch limitiert, da es wie oben erwähnt kardiotoxisch ist (29).

Die Behandlung der primär progressiven PPMS gestaltet sich bis heute sehr problematisch, da die meisten Patientinnen und Patienten auf keine verfügbare Therapie ansprechen (30).

Da die medikamentöse Therapie bei der MS oft an Grenzen stößt, wird häufig eine zusätzliche Konsultation von Neuropsychologie, Ergotherapie, Physiotherapie und eine Kontaktaufnahme mit Sozialarbeitern veranlasst (7).

1.3 Virchow-Robin Räume

Nach diesem allgemeinen Teil soll nun im Speziellen auf den Hintergrund der in der vorliegenden Arbeit behandelten Forschungsfrage eingegangen werden.

Das Vorhandensein von perivaskulären Räumen im Gehirn wurde erstmals 1843 von Durant-Fardel festgestellt (31). Im Jahre 1851 war der Pathologe Rudolph Virchow der Erste, der diese Spalträume im Gehirn mikroskopisch, detailliert beschrieben hat. Im Jahre 1859 wurden diese Erkenntnisse von Virchow durch Charles- Philipp Robin (einem französischen Pathologen) bestätigt. Nach diesen beiden Entdeckern werden die Spalträume zwischen penetrierenden Arterien und Hirnsubstanz benannt und sind auch noch heutzutage als Virchow - Robin - Räume (VRR) bekannt.

Als solche stellen VRR eine physiologische Struktur des Gehirns dar und von Hutchings und Weller (1997) konnte geklärt werden, dass diese Räume in direkter Verbindung zum subpialen und nicht zum subarachnoidalen Raum stehen. Weiters beobachtete der Schweizer Anatom Wilhelm His 1865, dass die Drainage der interstitiellen Flüssigkeit des Gehirns in das zervicale Lymphsystem über diese VRR erfolgt (32). Dadurch übernehmen sie immunphysiologische Funktionen des Gehirns.

Es folgt eine Übersicht zur Anatomie, den physiologischen Funktionen der VRR, weiters zu ihren diagnostischen Merkmalen, insbesondere zu ihrer Darstellung in der Magnetresonanztomografie, klinische Bedeutung und zur Assoziationen mit Gehirnerkrankungen, sowie die Differentialdiagnose erweiterter Virchow-Robin-Räume.

1.3.1 Anatomische Architektur der Virchow Robin Räume

Virchow-Robin-Räume sind perivaskuläre Räume, die die penetrierenden Gefäße im Gehirnparenchym umgeben. Man ging lange davon aus, dass VRR eine Fortsetzung des Subarachnoidalraums sind (33). Von Hutchings und Weller konnte hingegen geklärt werden, dass die VRR in direkter Verbindung zum subpialen Raum und nicht zum subarachnoidalen Raum stehen (32).

Im Subarachnoidalraum verlaufen die großen hirnversorgenden intrakraniellen Arterien; von diesen zweigen die kleinen, das Hirnparenchym versorgenden, Arterien ab.

Diese kleinen Arterien werden nach dem Durchtritt durch die Pia mater von einer leptomeningialen Zellschicht bedeckt, die diese bis hin zu den kapillären Aufzweigung begleitet. Den aus diesem Gefäßbett entspringenden, im Gehirnparenchym verlaufenden Venen, die über die subarachnoidalen Brückenvenen in die intradural liegenden Sinus münden, liegt auch eine solche leptomeningeale Zellschicht an. Diese einfache Zellschicht, ähnlich dem Aufbau der Pia mater, bildet die innere Begrenzung der Virchow-Robin-Räume (33). Die äußere Begrenzung der VRR wird durch die Glia limitans mit Basalmembran oder durch eine weitere einfache leptomeningeale Zellschicht gebildet (33). Auf diese Weise umgibt der perivaskuläre Raum das gesamte intrazerebrale Gefäßsystem. Auf Höhe der Kapillargefäße verschmelzen die äußere und innere Schicht, sodass die perivaskulären Räume verschwinden.

Aufgrund der Kommunikation mit dem subpialen Raum sind die VRR nicht wie der Subarachnoidalraum mit Liquor cerebrospinalis, sondern mit interstitieller Flüssigkeit gefüllt. Weiters unterscheiden sich diese beiden getrennten Flüssigkeitskompartimente durch die Zusammensetzung ihres Proteingehalts (34).

Im Gegensatz zu den Arterien in der Hirnrinde sind die Arterien in den Basalganglien nicht von einer, sondern von zwei verschiedenen Schichten von leptomeningealen Zellen umgeben, die durch einen VR-Raum voneinander getrennt sind. Die innere Zellschicht der leptomeningealen Zellen steht mit der Adventitia der Gefäße in engem Kontakt. Die äußere Schicht grenzt an die Glia limitans des zugrunde liegenden Gehirns und ist mit der Pia Mater und der anterioren perforierten Substanz an der Hirnoberfläche kontinuierlich verbunden. Venen in den Basalganglien haben keine äußere Schicht von leptomeningealen Zellen (ebenso wie die intrakortikalen Venen), was darauf hindeutet, dass ihre VRR mit dem subpialen Raum in Verbindung stehen (33).

Durch Diffusion fließt Flüssigkeit innerhalb des Hirnparenchyms aus der grauen Substanz durch die extrazellulären Räume und durch Massenströmung entlang der VRR. Tracer-Studien und Analysen aus pathologischen menschlichen Gehirnen haben bewiesen, dass VRR Lösungsmittel aus dem Gehirn transportieren und als lymphatische Drainagewege des Hirns fungieren (35).

Dilatierte VRR werden anhand ihrer Lokalisierung in 3 Typen unterteilt:

Typ I befindet sich im Bereich der lentikostriatalen Arterien und projiziert in die Basalganglien.

Typ II findet sich im Kortex und folgt dem Verlauf der medullären Arterien.

Typ III hat seine Lokalisation im Mesencephalon.

Dilatierte VRR befinden sich am häufigsten im Thalamus, den Basalganglien, dem Cerebellum, dem Mesencephalon, im Hippocampus, im insularen Kortexareal und in der weißen Substanz der Großhirnhemisphären (31).

Es sei erwähnt, dass MRT Aufnahmen von einigen neurologischen Erkrankungen den dilatierten VRR sehr ähnlich erscheinen. Zu diesen zählen folgende: zystische Tumore, lacunare Infarkte, Kryptokokkose, Multiple Sklerose, Mukopolisaccharidose, zystische periventrikuläre Leukomalazie, arachnoidale und neuroepitheliale Zysten (35).

Vergrößerte VRR werden im Rahmen einer MRT Aufnahme durch mehrere Schlüsselmerkmale von anderen Pathologien differenziert. Die Räume erscheinen als deutlich abgrenzbare, runde oder ovale Einheiten mit Signalverstärkung, die visuell äquivalent der Zerebrospinalflüssigkeit im Subarachnoidalraum sind. Darüber hinaus hat ein perivaskulärer Raum keinen Masseneffekt und befindet sich immer entlang des Blutgefäßes, um das er sich bildet (31)

Nachfolgend sollen wieder Abbildungen der besseren Veranschaulichung dienen:

Erläuterungen zu den Abbildungen von VRR:

Abbildung 7: T2WI- axial Corona Radiata VRR „sandkorn“ –artig (schwarze Pfeile)

Abbildung 8: T2WI- axial Stammganglien große VRR (schwarze Pfeile)

Abbildung 9: T2WI- axial Mesencephalon VRR (schwarze Pfeile)

Abbildung 10: T2WI- axial Parahippocampal VRR (schwarze Pfeile)

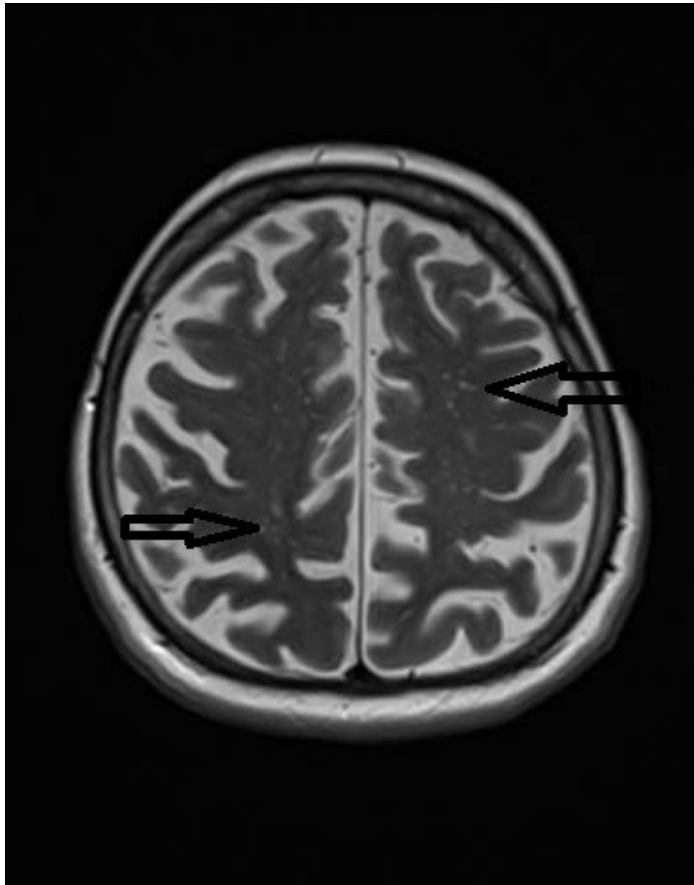


Abbildung 7: T2WI Corona Radiata, eigenes Bild

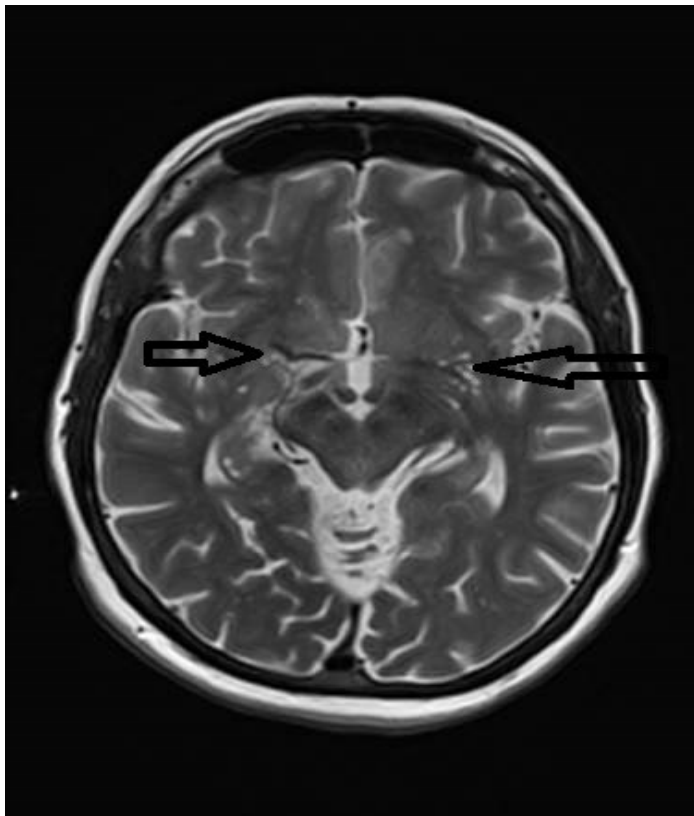


Abbildung 8: T2WI Stammganglien, eigenes Bild

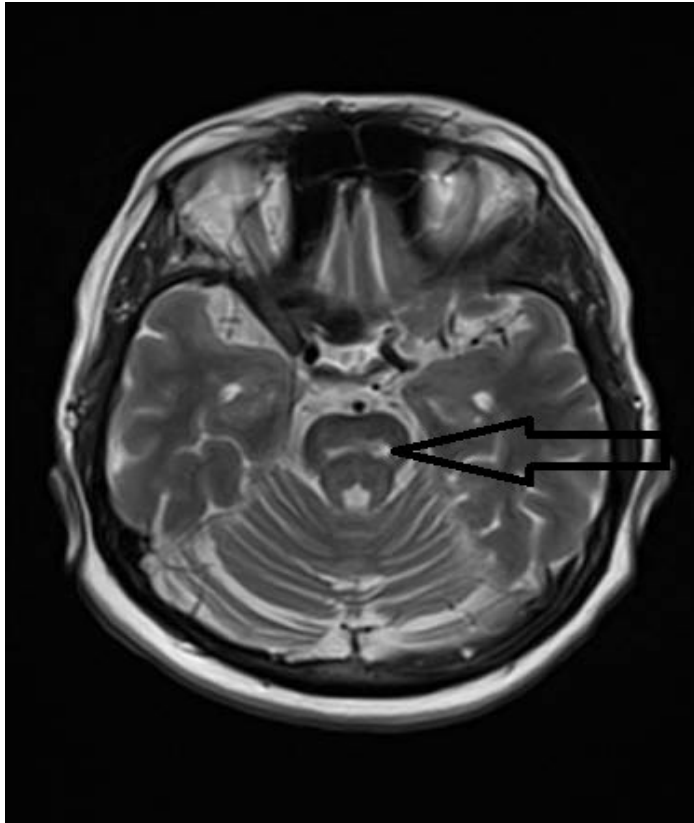


Abbildung 9: T2WI Mesencephalon, eigenes Bild

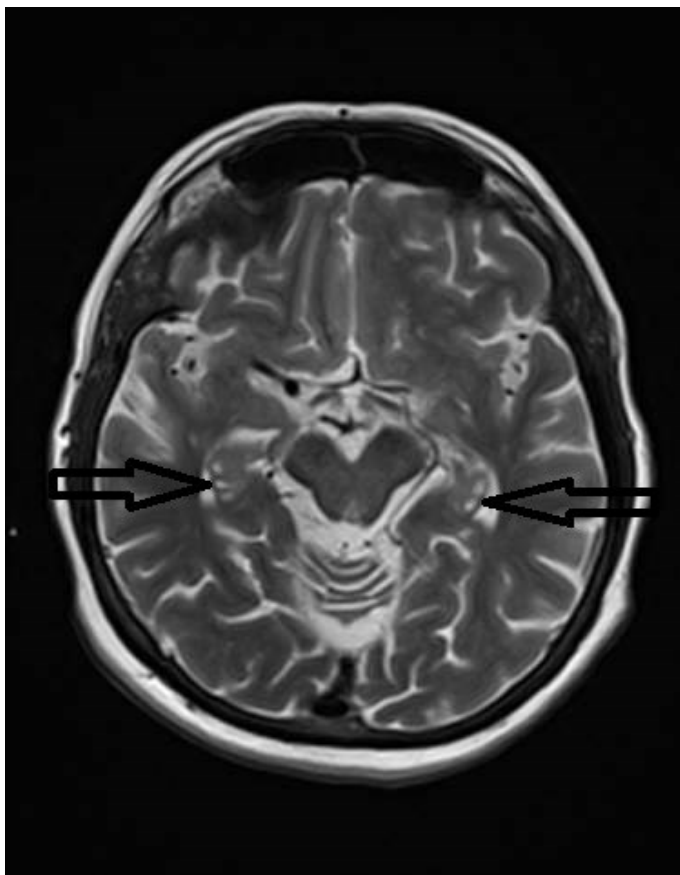


Abbildung 10: T2WI Parahippocampal, eigenes Bid

1.3.2 Funktion der Virchow Robin Räume

Wie bereits erwähnt, ist eine der grundlegendsten Rollen der VRR, die Regulierung der Flüssigkeitsbewegung im Zentralnervensystem und dessen Entwässerung (35). Die Flüssigkeit wird von neuronalen Zellkörpern zu den zervikalen Lymphknoten weitergeleitet (36). Rhythmische Herzaktionen erzeugen Druckwellen, wodurch der Fluss von und zum Subarachnoidalraum und dem perivaskulärem Raum aufrechterhalten wird. Weiters wird den perivaskulären Räumen eine Art Schwamm-Wirkung zugeschrieben, da sie für die Aufrechterhaltung der extrazellulären Flüssigkeit und der Signalübertragung zuständig sind (37).

Eine weitere überaus wichtige Rolle, die den VRR zugeschrieben wird, ist ein integraler Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke (BBB). Perivaskuläre Räume haben im Rahmen der BBB eine wesentliche Aufgabe bei der Trennung des Blutes vom Parenchym des Gehirns. Fremdpartikel und Zelltrümmer werden von den Endothelzellen erhalten, um anschließend in den nachgeschalteten perivaskulären Raum phagozytiert zu werden. In den flüssigkeitsgefüllten perivaskulären Räumen befinden sich T- und B-Zellen, sowie Monozyten, welche ihnen eine wichtige immunologische Rolle im Gehirn zukommen lassen (38).

Auch im Rahmen der Immunregulation sind perivaskuläre Räume unerlässlich. VRR werden nicht nur von interstitieller Flüssigkeit durchströmt, sondern auch von einem konstanten Fluss von Makrophagen, welcher durch blutübertragene mononukleäre Zellen reguliert wird (38).

Wie schon bereits erwähnt, besitzen VRR eine Rolle im Rahmen der Signalübertragung des Gehirns. Dies geschieht durch vasoaktive Neuropeptide (VNs), welche in den VRR enthalten sind. Vasoaktive Neuropeptide haben nicht nur eine Rolle bei der Regulierung des Blutdrucks und der Herzfrequenz sondern auch eine Kontrollfunktion der Mikroglia (39). VNs aktivieren im Rahmen der Entstehung einer Entzündung das Enzym Adenylatcyklase, welches wiederum cAMP produziert. Die Produktion von cAMP unterstützt die Modulation von autoreaktiven T-Zellen durch regulatorische T-Zellen (40). Wenn die Funktion von VNs im VRR reduziert wird, wird die Immunantwort nachteilig beeinflusst und dadurch das Potenzial für eine Krankheitsentstehung erhöht (40). Wenn eine Entzündung im Hirnparenchym durch T-Zellen getriggert wird, be-

ginnen Astrozyten die Apoptose über ihren CD95 Rezeptor einzuleiten. Im Laufe dieses Prozesses wird die Glia limitans eröffnet und T-Zellen können in das Hirnparenchym einwandern (38). Dieser Prozess wird von den Makrophagen im VRR unterstützt. Bei dieser beschriebenen Neuroinflammation des Hirnparenchyms neigen Makrophagen zu akkumulieren und dadurch nachhaltig eine Vergrößerung der perivaskulären Räume herbeizuführen (39).

1.3.3 Klinische Bedeutung der Virchow Robin Räume

Die klinische Bedeutung der VRR beruht hauptsächlich auf ihrer Tendenz zur Erweiterung. Am häufigsten wurden Vergrößerungen im Bereich der Basalganglien entlang der lentikulostriatalen Arterien beobachtet. Weiters werden Vergrößerungen häufiger entlang der paramedianen- mesencephalothalmischen-Arterien, der schwarzen Substanz (Substantia Nigra) im Mittelhirn, in den Hirnregionen unterhalb der Insel, dem Zahnkern (Nucleus Dentatus) im Kleinhirn, im Balken (Corpus Callosum), sowie in den Hirnwindungen direkt über dem Balken, dem Gyrus Cingulus (36) beobachtet. Bis dato wurde in mehreren klinischen MRT- Studien gezeigt, dass erweiterte VRR und lakunäre Hirninfarkte die am häufigsten histologischen Korrelate von Signalisierungsanomalien sind(35).

Klinische Studien ergaben, dass die Erweiterung der Räume am engsten mit dem Alterungsprozess zu assoziieren ist. Auch wenn begünstigende Faktoren wie Hypertonus, Demenz und Marklagerläsionen berücksichtigt werden, korreliert die Erweiterung der Räume in erster Linie mit dem Alter der PatientInnen (41). Nach heutigem Wissensstand werden erweiterte VRR bei älteren Personen mit Hypertonie, Arteriosklerose, Demenz, reduzierter kognitiver Leistung und einem reduzierten postmortalem Gehirngewicht in Verbindung gebracht. Es sei hier anzumerken, dass auch junge gesunde Menschen in seltenen Fällen eine Erweiterung der VRS aufweisen können. Diese Erweiterung ist nach heutigem Wissensstand nicht mit einer reduzierten kognitiven Leistung assoziiert (35).

In einer Studie von **Groeschel et al.** (2006) werden PatientInnen mit extrem erweiterten VRS spezifische klinische Symptome zugeordnet. Bei extremer Erweiterung in ei-

ner Hemisphäre enthalten die von den Betroffenen berichteten Symptome einen unspezifischen Ohnmachtsanfall, Positionsschwindel, Bluthochdruck sowie hemifaziale Ticks. Symptome, die mit einer extremen beidseitigen Hemisphären Erweiterung einhergehen zeigen außerdem Ohrenschmerzen, Demenz, Krampfanfälle oder aber auch keinerlei neurologische Störung. Die Autoren der Studie weisen des Öfteren darauf hin, dass die betroffene Region der Erweiterung schwere oder auch keine Symptome bei PatientInnen hervorrufen kann. So können erweiterte VRS im Bereich des unteren Mesencephalon in der Nähe der Kreuzung der Substantia Nigra und dem Peduncel zum Hydrocephalus internus führen, während Erweiterungen im Bereich des Balkens und Marklagers ohne klinische Symptome auftreten können. Die Daten wurden aus Fallkontrollstudien von Personen mit extrem erweiterten VRS zusammengestellt. Es sei hierbei noch zu erwähnen, dass die Autoren im Allgemeinen die Symptome der Betroffenen in Anbetracht der anatomischen Anomalien, die in den Fällen vorgestellt wurden, als mild erachteten. Ausgenommen davon ist natürlich die Situation im unteren Mesencephalon, wodurch ein Hydrocephalus internus entstehen kann (35).

In einer weiteren Studie von **Fayeye et al.** (2010) sind Kopfschmerzen, Schwindel, Gedächtnisstörungen, schlechte Konzentration, Demenz, visuelle Veränderungen, okulomotorische Anomalien, Krampfanfälle, Zittern, Gliedmaßenschwäche und Ataxien beschrieben. Allgemeinsymptome, die mit einer VRS Erweiterung einhergehen können (36).

Die Erweiterung der perivaskulären Räume wird als typisches Merkmal mit mehreren Krankheiten und Störungen in Verbindung gebracht. Hierzu werden Krankheiten und Störungen aus dem metabolischen und genetischen Formenkreis, wie die Myotone Dystrophie, Lowry-Syndrom, Coffin-Lowry-Syndrom, Mannosidose gezählt. Auch bei vaskulären Pathologien und Störungen tritt die Dilatation der VRS als gemeinsames Merkmal auf. In der Studie von Groeschel et al. (2006) werden hierzu CADASIL (zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukoenzephalopathie), erbliche infantile Hemiparese, Leukoenzephalopathie, Migräne und vaskuläre Demenz aufgezählt. Eine weitere Pathologie die mit Erweiterung von VRR assoziiert ist, ist das neuroektodermale Syndrom. Zu diesem Formenkreis der Störungen werden polyzystische Gehirne, die mit ektodermaler Dysplasie, frontonasaler Dysplasie und Joubert-Syndrom assoziiert sind gezählt. Es gibt eine vierte Gruppe

von Erkrankungen, die typischerweise mit einer Dilatation verbunden ist, wie etwa Autismus bei Kindern, Megaloencephalopathie, sekundäre Parkinson-Krankheit, neuere Multiple Sklerose und chronischer Alkoholismus. Weil die Erweiterung der VRR mit mehreren Erkrankungen in Verbindung gebracht werden kann, aber auch bei gesunden Personen vorkommt, ohne jegliche Pathologie hervorzurufen, ist es immer wichtig, das Gewebe mittels MRT im angrenzenden Bereich um die Dilatation zu untersuchen und den gesamten klinischen Kontext zu berücksichtigen (35).

1.3.4 Aktueller Stand der Forschung

Die aktuelle Forschung in Bezug auf VRR bezieht sich zum Großteil auf ihre bekannte Tendenz zu erweitern und die Ursache zu finden. Aktuelle Theorien beschreiben, dass ein mechanisches Trauma durch eine erhöhte cerebrospinale Flüssigkeitspulsation, Dehnung der Blutgefäße und abnormer vaskulärer Permeabilität resultiert. In weiterer Folge kommt es dadurch zu einer erhöhten Flüssigkeitsausscheidung des Gehirns, was wiederum zu einer Vergrößerung der perivaskulären Räume führt, da sie wie bereits erwähnt als Lymphdrainage des Gehirns fungieren.

Weitere aktuelle Untersuchungen haben die perivaskuläre Demyelinisierung, die Schrumpfung oder Atrophie des umliegenden Hirngewebes, das Aufwickeln der Arterien im Alter und die Verstopfung der Lymphdrainage Wege für eine Vergrößerung der VRR ausfindig gemacht. Darüber hinaus wird ein e-vacuo Effekt der durch Verletzung von ischämischem perivaskulären Gewebe und fehlender Flüssigkeitsentleerung hervorgerufen wird als mögliche Ursache betrachtet (35). Dieser Zustand würde wiederum eine mechanische Schädigung als Ursache der Erweiterung nach sich ziehen.

Schlaganfall

Da erweiterte VRR sehr eng mit der zerebrovaskulären Erkrankung korrelieren, gibt es viele aktuelle Untersuchung über ihre Verwendung als Diagnosewerkzeug. In einer Studie von **Fayeye et al.** aus dem Jahr 2010 konnte bei den PatientInnen mit VRR Erweiterungen in Zusammenhang mit einer irregulären CSF Pulsation eine Korrelation

zu drei oder mehr Hochrisiko Faktoren für einen Schlaganfall hergestellt werden. Seit her werden erweiterte perivaskuläre Räume als möglicher neuartiger Biomarker für hämorrhagische Schlaganfälle diskutiert (42).

Wie bereits erwähnt, stellt auch das CADASIL-Syndrom (zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukoenzephalopathie) einen erblichen Schlaganfall Risikofaktor, in enger Verbindung mit erweiterten VRR dar. Es handelt sich hierbei um eine Notch-3 Genmutation auf Chromosom 19. Studien haben gezeigt, dass bei Familienmitgliedern mit der Genmutation im Vergleich zu Familienmitgliedern ohne dem für CADASIL verantwortlichen Haplotyp die VRR erweitert sind (43).

Es konnte auch ein höheres Schlaganfallrisiko bei älteren Personen mit erweiterten VRR, nach dem Farmingham-Risiko-Score gefunden werden. Der Farmingham-Risk-Score ist ein altersspezifischer Algorithmus um das 10-Jährige Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses abzuschätzen (44). Im Gegensatz dazu haben andere Studien gezeigt, dass die Dilatation dieser Räume ein normales Phänomen der Alterung ohne Assoziation mit Arteriosklerose ist (35).

Demenz

Es gab eine Zeit, in der erweiterte VRR bei Autopsien von an Demenz erkrankten Personen derart häufig festgestellt wurden, dass man vermutete, sie würden die Krankheit verursachen. Aktuell werden weitere Forschungen angestellt, um einen direkten Zusammenhang von erweiterten VRR und Demenz zu bestätigen bzw. zu widerlegen (44).

Nach heutigem Wissensstand, ist es möglich durch die Analysen von erweiterten VRR eine arteriosklerotisch mikrovaskuläre von einer neurodegenerativen Demenz zu unterscheiden. Eine Studie von 2005 hat gezeigt, dass im Gegensatz zur neurodegenerativen Demenz bei der arteriosklerotisch mikrovaskulären eine beträchtliche Menge an erweiterten VRS in der Substantia innominata, dem Nucleus lentiformis und dem Nucleus caudatus gefunden werden können (45).

Alzheimer Erkrankung

Mehrere Studien haben die räumliche Verteilung und Prävalenz von erweiterten VRR bei Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter Alzheimer Erkrankung im Vergleich zu gesunden Menschen beurteilt. Es wurde hierbei festgestellt, dass zum Einen, wie bereits mehrmals erwähnt, eine VRR Erweiterung mit dem natürlichen Altersprozess korreliert, zum Anderen konnte eine größere Prävalenz von erweiterten VRR bei Alzheimer Erkrankten gegenüber gleichaltrigen Personen, die nicht erkrankt waren, in der MR-Bildgebung nachgewiesen werden (46).

Multiple Sklerose

Ähnlich wie eine mögliche Verbindung zwischen erweiterten perivaskulären Räumen und der Alzheimer-Erkrankung, wurden MRT-Scans von Menschen, die vor kurzem mit Multiple Sklerose diagnostiziert wurden, untersucht. In diesen MRT-Scans konnten erweiterte Räume bei PatientInnen mit Multipler Sklerose nachgewiesen werden (47). Weitere Studien mit ähnlichen Befunden stellten die Hypothese auf, dass die entzündlichen Zellen, die zur Demyelinisierung beitragen und MS charakterisieren, auch die perivaskulären Räume angreifen. Studien mit fortgeschrittenen MRT-Techniken werden notwendig sein, um festzustellen, ob erweiterte perivaskuläre Räume als potentieller Marker der Krankheit verwendet werden können (48).

1.4 Zielsetzung

1.4.1 Hypothese

Im vorangegangenen Kapiteln wurden einerseits die wichtigsten Charakteristika von MS und VRR näher beleuchtet, andererseits sollen sie die Assoziation zwischen MS und erweiterten VRR verdeutlichen, was zur Forschungsfrage führte, ob es ein vermehrtes Auftreten von erweiterten VRR bei an MS erkrankten Personen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gibt und ob eine Korrelation zum klinischen Verlauf besteht.

In weiterer Folge wurde unter Auswertung klinischer Daten Korrelationen zwischen dem vermehrten Auftreten von erweiterten VRR bei MS und einer Kontrollgruppe untersucht.

2. Methodik

Im folgenden Kapitel soll auf die, für die vorliegende Arbeit herangezogene Methodik näher eingegangen werden. Diese umfasst

- Bildgebung
- Selektion der Studienpopulation
- Datenerhebung und
- Statistische Auswertung

2.1 Bildgebung

Die Methode zum Nachweis von erweiterten VRR ist die Magnetresonanztomografie (MRT). Im folgenden Teil der Arbeit wird die Bildgebungstechnik MRT und die, in dieser Studie verwendeten MRT-Sequenzen näher betrachtet.

Magnetresonanztomografie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine Bildgebungstechnik, die in der Radiologie verwendet wird, um Bilder der Anatomie und der physiologischen Prozesse des Körpers sowohl bei Gesundheit, als auch bei Krankheiten darzustellen. MRT-Scanner verwenden starke Magnetfelder, Radiowellen und Feldgradienten, um Bilder im Körper zu erzeugen. Die Bilder werden ohne Röntgenstrahlung erzeugt; dies unterscheidet die MRT von der Computer Tomographie (CT).

Um einen Bereich des menschlichen Körpers abzubilden, wird ein starkes Magnetfeld um den darzustellenden Bereich erzeugt. Bei den meisten medizinischen Untersuchungen im Rahmen einer MRT erzeugen Protonen (Wasserstoffatomekerne) in Geweben, die Wassermoleküle enthalten, ein Signal, das verarbeitet wird, um ein Bild des Körpers darzustellen. Hierzu wird zuerst die Energie aus einem oszillierende Mag-

netfeld vorübergehend an die/den PatientInnen mit der entsprechenden Resonanzfrequenz angelegt. Die dadurch angeregten Wasserstoffatome emittieren ein Hochfrequenzsignal, das von einer Empfangsspule gemessen wird. Zusätzlich werden Gradientenspulen verwendet, um die Position von Protonen räumlich zu codieren, indem das Hauptmagnetfeld über dem abzubildenden Objekt variiert wird. Dabei werden die Gradientenspulen schnell ein- und ausgeschaltet. Hierbei wird das charakteristische Wiederholungsgeräusch eines MRT-Scans erzeugt. Der Kontrast zwischen verschiedenen Geweben wird durch die Geschwindigkeit bestimmt, mit der angeregte Atome in den Gleichgewichtszustand zurückkehren. Exogene Kontrastmittel können intravenös, oral oder intraartikulär verabreicht werden (52).

Die MRT erfordert ein Magnetfeld, das sowohl stark, als auch einheitlich ist. Die Feldstärke des Magneten wird in Tesla (T) gemessen. Während die meisten Systeme bei 1,5 T oder 3 T arbeiten, sind kommerzielle Systeme zwischen 0,2-7 T verfügbar.

Die meisten klinischen Magnete sind supraleitende Magnete, die flüssiges Helium benötigen. Mit Permanentmagneten, die häufig in "offenen" MRT-Scannern für claustrophobische PatientInnen eingesetzt werden, können nur geringere Feldstärken erreicht werden (53).

Bildkontrast und MRT-Sequenzen

Der Bildkontrast kann gewichtet werden, um unterschiedliche anatomische Strukturen oder Pathologien zu demonstrieren. Jedes Gewebe kehrt nach der Anregung durch die unabhängigen Prozesse von T1 (Spin-Gitter) und T2 (Spin-Spin) Relaxation in seinen Gleichgewichtszustand zurück.

Um ein T1-gewichtetes Bild zu erzeugen, kann sich die Magnetisierung vor dem Messen des MR-Signals durch das Ändern der Wiederholungszeit (TR) wiederherstellen. Um ein T2-gewichtetes Bild zu erzeugen, darf die Magnetisierung vor dem Messen des MR-Signals abgebaut werden, indem die Echozeit (TE) geändert wird (54).

Die **Echozeit (TE)** bezieht sich auf die Zeit zwischen der Anwendung des Hochfrequenzanregungsimpulses und der Spitze des in der Spule induzierten Signals. Sie wird in Millisekunden gemessen.

Die **Wiederholungszeit (TR)** ist die Zeit von der Anwendung eines Erregungsimpulses bis zur Anwendung des nächsten Impulses. Es bestimmt, wie viel Längsmagnetisierung sich zwischen jedem Puls erholt. Sie wird ebenso in Millisekunden gemessen.

Ein **T1-gewichtetes Bild** (auch als T1WI- bezeichnet) ist eine der grundlegenden Pulssequenzen im MRT und zeigt die Unterschiede der T1-Relaxationszeiten von Geweben. Ein T1WI beruht auf der Längsrelaxation des Nettomagnetisierungsvektors (NMV) eines Gewebes. Der Nettomagnetisierungsvektor im MRT ist die Summierung aller magnetischen Momente der einzelnen Wasserstoffkerne. Grundsätzlich werden Spins, die in einem externen Feld (B_0) ausgerichtet sind, durch einen Radiofrequenzimpuls in die transversale Ebene gebracht. Im weiteren Verlauf gleiten die Spins dann zum ursprünglichen Gleichgewicht von B_0 zurück. Nicht alle Gewebe kehren gleichmäßig schnell zum Gleichgewicht zurück, und ein T1 des Gewebes reflektiert die Zeitspanne, in der sich die Protonenspins des Gewebes mit dem Hauptmagnetfeld (B_0) neu ausrichten (52).

Ein T1WI neigt dazu, kurze TE- und TR-Zeiten zu haben. Wenn die TR lang gewählt wird, schafft es jedes Gewebe, volle Longitudinalmagnetisierung wiederherzustellen, wodurch alle Gewebe ein gleich starkes MR-Signal abgeben. Es entsteht somit kein Kontrast auf der Basis der T1. Es gilt, die TR und die TE so zu wählen, dass die T1 kontrastbildend ist und nicht die T2. Somit will man also den T2-Kontrast minimieren, das man durch Wahl einer kurzen Echozeit erreichen kann (52).

In der T1-Gewichtung sind fettreiche Körpergewebe und Strukturen (z.B. Knochenmark) heller dargestellt als das umliegende Gewebe (Tabelle 1).

Ein **T2** gewichtetes Bild (T2WI) ist die Zweite der grundlegenden Pulssequenzen im MRT. Die Sequenzgewichtung hebt Unterschiede in der T2-Relaxationszeit von Geweben hervor. Ein T2WI beruht auf der transversalen Relaxation (auch bekannt als "Spin-Spin" – Relaxation) des Nettomagnetisierungsvektors (NMV) (52).

Die **T2**- Gewichtung neigt dazu, lange TE- und TR-Zeiten zu verlangen. Bei der T2WI gilt es, die TR und die TE so zu wählen, dass die T2 kontrastbildend ist und nicht die T1. Somit will man den T1-Kontrast minimieren. Dies kann man durch Wahl einer langen Echozeit (TE) erreichen. In der T2-Gewichtung erscheinen stationäre Flüssigkeiten hyperintens, so dass sich flüssigkeitsgefüllte Körperstrukturen (z.B. Liquorräume) hell darstellen. Die T2-Gewichtung eignet sich vor allem zur Darstellung von Ödemen und Ergussbildungen, aber auch zur Unterscheidung von Zysten und soliden Tumoren.

Die T2WI ist auch die Methode der Wahl zur Darstellung, des mit Flüssigkeit gefüllten Virchow Robin Raumes. Die Räume werden in der T2WI hyperintens dargestellt (49).

Interpretation der MRT-Sequenzen anhand eigener tabellarischer Darstellung

Die Standardanzeige von MRT- Bildern ist die Darstellung der Flüssigkeitscharakteristika anhand von schwarzweiß-Bildern. Dabei stellen sich unterschiedliche Gewebe wie folgt dar (**Tabelle 1**):

	T1- gewichtet	T2- gewichtet
hyperintens	<ul style="list-style-type: none"> • Fett • Subakute Blutung • Melanin • Eiweißreiche Flüssigkeit • Langsam fließendes Blut • Paramagnetische Substanzen (Kupfer, Gadolinium, Mangan) • Kortikal pseudolaminäre Nekrose 	<ul style="list-style-type: none"> • Mehr Wassergehalt, wie bei Ödemen, • Tumore, ischämische Infarkte, Entzündungen, Infektionen • Extrazellulär gelegenes Methämoglobin wie bei spät subakuter Blutung
Zwischenstufe	Graue Substanz dunkler als weiße Substanz	Weißer Substanz dunkler als graue Substanz
hypointens	<ul style="list-style-type: none"> • Knochen • Luft • Mehr Wassergehalt, wie bei Ödemen, Tumore, ischämische Infarkte, Entzündungen, Infektionen, hyperakuten oder chronischen Blutungen • Niedriger Proteingehalt wie bei Kalzifikation 	<ul style="list-style-type: none"> • Knochen • Luft • Fett • Eiweißreiche Flüssigkeit • Niedriger Proteingehalt wie bei Kalzifikation und Fibrose • Paramagnetische Substanzen (Kupfer, Gadolinium, Mangan) • Eiweißreiche Flüssigkeiten

Tabelle 1: MRT- Sequenzen, eigene Darstellung in Anlehnung an Johnson, 2016 (55)

Neben diesen zwei beschriebenen Hauptsequenzen T1 und T2, gibt es mittlerweile eine Vielzahl von weiteren spezialisierten Sequenzen, die in bestimmten Bereichen bessere Ergebnisse erzielen können. Eine dieser Sequenzen ist für diese Arbeit von Bedeutung, da die Darstellung der VRR in dieser Sequenz erfolgte. Dabei handelt es sich um die **”Fluid attenuated inversion recovery” – Sequenz (FLAIR)**.

FLAIR

Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) ist eine Inversions-Recovery-Puls-Sequenz, die von Dr. Graeme Bydder erfunden wurde. Sie wird verwendet, um das Signal von Flüssigkeiten zu annullieren. Diese Methode kann zum Beispiel in der Gehirnbildgebung verwendet werden, um Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) zu unterdrücken und periventrikuläre hyperintense Läsionen, wie Multiple Sklerose Plaques, darzustellen. Durch sorgfältiges Auswählen der Inversionszeit (TI), das ist jene Zeit zwischen den Inversions- und Erregungsimpulsen, kann das Signal von irgendeinem bestimmten Gewebe unterdrückt werden (56).

In der vorliegenden Arbeit wurden T2WI und FLAIR-Sequenzen zur Beurteilung und Darstellung der VRR herangezogen. Wie bereits beschrieben, stellen sich die VRR aufgrund des hohen Flüssigkeitsgehaltes in der T2WI liquorisointens dar. In der darauf folgenden FLAIR- Sequenz wird die Flüssigkeit unterdrückt, sodass sich die erweiterten VRR als dunkle „sandkornartige“ Löcher im ZNS darstellen und gut beurteilbar sind (Bild1-3). Die VRR kommen einzeln oder multiple vor und treten an folgenden Prädilektionsstellen auf: in den Basalganglien, subkortikal im Marklager oder im Mittelhirn.

In weiterer Folge werden Abbildungen zur besseren Veranschaulichung herangezogen.

Abbildung 11: T2WI axial im Bereich der Stammganglien, VRR stellen sich in der T2WI hell dar.

Abbildung 12: T2FLAIR axial Stammganglien selber Patient wie Bild 1 VRR stellen sich in der T2FLAIR „sandkornartig“ dar und sind gut abgrenzbar bzw. beurteilbar.

Abbildung 13: T2WI axial supraventikulär/ Corona radiata VRR hell punktförmig

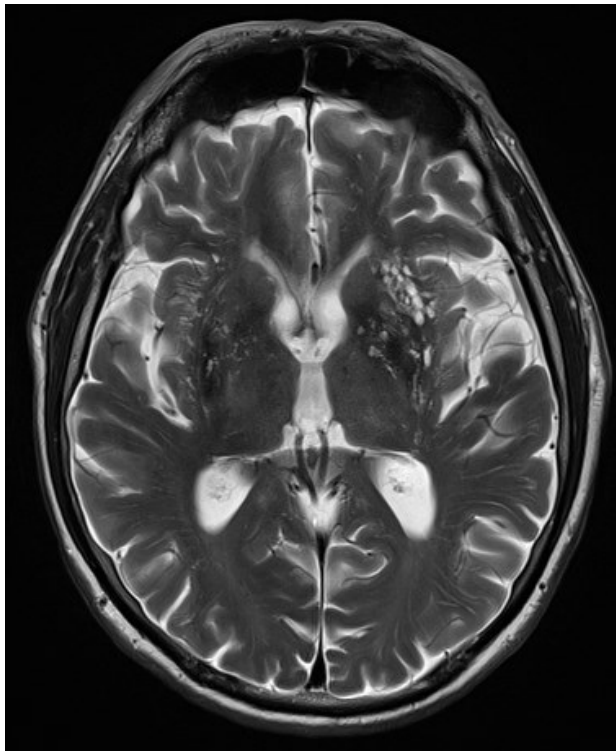


Abbildung 11 T2WI- Stammganglien

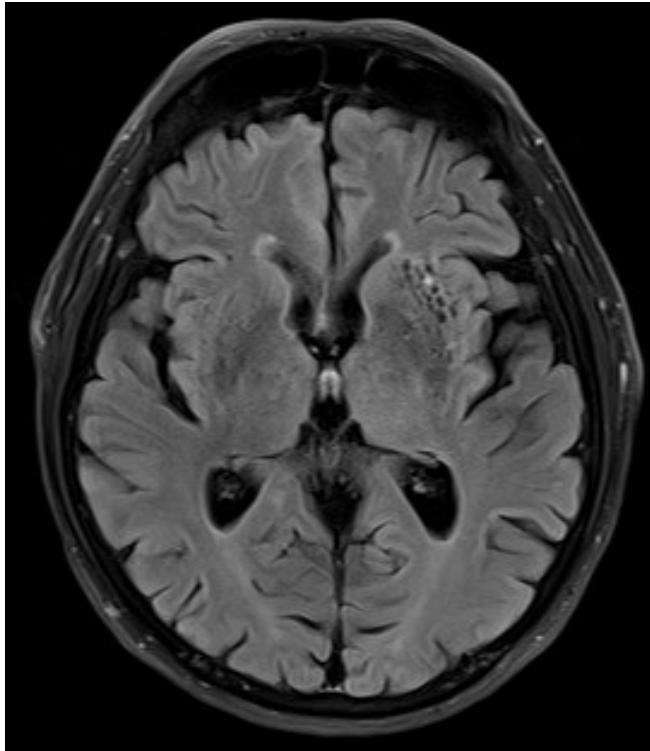


Abbildung 12: T2FLAIR-Stammganglien, eigenes Bild

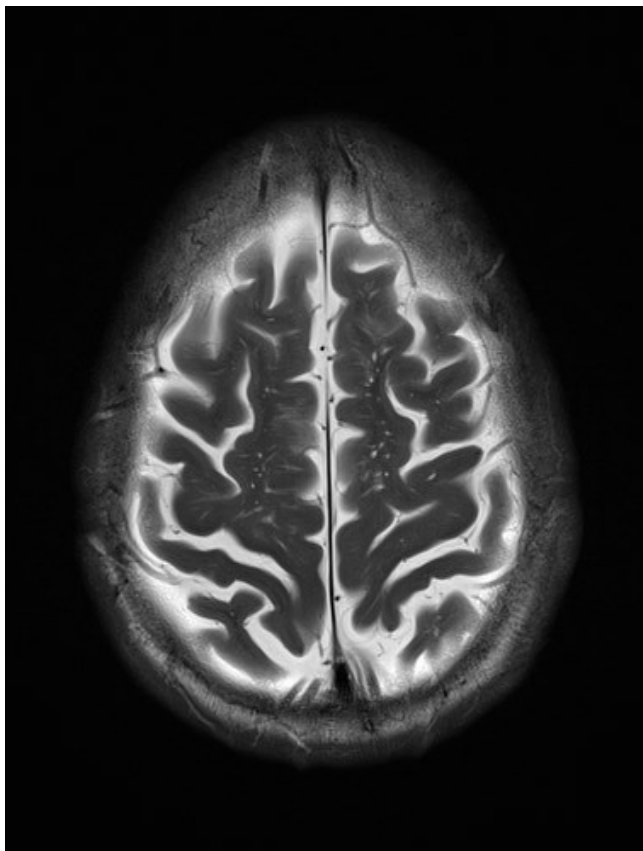


Abbildung 13: T2WI- Corona radiata, eigenes Bild

2.1 Selektion der Studienpopulation

Im nachfolgenden Kapitel sollen die Einschlusskriterien für die, in die Studie aufgenommenen PatientInnen näher betrachtet werden.

Der erste Teil beschäftigt sich mit der Auswahl der MS- Population und im zweiten Teil wird auf die PatientInnen in der Kontrollgruppe eingegangen.

2.1.1 Auswahl der MS-Population

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten der MS- Population stammten von einer prospektiven Studie, die in der MS-Ambulanz der Universitätsklinik für Neurologie in Graz durchgeführt wurde. In diese Studie wurden insgesamt 141 PatientInnen im Alter zwischen 18 und 85 Jahre aufgenommen. Von dieser Gruppe wurden zwischen dem 01.01.2008 und 31.12.2015 nach einem standardisierten Protokoll MRT-Aufnahmen des Neurokraniums erstellt. Zur Sicherstellung einer hohen Sensitivität der Diagnostik wurden nur MRT-Aufnahmen herangezogen, die nach einer intravenösen Kontrastmittelgabe (Gadolinium, Dosierung 0,1mmol/kg KG) an einem 3 Tesla MRT- Gerät erfolgten. Ausschlusskriterien waren MRT-Befunde, die neben der diagnostizierten MS einen hirnorganischen Schaden bzw. eine Pathologie aufwiesen, die mit einer Erweiterung der VRR assoziiert war (**siehe Tabelle 2**). Daraus ergaben sich die Daten der 141 StudienpatientInnen, die in dieser Arbeit untersucht wurden.

2.1.2 Auswahl der Kontrollgruppe

Um für diese Arbeit eine adäquate Kontrollgruppe auszuwählen, wurden Daten von PatientInnen, die eine MRT-Aufnahme an der Universitätsklinik für Radiologie erhielten, herangezogen. Dabei handelte es sich um PatientInnen zwischen 18 und 55 Jahren, die im Zeitraum von 01.01.2008 und 31.12.2015 eine MRT-Aufnahme des Gehirnschädels erhielten. Die Aufnahmen erfolgten allesamt an der Universitätsklinik für

Radiologie an einem 3 Tesla MRT-Gerät. Um eine höhere Vergleichbarkeit zu erzielen, wurde sichergestellt, dass auch in der Kontrollgruppe nur PatientInnen ausgewählt wurden, die ebenso Kontrastmittel erhielten.

Die Kontrollgruppe setzt sich hauptsächlich aus PatientInnen zusammen, deren Verdachtsdiagnose im Rahmen ihrer Untersuchung nicht bestätigt wurde (siehe **Tabelle 2**). Somit Entstand eine Kontrollgruppe aus 65 Personen die zum Zeitpunkt ihrer MRT-Untersuchung keine hirnorganischen Auffälligkeiten hatten.

Anhand der folgenden Tabelle wird nochmals eine Übersicht über die Ein-und Ausschlusskriterien der beiden Untersuchungsgruppen gegeben:

	MS-Population	Kontrollgruppe
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> -Diagnostizierte MS -Keine weiteren Hirnorganischen Auffälligkeiten -MRT-3Tesla, Kontrastmittel -Untersuchungszeitraum: 01.01.2008 und 31.12.2015 -T2(FLAIR)-Sequenz vorhanden 	<ul style="list-style-type: none"> -Keine hirnorganischen Auffälligkeiten zum Untersuchungszeitpunkt -MRT-3TeslaKontrastmitte -Untersuchungszeitraum: 01.01.2008 und 31.12.2015 -T2(FLAIR)-Sequenz vorhanden
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> -Metastase, Tumor, Myelitis, CADASIL, Blutung, Ischämie, multiple Marklagerläsionen, Leukencephalopathie, Demenz; -Hirnorganische Schädigung (durch z.B.: Alkohol, Stoffwechselerkrankungen) - Sehr schlechte Bildqualität 	<ul style="list-style-type: none"> -diagnostizierte MS, Metastase, Tumor, Myelitis, CADASIL, Blutung, Ischämie, multiple Marklagerläsionen, Leukencephalopathie, Demenz; -Hirnorganische Schädigung (durch z.B.: Alkohol, Stoffwechselerkrankungen) - Sehr schlechte Bildqualität

Tabelle 2: eigene Darstellung zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Alle StudienteilnehmerInnen haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben.

2.2 MRT- Datenerhebung

Die MRT- Aufnahmen wurden retrospektiv von einem erfahrenen Neuroradiologen des Universitätsklinikums für Radiologie in Graz mitbeurteilt. Der Verfasser dieser Diplomarbeit führte die Dokumentation der Daten anhand eines Rating-Protokolls durch (siehe Anhang: Ratingprotokoll).

Es wurden T2 und FLAIR- Sequenzen gesichtet und auf folgende Punkte hin beurteilt:

- MRT- Qualität (sehr gut / gut / schlecht / nicht beurteilbar)
- Allgemeine Morphologie
 - o Störung der Blut-Hirn Schranke (ja/ nein)
 - o Aufnahmen im Hinblick auf VRR verwertbar (ja/ nein)
- Andere auffällige Befunde
 - o Metastase, Tumor, Myelitis, CADASIL, Blutung, Ischämie, multiple Marklagerläsionen, Leukencephalopathie, Demenz, Alzheimer; oder andere Hirnorganische Schädigung, wie z.B. durch Alkohol oder Stoffwechselerkrankungen
- Merkmale der VRR

In der vorliegenden Studie wurden bei allen Teilnehmern, VRR an vier verschiedenen Positionen im Gehirn mittels T2 und FLAIR MRT-Aufnahmen untersucht und bei Erweiterung einem Score von 0-3 zugeteilt (**siehe Tabelle 3**). Diese vier Gebiete, sowie das Beurteilungsschema wurden aus einem bereits vorhandenen Rating- Protokoll entnommen (siehe Anhang). Die vier Lokalisationen umfassten, das Centrum Semi-Ovale, die Basalganglien, das Mesencephalon und den Hippocampus. In weiterer Folge wurde beschlossen, einen Gesamt- Score für jede Patientin bzw. jeden Patienten zu erstellen.

In **Tabelle 3** wird die schematische Unterteilung der VRR zu den Gebieten im Gehirn definiert. Die Bilder zum Rating-Protokoll sind im Anhang angefügt.

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
CentrumSemi-Ovale*	keine Erweiterung der VRR erkennbar	1-4 VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 1-2VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ einseitig; 1-2VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 1VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ beidseitig;	4-6 VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 2-3 VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ einseitig; 2-4VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 2-3VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ beidseitig	7-X VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 4-X VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ einseitig; 5-X VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 4-X VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ beidseitig;
Basalganglien	keine Erweiterung der VRR erkennbar;	1-4 VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 1-2VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ einseitig; 1-2VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 1VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ beidseitig	4-6 VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 2-3 VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ einseitig; 2-4VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 2-3VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ beidseitig	7-X VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 4-X VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ einseitig; 5-X VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 4-X VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ beidseitig
Mesencephalon**	keine Erweiterung der VRR erkennbar	1-4 VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 1-2VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ einseitig; 1-2VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 1VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ beidseitig	4-X VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 2-X VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ einseitig; 2-XVRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 2-XVRR $\varnothing > 2\text{mm}$ beidseitig	
Hippocampus	kein Erweiterung der VRR erkennbar	1-4 VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 1-2VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ einseitig; 1-2VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 1VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ beidseitig	4-6 VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 2-3 VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ einseitig; 2-4VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 2-3VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ beidseitig	7-X VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 4-X VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ einseitig; 5-X VRR $\varnothing < 2\text{mm}$, 4-X VRR $\varnothing > 2\text{mm}$ beidseitig

Tabelle 3: eigene Darstellung zur Unterteilung der VRR in Gebieten mit Zuordnung zu Score

**Die Region ist definiert als jene Region, von der aus der letzte Teil des Thalamus noch sichtbar ist.*

***Das Rating im Mesencephalon erstreckt sich nur von 0-2, aufgrund der geringeren Varianz, die sich in dieser Region präsentiert.*

2.3 Erhebung klinischer Daten

Die klinisch relevanten Daten der MS- PatientInnen für die Studie, wurden über das System Medocs der Grazer Universitätsklinik zusammengestellt. Es wurde die Verlaufsform der MS und das Alter bei Erstmanifestation erhoben.

2.4 Statistische Auswertung

Die statische Auswertung erfolgte mittels der Software „IBM SPSS Statistics“. Mithilfe dieses Datenauswertungsprogramms ist es möglich, statistische und grafische Datenanalysen, sowie statistische Verfahren umzusetzen. Für die vorliegende Arbeit wurde der **Chi-Quadrat-Vierfeldertest** nach Pearson zur vergleichenden Darstellung der Geschlechterverteilung der beiden Untersuchungsgruppen angewandt. Des Weiteren wurde eine statistische Auswertung hinsichtlich des Auftretens von VRR, deren Größe und den Lokalisationen in vier verschiedenen Hirnregionen bei beiden Gruppen durchgeführt. Um das mittlere Alter der beiden untersuchten Gruppen im Vergleich darzustellen, sowie um zu prüfen, ob es zwischen den Mittelwerten des VRR- Ratings bei der Gruppen Unterschiede gibt, wurde der Zweistichproben-t-Test gewählt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ gesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Kohorten

Die insgesamt 206 MRT- Aufnahmen der MS- PatientInnen und der Kontrollgruppe wurden im ersten Schritt bezüglich ihrer Qualität beurteilt. Die MRT – Aufnahmen wurden in 69,7% als sehr gut, in 27,4% als gut und in 2,9% der Fälle als schlecht aber im Hinblick auf die Beurteilung der VRR als verwertbar eingestuft. Die Gruppe der MS Patientinnen umfasste 62,6% weibliche Personen, die Kontrollgruppe wurde an diesen Wert nahezu angepasst und umfasste zum Untersuchungszeitpunkt 60% weibliche Personen.

Das Alter der MS- Patientinnen lag im Durchschnitt bei 37,22 Jahren, das der Kontrollgruppe beträgt im Durchschnitt 38,55 Jahre. Diese Werte wurden sorgfältig ausgewählt, um einen aussagekräftigen Vergleich zwischen den beiden Gruppen herzustellen. Mit dem Chi-Quadrat Vierfeldertest wurde das Geschlechterverhältnis beider Gruppen verglichen und mit $p=0,506$ konnte kein signifikanter Unterschied evaluiert werden. Um das Alter beider Gruppen zu vergleichen wurde ein Zweistichproben-t-Test durchgeführt ($p=0,388$), auch hierbei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem MS-Patientenkollektiv und der Kontrollgruppe gefunden werden (siehe **Tabelle 4**).

3.1.1 Demographie

Im folgenden Kapitel wird auf die demographischen Daten der beiden Untersuchungsgruppen eingegangen.

	MS- PatientInnen	Kontrollgruppe	p-Wert
N	141	65	
N (%) weiblich	92 (62,6)	39 (60,0)	0,506 ^a
Alter zum Untersuchungszeitpunkt in Jahren*	37,22 (10,054)	38,55 (10,362)	0,388 ^b

Tabelle 4: eigene Darstellung zu den demographischen Daten der Untersuchungsgruppen

MS= Multiple Sklerose; N= Anzahl der MS-PatientInnen/ Personen der Kontrollgruppe

*Mittelwert (Standardabweichung) a Chi-Quadrat-Vierfeldertest b Zweistichproben-t-Test

3.1.2 Charakteristika der MS- PatientInnen

Diese Daten umfassen den Zeitpunkt der Erstmanifestation der MS- Erkrankung und den Verlauf der Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt. Am Untersuchungsdatum litten 105 (74%) der MS-PatientInnen an einem schubförmigen Verlauf (RRMS), 19 (14%) an einem sekundär progredienten Verlauf (SPMS). Bei 17 Patienten (12%) konnte die Verlaufsform der Erkrankung anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht erhoben werden (siehe **Tabelle 5**).

Klinische Charakteristika	
MS- PatientInnen, n (%)	141
Alter bei Erstmanifestation*	29,8 (9,12)
Verlaufsform der MS, n (%)	
RRMS	105 (74)
SPMS	19 (14)
unbekannt	17 (12)

Tabelle 5: eigene Darstellung der klinischen Charakteristika der MS-Population

n= Anzahl; RRMS=relapsing-remitting MS; SPMS=secondary-progressive MS

** Mittelwert (Standardabweichung)*

3.1.3 Charakteristika der Kontrollgruppe

Die Einschlusskriterien der Kontrollgruppe waren:

- Alter zwischen 18 und 55 Jahren
- MRT- Aufnahme des Gehirnschädels (3 Tesla MRT- Gerät) zwischen 01.01.2008 und 01.01.2015 am Institut für Neuroradiologie der Universitätsklinik für Radiologie.
- Alle Personen, die in diesem Zeitraum eine MRT- Untersuchung incl. T2 und Flair-Sequenzen erhielten und deren Verdachtsdiagnose sich nicht bestätigte.

Somit wurde eine Kontrollgruppe mit nahezu unauffälligen neuroradiologischen Befunden erstellt. Durch diese Auswahl der Kontrollgruppen konnte eine exakte Beurteilung der VRR gewährleistet werden. Die Verdachts-, bzw. Zuweisungsdiagnosen wurden in **Tabelle 6** graphisch aufgearbeitet.

Somit entstand eine Kontrollgruppe aus **65 Personen**, bei denen aus verschiedenen Gründen eine MRT-Untersuchung erfolgte und deren Verdachtsdiagnose im Rahmen der MRT-Untersuchung nicht bestätigt wurde.

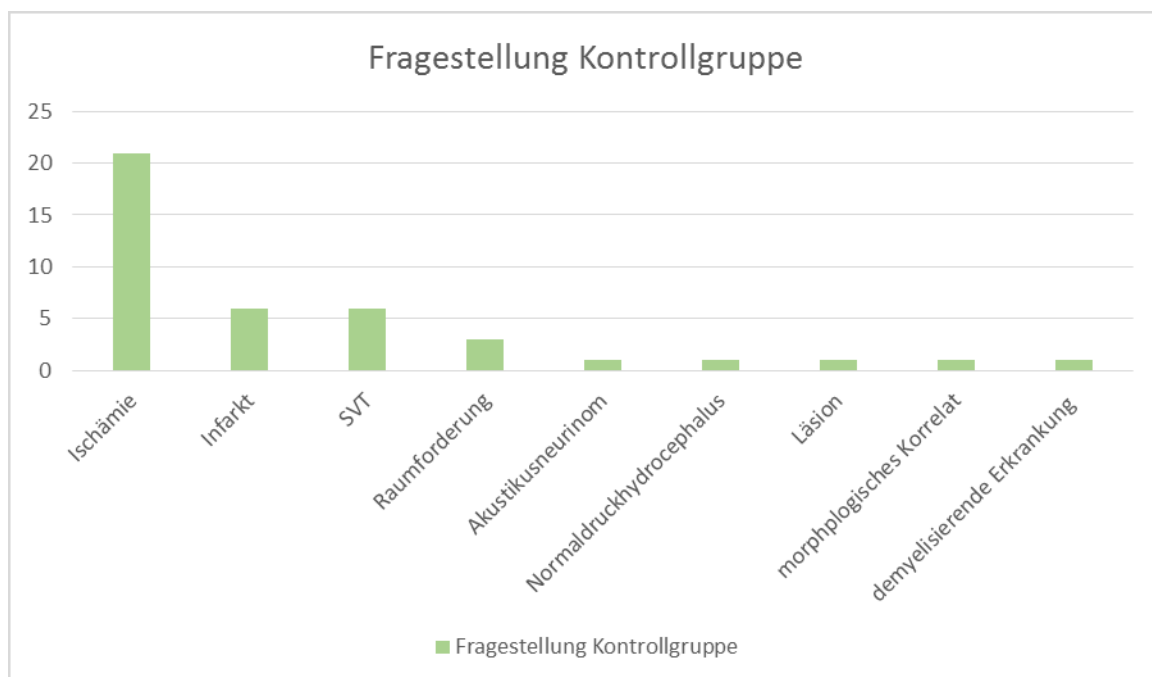


Tabelle 6: eigene Darstellung: Verdachts bzw. Zuweisungsdiagnose der Kontrollgruppe in absoluten Zahlen

3.2 Virchow Robin Räume bei Multipler Sklerose

Im nachfolgenden Teil werde ich die ausgearbeiteten Ergebnisse präsentieren und die MS- Gruppe der Kontrollgruppe in Bezug auf die Häufigkeit der VRR Erweiterung gegenüber stellen.

3.2.1 Häufigkeit von Virchow Robin Räumen

Im Rahmen der Studie wurden VRR bei **206 PatientInnen** mittels T2 und FLAIR MRT Aufnahmen untersucht und anhand des Schemas (siehe **Tabelle 3**) graduiert. Der am höchsten zu erreichende Wert bezüglich der Erweiterung der VRR betrug dabei Gesamt-Score = 11. Bei allen der 141 untersuchten MS-PatientInnen konnten erweiterte VRR anhand des verwendeten Ratings identifiziert werden. Die Ergebnisse innerhalb der Kontrollgruppe und MS-Gruppe werden in **Tabelle 7** gegenübergestellt. Sowohl unter Anwendung des Chi-Quadrat-Vierfeldtests, sowie des Zweistichproben-t-Test zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich des Gesamtscore beider Gruppen. So lag der Mittelwert der MS-Gruppe bei einem Score von 4,93, demgegenüber beträgt der Mittelwert der Kontrollgruppe 3,28. Mit einem p- Wert von ($p < 0,001$) gilt dieser Wert als signifikant (siehe **Tabelle 8**).

Gesamt-Score	MS-PatientInnen	Kontrollgruppe	Gesamt
Score 0	0	1	1
Score 1	0	9	9
Score 2	13	13	26
Score 3	18	11	29
Score 4	29	16	45
Score 5	36	11	47
Score 6	15	2	17
Score 7	18	2	20
Score 8	8	0	8
Score 9	1	0	1
Score 10	3	0	3
Gesamt	141	65	206

Tabelle 7: eigene Darstellung, Gesamtscore

	MS-PatientInnen	Kontrollgruppe	p-Wert
N	141	65	
Mittelwert* (Gesamt-Score)	4,94(1,827)	3,28(1,596)	<0,05a <0,05b

Tabelle 8: eigene Darstellung, Mittelwert VRR MS-Gruppe/Kontrollgruppe/Gesamt

*MS=Multiple Sklerose; N=Anzahl der MS-PatientInnen/ Personen der Kontrollgruppe
Mittelwert (Standardabweichung) a Chi-Quadrat-Vierfeldertest b Zweistichproben-t-Test

3.2.2 Merkmale der Virchow-Robin-Räumen (VRR)

Insgesamt wurden im Rahmen der Studie die VRR an vier verschiedenen Lokalisationen identifiziert und graduiert. Zu diesen vier Regionen gehörten das Centrum Semi-Ovale, die Basalganglien, das Mesencephalon und der Hippocampus. Im nächsten Teil der Arbeit werden die Ergebnisse der vier genannten Regionen im Einzelnen dargestellt und die beiden Gruppen miteinander verglichen (siehe **Tabellen 9-15**).

VRR Centrum Semi-Ovale

Im Centrum Semi-Ovale wurden die VRR mit einem Score von 0-3 graduiert (siehe **Tabelle 3**). Betrachtet man die VRR im Centrum semiovale so ist festzustellen, dass sowohl bei der MS-Gruppe (64,5%), als auch bei der Kontrollgruppe (66,2%) der Score 1 am häufigsten zu finden ist. Beim MS-Patientenkollektiv wurden die VRR am zweithäufigsten (25,5%) mit dem Score 2 graduiert. Bei der Kontrollgruppe hingegen wurden die VRR am zweithäufigsten (29,2%) mit dem Score 0 bewertet (siehe **Tabelle 9**). Der Mittelwert-Score der MS-Gruppe beträgt im Centrum Semi-Ovale 1,22, jener der Kontrollgruppe 0,75. Unter Anwendung eines Zweistichproben-t-Tests für die Mittelwertgleichheit konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf die Erweiterung der VRR im Centrum semiovale evaluiert werden (siehe **Tabelle 10**).

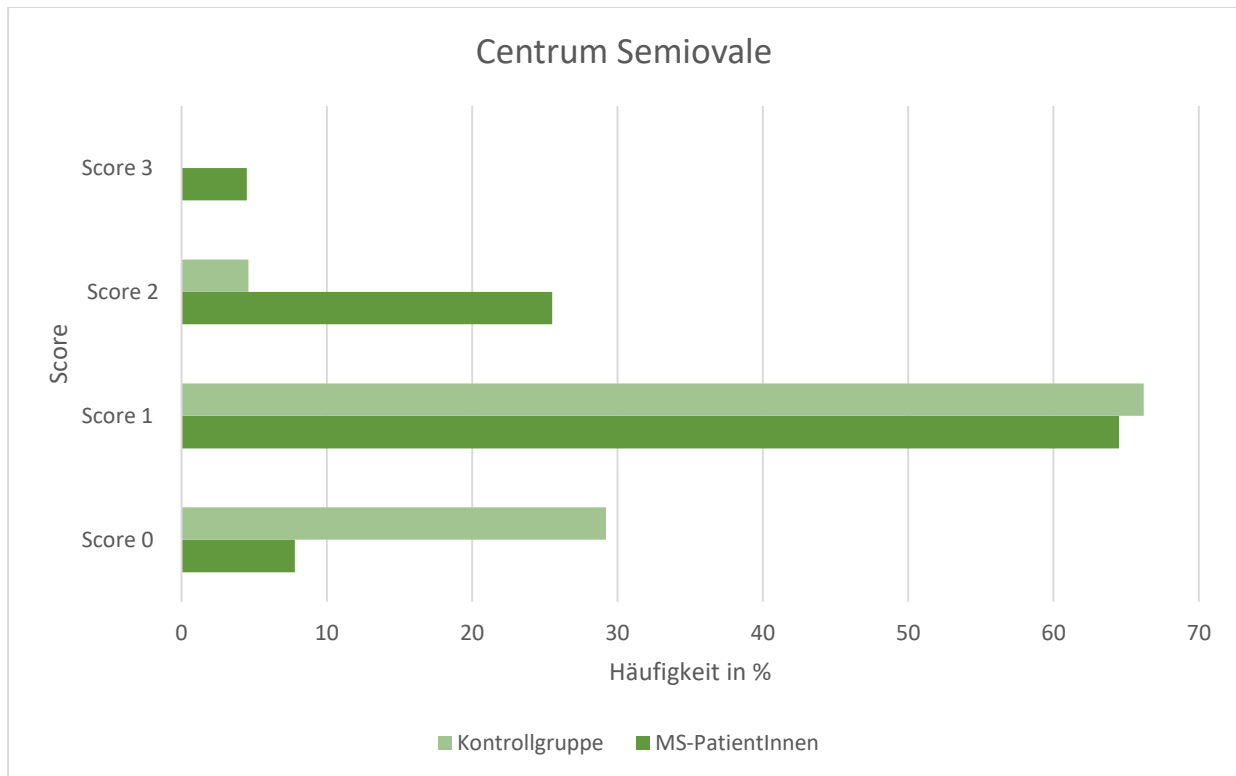


Tabelle 9:: eigene Darstellung, Vergleich Häufigkeiten VRR Centrum Semiovale

	MS-PatientInnen	Kontrollgruppe	p-Wert
N	141	65	
Mittelwert*	1,22(0,61)	0,75(0,53)	<0,05a

Tabelle 10: eigene Darstellung, Mittelwert VRR MS-Gruppe/Kontrollgruppe/Centrum Semi-Ovale

MS=Multiple Sklerose; N=Anzahl der MS-Patienten/Personen der Kontrollgruppe

*Mittelwert (Standardabweichung) a Zweistichproben-t-Test

Basalganglien

Im vorangegangenen Kapitel dieser Arbeit wurde bereits erwähnt, dass die erweiterten VRR sehr häufig im Bereich der Basalganglien und lentikulostriatalen Arterien ausfindig gemacht werden können. Diese - durch Literaturrecherche - gewonnene Erkenntnis konnte im Rahmen dieser Studie belegt werden. Sowohl beim MS- Kollektiv, als auch bei der Kontrollgruppe konnte im Bereich der Basalganglien der höchste Score bezogen auf die Erweiterung der VRR evaluiert werden. Bei der MS-Gruppe wurde der Score 2 (41,1%) am häufigsten erreicht, am zweithäufigsten der Score 1 (40,4%)

und die maximale Erweiterung Score 3 wurde mit (18,4%) ausfindig gemacht. Im Vergleich wurden die VRR der Kontrollgruppe am häufigsten (67,7%) mit dem Score 1 und mit (27,7%) am zweithäufigsten mit dem Score 2 graduiert (siehe **Tabelle 11**). Der Mittelwert-Score des MS-Kollektiv beträgt 1,78, dem gegenübergestellt beträgt der Mittelwert der Kontrollgruppe 1,35. Unter Anwendung eines Zweistichproben-t-Tests für die Mittelwertgleichheit konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf die Erweiterung der VRR in den Basalganglien ausgemacht werden (siehe **Tabelle 12**).

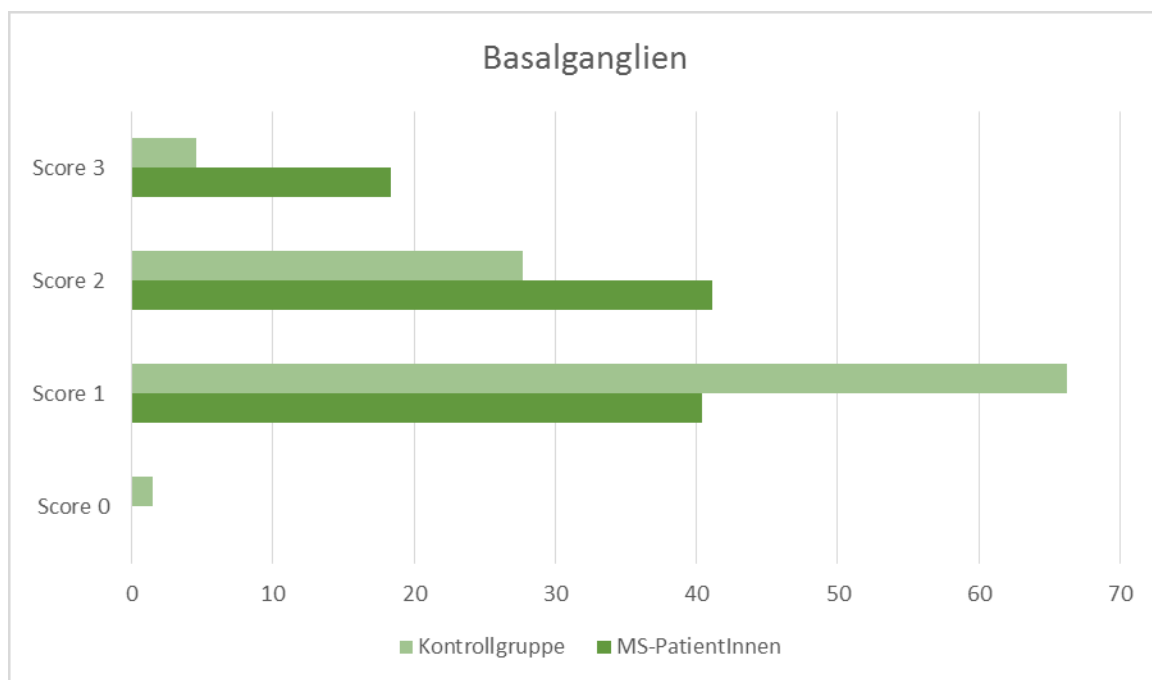


Tabelle 11: eigene Darstellung, Vergleich Häufigkeiten VRR Basalganglien

	MS-PatientInnen	Kontroll- gruppe	p-Wert
N	141	65	
Mittelwert*	1,78(0,74)	1,35(0,59)	<0,05a

Tabelle 12: eigene Darstellung, Mittelwert VRR MS-Gruppe/Kontrollgruppe/Basalganglien

MS=Multiple Sklerose; N=Anzahl der MS-Patienten/Personen der Kontrollgruppe

*Mittelwert (Standardabweichung) a Zweistichproben-t-Test

Mesencephalon

Im Mesencephalon wird - wie bereits im vorangegangenen Kapitel bei der Erklärung des VRR-Score beschrieben - mit einem Score von 0-2 graduiert. Dies wird vom Ersteller des Rating- Protokolls auf die geringere Abweichung in dieser Region zurückgeführt. Bei der MS-Gruppe (70,9%), sowie auch bei der Kontrollgruppe (60%) wurde am häufigsten mit dem Score von 1 graduiert. Am zweithäufigsten wurde bei beiden Gruppen VRR mit dem Score 0 gefunden. Es ist anzumerken, dass (13,5%) des MS- Patientenkollektivs einen Score von 2 hatten, während kein Kontrollgruppen Mitglied diesen Wert erreichte (siehe **Tabelle 13**). Wie in den anderen Regionen wurde wiederum ein Mittelwert bestimmt (Mittelwert MS-Patientinnen und Patienten: 0,98; Mittelwert Kontrollgruppe: 0,60).

Unter Anwendung eines Zweistichproben-t-Tests für die Mittelwertgleichheit konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf die Erweiterung der VRR im Mesencephalon ausgemacht werden (siehe **Tabelle 14**).

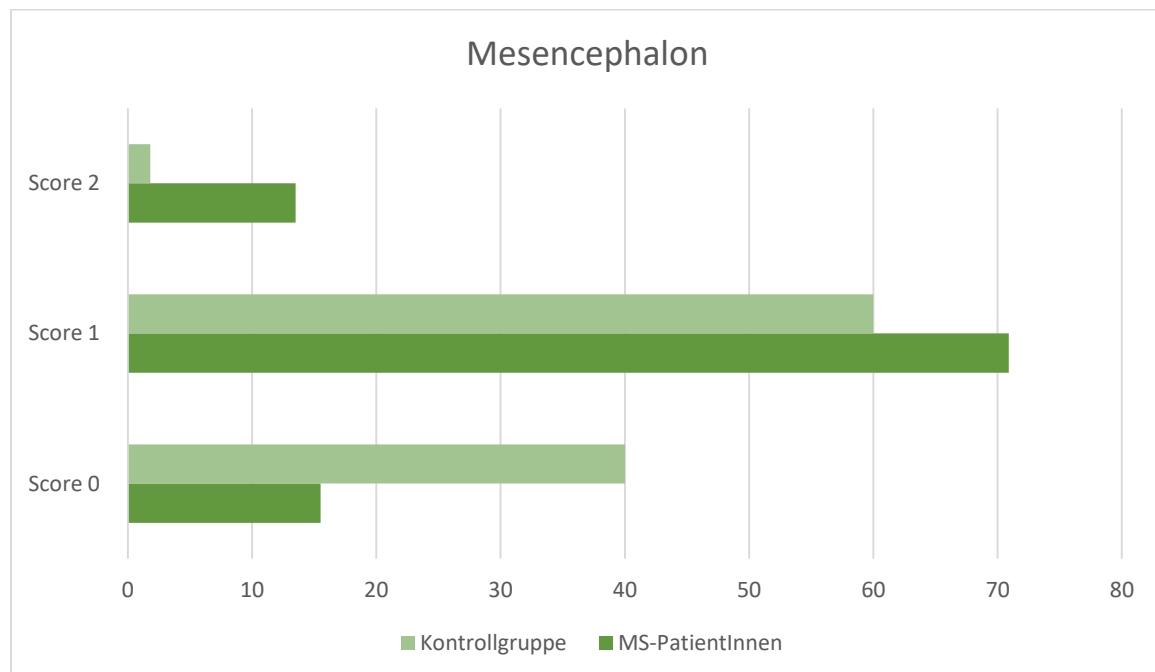


Tabelle 13: eigene Darstellung, Vergleich Häufigkeiten VRR Mesencephalon

	MS-PatientInnen	Kontrollgruppe	p-Wert
N	141	65	
Mittelwert*	0,98(0,54)	0,60(0,49)	<0,05a

Tabelle 14: eigene Darstellung Mittelwert VRR MS-Gruppe/Kontrollgruppe/Mesencephalon

MS=Multiple Sklerose; N=Anzahl der MS-PatientInnen der Kontrollgruppe

*Mittelwert (Standardabweichung) a Zweistichproben-t-Test

Hippocampus

Betrachtet man die Auswertung des VRR- Ratings im Hippocampus lässt sich feststellen, dass diese sich ähnlich jener, im Mesencephalon darstellt. Sowohl die MS-Gruppe (75,9%) als auch die Kontrollgruppe (56,9%) wurden mit dem Score 1 graduiert. Am zweithäufigsten wurde bei beiden Gruppen wieder der Score 0 gefunden. Ähnlich wie im Mesencephalon wurden (8,5%) des MS-Patientenkollektivs mit 2 bewertet, demgegenüber wurde bei keinem Patienten/in der Kontrollgruppe ein VRR festgestellt der diesem Rating entspricht. Zusätzlich wurde ein PatientIn aus der MS-Gruppe (0,7%) mit einem Score von 3 graduiert (siehe **Tabelle15**). Die Mittelwerte der beiden Gruppen (Mittelwert MS-Patienten: 0,95; Kontrollgruppe: 0,57;) wurden unter Anwendung eines Zweistichproben-t-Tests für die Mittelwertgleichheit miteinander verglichen, dabei konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe **Tabelle 16**)

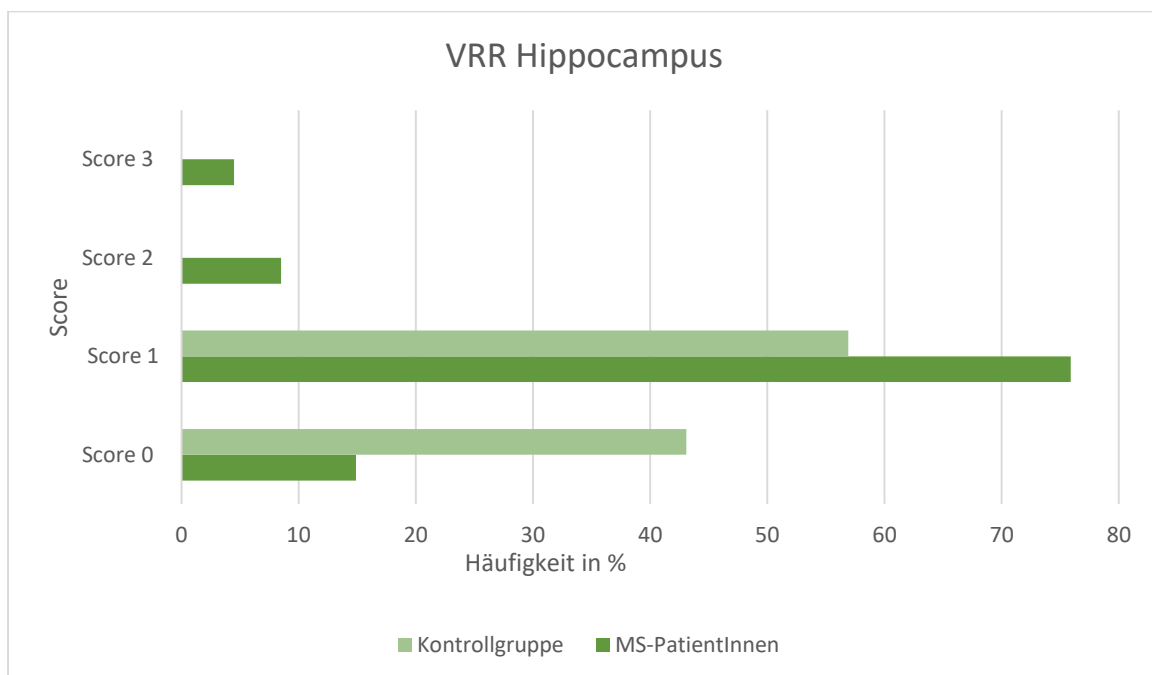


Tabelle 15: eigene Darstellung, Vergleich Häufigkeiten VRR Hippocampus

	MS-PatientInnen	Kontrollgruppe	p-Wert
N	141	65	
Mittelwert*	0,95(0,512)	0,57(0,49)	<0,05a

Tabelle 16: eigene Darstellung, Mittelwert VRR MS-Gruppe/Kontrollgruppe/Hippocampus

MS=Multiple Sklerose; N=Anzahl der MS- PatientInnen der Kontrollgruppe

*Mittelwert (Standardabweichung) a Zweistichproben-t-Test

3.2.3 Korrelation mit Erkrankungsvariablen

In die nachfolgende Untersuchung wurden nur 124 Personen aus dem MS-Patientenkollektiv eingeschlossen, weil für 16 MS-Patienten keine Daten über den klinischen Verlauf erhoben werden konnten. Ziel dieser Auswertung ist, festzustellen ob die Erweiterung der VRR in Assoziation mit der Verlaufsform der Erkrankung steht. 105 (74%) Personen der MS-Gruppe präsentierten sich zum Untersuchungszeitpunkt mit der Verlaufsform RRMS. Dem gegenüber präsentierten sich 19 Personen aus dem MS-Patientenkollektiv mit der Verlaufsform SPMS. In **Tabelle 17** wird das Rating der erweiterten VRR beider Gruppen dargestellt.

		RRMS	SPMS	Gesamt
Score	2	12	0	12
	3	14	0	14
	4	24	0	24
	5	30	3	33
	6	9	3	12
	7	9	8	17
	8	3	3	6
	9	3	0	3
	10	1	2	3
Gesamt		105	19	124

Tabelle 17: eigene Darstellung, Kreuztabelle klinische Daten

In weiterer Folge wird der Mittelwert des VRR-Score beider Gruppen erhoben und ein zweistichproben-t-Test für die Mittelwertgleichheit durchgeführt. Dieser Test zeigte ($p < 0,001$) einen signifikanten Unterschied (siehe **Tabelle 18**).

	MS-Pat. RRMS	MS-Pat. SPMS	p-Wert
N	105	19	
Mittelwert* (Gesamt-Score)	4,67(1,758)	7,00(1,414)	<0,05

Tabelle 18: eigene Darstellung, Mittelwert VRR MS-Gruppe RRMS/SPMS

MS=Multiple Sklerose; N=Anzahl der MS-PatientInnen der Kontrollgruppe

**Mittelwert (Standardabweichung) a Zweistichproben-t-Test*

4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob das großzählige Auftreten und die Vermehrung und Erweiterung der VRR im Zusammenhang mit Multipler Sklerose gehäuft auftreten. In weiterer Folge wurde untersucht, ob eine Korrelationen zwischen den erweiterten VRR und dem Erkrankungsverlauf der Multiplen Sklerose bestehen.

4.1 Häufigkeit von Virchow Robin Räumen

In dieser Studie wurden T2 und FLAIR-MRT-Sequenzen von 141 MS-PatientInnen, sowie von 65 ProbandInnen der Kontrollgruppe auf Erweiterung der VRR retrospektiv ausgewertet.

Ab einem Durchmesser größer als 2 Millimeter wurde der VRR als erweitert betrachtet. Diese Definition wurde aus einer klinischen Studie von **Heier et al.** abgeleitet (49).

Alle ausgewerteten MRT- Aufnahmen wurden an einem 3Tesla-MRT durchgeführt. Da die Erweiterung der VRR laut einer Studie aus dem Jahre 1994 von **Davis et al.** mit dem Alterungsprozess assoziiert wird (41), hat man im Rahmen dieser Arbeit großen Wert darauf gelegt, dass sich der Altersunterschied ($p=0,388$) sowie auch das Geschlechterverhältnis ($p=0,506$) zwischen dem MS- Kollektiv und der Kontrollgruppe nicht signifikant voneinander unterscheidet.

Der Vergleich bezüglich der Häufigkeit der VRR- Erweiterung zwischen dem MS- Kollektiv und der Kontrollgruppe ergab ein signifikant häufigeres Auftreten von erweiterten VRR ($p<0,05$) in der MS-Gruppe.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit diversen Publikationen. In einer Studie von **Etemadifar et al.** aus dem Jahre 2010, wurde die Erweiterung der VRR von 73 MS-PatientInnen mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Häufigkeit der erweiterten VRR war auch in dieser Studie signifikant ($p<0,05$). Alle MRT- Aufnahmen der Studie wurden an einem 1,5-Tesla MRT angefertigt. Es wurden auch die T2- und FLAIR Sequenzen ausgewertet und die Alters- und Geschlechterverhältnisse der Gruppen aneinander angepasst. In der Studie von Etemadifar et al. wurden VRR ab einem Durchmesser $> 2\text{mm}$ als erweitert gewertet, auch dieses Procedere korreliert mit der vorliegen-

den Studie. Die Schlussfolgerung aus der Studie von Etemadifar et al. war, dass erweiterte VRR als nützlicher MRT- Marker für MS verwendet werden können. Weiters wurde festgehalten, dass größer angelegte Studien mit fortgeschrittenen MRT- Techniken erforderlich sind, um die Ergebnisse zu bestätigen (47).

Das Ergebnis der Studie von Etemadifar et al. konnte durch die hier vorliegende Studie, die eine nahezu doppelt so hohe Fallzahl an MS-PatientInnen umfasst und alle Aufnahmen ausschließlich an einem 3Tesla-MRT durchgeführt wurden, bestätigt werden.

Eine weitere Publikation, die sich mit dem Zusammenhang von erweiterten VRR bei MS-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe beschäftigte, wurde im Jahr 2014 von **Klinsdonk et al.** publiziert. Die Studie umfasst 34 MS- PatientInnen und eine Kontrollgruppe bestehend aus 11 gesunden Probanden. Alle MRT- Aufnahmen wurden an einem 7Tesla MRT angefertigt. Zur Befundung der VRR wurden 3D FLAIR und 3D T1-gewichtet Bilder herangezogen. Auch in dieser Studie konnte eine signifikante Erweiterung ($p < 0,05$) der VRR in der MS-Gruppe nachgewiesen werden (57).

In allen drei angeführten Studien konnte trotz unterschiedlicher Studienprotokolle und Fallzahlen ein signifikantes Ergebnisse bezüglich der **Häufigkeit der VRR Erweiterung im MS-Patientenkollektiv** nachgewiesen werden.

4.2 Lokalisation von Virchow Robin Räumen

Im Rahmen dieser Studie wurde die Erweiterung und Häufigkeit von VRR im MS-Patientenkollektiv und der Kontrollgruppe in vier verschiedenen Regionen untersucht, ausgewertet und verglichen. Zu diesen vier Regionen gehörte das Centrum Semi-Ovale, die Basalganglien, das Mesencephalon und der Hippocampus. Es konnte in allen vier beschriebenen Regionen in der MS-Gruppe ein signifikant vermehrtes Auftreten von erweiterten VRR festgestellt werden ($p < 0,05$).

In der Publikation von Etemadifar et al. aus dem Jahre 2010, die bereits im ersten Teil der Diskussion genauer betrachtet wurde, konnte die signifikante Erweiterung der VRR in der MS-Gruppe auch in allen untersuchten Regionen festgestellt werden (47).

Eine Publikation von **Al-Saeed et al.** aus dem Jahre 2012 widmete sich ebenso diesem Thema. In der Studie konnte eine signifikante VRR Erweiterung der MS-PatientInnen im supraventrikulären Bereich festgestellt werden. Es konnte allerdings keine signifikante Erweiterung der VRR der MS-PatientInnen im Vergleich zur Kontrollgruppe im Mesencephalon und in den Basalganglien gefunden werden. Die Einschlusskriterien für die MS-Gruppe waren MRT-Aufnahmen, die nicht mehr als 3 Monate von der Erstpräsentation der Erkrankung abweichen durften. Die Studie wurde als Fall-Kontroll-Studie geführt. Die Alters-, und Geschlechterverhältnisse der Kontrollgruppe wurden an die MS-Gruppe angepasst und alle Teilnehmer waren arabischer Herkunft. Das Ergebnis der erweiterten VRR im supraventrikulären Bereich zu Krankheitsbeginn, führte Al-Saeed et al. zur Annahme, dass VRR in diesem Bereich als Marker für entzündliche Aktivität im ZNS dienen könnten (58).

In der vorliegenden Studie sowie in der Publikation von Etemadifar et al. wurde im Vergleich mit der Studie von Al-Saeed et al. eine unterschiedliche Methodik gewählt. Die MRT-Aufnahmen wurden retrospektiv ausgewertet und es wurde kein Ein- bzw. Ausschlusskriterium für den Zeitraum der verwendeten MRT- Aufnahmen bezogen auf den Erstdiagnosezeitpunkt der MS-Patienten definiert. Daraus resultiert, dass die MS-Patientengruppe der vorliegenden Studie im Vergleich zur Studie von Al-Saeed et al. der Erkrankung und dem damit verbundenen Pathomechanismus über einen längeren Zeitraum ausgesetzt war. Diese Gegebenheit könnte einen Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse darstellen.

4.3 Korrelation von Virchow Robin Räumen mit klinischer MS-Verlaufsform

Ein weiteres Ziel dieser Studie war, festzustellen, ob die Erweiterung der VRR bei MS-PatientInnen in Korrelation mit der Verlaufsform der Erkrankung steht. Zu diesem Zweck wurden die MS- PatientInnen anhand ihrer Verlaufsform (RRMS 105 und SPMS 19 Personen), in zwei Gruppen aufgeteilt und die Erweiterung der VRR beider Gruppen verglichen.

Die PatientInnen, welche sich im Krankheitsverlauf mit SPMS präsentierten, wiesen eine signifikant höhere Häufigkeit der VRR Erweiterung auf ($p < 0,05$). Diese Feststel-

lung sollte im Hinblick auf die allgemeine klinische Präsentation der Erkrankung betrachtet werden. Bei Krankheitsbeginn ist bei 85% der Betroffenen die häufigste Form RRMS. Für PatientInnen mit RRMS liegt das Risiko, eine SPMS zu entwickeln bei 2,5% pro Jahr. Aus diesem Grund geht bei den meisten die RRMS in eine SPMS über, wobei das mediane Zeitintervall 19 Jahre beträgt (19). Die Erweiterung der VRR ist wie bereits schon des Öfteren in der vorliegenden Arbeit erwähnt, mit dem Alterungsprozess assoziiert (41). Die Gegebenheiten, dass die Verlaufsform SPMS bei älteren MS- PatientInnen aufzufinden ist und dass erweiterte VRR mit dem Alterungsprozess assoziiert sind, lässt die Schlussfolgerung zu, dass ein Zusammenhang zwischen erweiterten VRR bei Personen mit MS und dem Fortschritt der Neurodegeneration durch den Krankheitsverlauf besteht.

In einer sehr aktuellen Publikation von **Favaretto et al.** aus dem Jahre 2016 untersuchte man auch den Zusammenhang der Verlaufsform der Multiplen Sklerose und der Erweiterung der VRR. In der Studie wurden 34 MS PatientInnen und 9 Kontrollgruppenmitglieder auf erweiterte VRR untersucht. Das MS-Patientenkollektiv wurde in 2 Gruppen anhand der Verlaufsform der Erkrankung aufgeteilt. 21 MS-PatientInnen präsentierten sich mit klinisch isoliertem Syndrom(CIS) oder früher RRMS (eRRMS, < 3 Jahre Krankheitsdauer), 15 MS-Patienten mit RRMS und 7 PatientInnen mit der Verlaufsform SPMS. In der Studie konnte eine signifikant höher Anzahl mit erweiterten VRR bei CIS/eRRMS im Vergleich zu Kontrollgruppe nachgewiesen werden ($p < 0,05$). Bei der RRMS/SPMS Gruppe konnte eine signifikant höhere Zahl an erweiterten VRR im Vergleich zum CIS/eRRMS MS-Patientenkollektiv nachgewiesen werden ($p < 0,05$) (66).

Vergleicht man die Ergebnisse der Publikation von Favaretto et al. mit der vorliegenden Studie, kann trotz der unterschiedlichen Gruppeneinteilung der MS-PatientInnen eine Korrelation zum Ergebnis dieser Studie gefunden werden. In der vorliegenden Studie wurden die MS-PatientInnen die sich mit CIS/eRRMS oder RRMS präsentierten zusammengefasst und mit der klinischen Verlaufsform der SPMS verglichen. Obwohl im Vergleich beider Studien die Anzahl der MS-PatientInnen sowie die Gruppeneinteilung bezogen auf die Verlaufsform der Erkrankung unterschiedlich sind, wurde nachgewiesen, dass die Häufigkeit der erweiterten VRR in Korrelation mit den Krankheitsjahren und der dadurch bedingten Neurodegeneration steht.

In einer weiteren Publikation aus dem Jahre 2015 wurde von **Klinsdonk et al.** untersucht, ob erweiterte VRR bei MS inflammatorischer oder neurodegenerativen Ursprung sind. Im Rahmen dieser Studie wurde die Zahl der erweiterten VRR mit dem Grad der Gehirnatrophie und der Zahl der MS- Läsionen in Verbindung gebracht. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Zahl der erweiterten VRR bei den MS- PatientInnen höher war, welche einen höheren Grad der supratentoriellen Gehirnatrophie aufwiesen. In dieser Studie konnte keine Korrelation zwischen der Zahl der MS- Läsionen und der Häufigkeit der VRR Erweiterung gefunden werden. Aufgrund dieser Ergebnisse ist Klinsdonk et. al. zur Schlussfolgerung gekommen, dass erweiterte VRR bei MS eher als neurodegenerativer als inflammatorischer Marker betrachtet werden sollten(57).

Aufgrund der in der vorliegenden Arbeit gesammelten und ausgewerteten klinischen Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass die VRR Erweiterung auf inflammatorische Prozesse im Krankheitsverlauf zurückzuführen ist. Es wurde eine Korrelation zwischen dem Alterungsprozess der PatientInnen, dem Krankheitsverlauf und der Häufigkeit der VRR Erweiterung nachgewiesen, diese Parameter verweisen auf neurodegenerative Prozesse.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Eine Stärke der Studie liegt darin, dass alle MRT-Bilder vom selben Radiologen befundet worden sind. Durch dieses Prozedere konnten interindividuelle Unterschiede bei der Beurteilung der Virchow Robin Räume ausgeschlossen werden und somit ist die Vergleichbarkeit der Befunde gegeben.

Im Rahmen dieser Studie wurden retrospektiv MRT-Aufnahmen explizit auf das Vorhandensein von erweiterten Virchow Robin Räumen untersucht. Diese Tatsache garantiert, dass in der ersten Befundung nicht dokumentierte VRR übersehen worden sind. Dieser Vorgang ist zielorientiert und eine Stärke dieser Studie.

Im Rahmen dieser Studie wurde darauf geachtet, dass sich die Gruppen im Alters- und Geschlechtsverhältnis nicht signifikant unterscheiden. Um einen absoluten Vergleich gewährleisten zu können, müsste die GruppenteilnehmerInnen- Anzahl ident

sein. Die Kontrollgruppe umfasste jedoch 76 Personen weniger, als die MS-Gruppe; dies ist jedenfalls als Schwäche der Studie zu werten.

Eine weitere Schwäche der Studie besteht darin, dass sich innerhalb der MS- Gruppe die ausgewerteten MRT- Aufnahmen der PatientInnen zeitlich vom Diagnosezeitpunkt der Erkrankung unterscheiden. Es konnte nicht bei jedem MS- Gruppenmitglied die MRT- Untersuchung mit dem geringsten zeitlichen Abstand zur Erstdiagnose der Erkrankung herangezogen werden. Somit konnten die VRR nicht explizit auf Erweiterung bedingt durch entzündliche Prozesse im Anfangsstadium der Erkrankung ausgewertet werden, da eine unklare Zeitspanne zwischen dem Diagnosezeitpunkt der Erkrankung und der, für diese Studie verwendeten MRT- Aufnahme, innerhalb des MS- PatientInnenkollektivs besteht.

5. Schlussfolgerung

Die vorliegende Diplomarbeit wendete sich dem bereits, durch zahlreiche Studien belegten Zusammenhang zwischen Multipler Sklerose und Virchow Robin Räumen zu.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit konnte ein signifikant vermehrtes Auftreten von erweiterten VRR bei MS- PatientInnen im Vergleich zur Kontrollgruppe in allen vier untersuchten Regionen des Zentralnervensystems nachgewiesen werden. Ebenso konnte beim Krankheitsverlauf der sekundär progressiven MS ein vermehrtes Auftreten von erweiterten VRR evaluiert werden. Es wurde auch ein Zusammenhang zwischen dem Krankheitsverlauf, dem Alterungsprozess und der Häufigkeit der VRR Erweiterung beobachtet.

Auf Basis der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann in Zusammenschau mit zahlreichen vormals durchgeführten Studien (47, 48, 57) die Erweiterung der Virchow Robin Räume bei Multipler Sklerose als gesichert betrachtet werden. Dies führt zum Schluss, dass erweiterte Virchow Robin Räume bei Multipler Sklerose als Erkennungsmarker herangezogen werden könnten. Um präziser zu differenzieren, ob die Räume aufgrund von entzündlichen Prozessen oder durch Neurodegeneration im Rahmen der Erkrankung erweitert sind, müssten weitere fächerübergreifende Studien unter Einbeziehung klinischer Daten, die in Zusammenhang mit eben diesen Merkmale stehen durchgeführt werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 T. Hein, W. Hopfenmüller: Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. In: Der Nervenarzt. Band 71, Nummer 4, April 2000, S. 288–294, PMID 10795096
- 2 Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013. Mapping multiple sclerosis around the world.
- 3 Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2008 Jul 8;71(2):129-35.
- 4 World Health Organization. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008.
- 5 Milo R, Kahana E (March 2010). "Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment". *Autoimmun Rev*. 9 (5): A387–94.
- 6 Baranzini SE (June 2011). "Revealing the genetic basis of multiple sclerosis: are we there yet?". *Current Opinion in Genetics & Development*. 21 (3): 317–24
- 7 Compston A, Coles A (October 2008). "Multiple sclerosis". *Lancet*. 372 (9648): 1502–17.
- 8 Ascherio A, Munger KL (April 2007). "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection". *Annals of Neurology*. 61 (4): 288–99.
- 9 Gilden DH (March 2005). "Infectious causes of multiple sclerosis". *The Lancet Neurology*. 4 (3): 195–202.
- 10 I. A. van der Mei u. a.: Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. In: *BMJ*. Band 327, Nummer 7410, August 2003, S. 316,
- 11 B. Deutch u. a.: Traditional and modern Greenlandic food – dietary composition, nutrients and contaminants. In: *Science of the Total Environment*. Band 384, Nummer 1–3, Oktober 2007, S. 106–119
- 12 Compston A, Coles A (April 2002). "Multiple sclerosis". *Lancet*. 359 (9313): 1221–31.
- 13 Chari DM (2007). "Remyelination in multiple sclerosis". *Int. Rev. Neurobiol*. 79: 589–620.
- 14 Wuerfel J, Haertle M, Waiczies H, Tysiak E, Bechmann I, Wernecke KD, et al. Perivascular spaces--MRI marker of inflammatory activity in the brain? *Brain*. 2008 Sep;131(Pt 9):2332-40.
- 15 R. F. Saul u. a.: Visual evoked potentials during hyperthermia. In: *J Neuroophthalmol*. 1995; 15, S. 70–78).
- 16 A. Eisen: Anatomy and localization of spinal cord disorders. Review, *UpToDate* v15.3, 2007.
- 17 (Kurtzke JF (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)". *Neurology*. 33 (11): 1444–52).
- 18 Lublin FD, Reingold SC (April 1996). "Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey". *Neurology*. 46 (4): 907–11.

- 19 Prineas J: Pathology of the early lesion in multiple sclerosis. *Hum Pathol* 1975;6:531–554.
- 19 Fred D. Lublin; et al. (Jul 15, 2014). "Defining the clinical course of multiple sclerosis, The 2013 revisions". *Neurology*. 83 (3): 278–286.
- 20 Miller DH, Leary SM (October 2007). "Primary-progressive multiple sclerosis". *Lancet Neurol*. 6 (10): 903–12.
- 21 Tsang BK, Macdonell R (December 2011). "Multiple sclerosis- diagnosis, management and prognosis". *Australian family physician*. 40 (12): 948–55.
- 22 McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS (July 2001). "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis". *Annals of Neurology*. 50 (1): 121–7.
- 23 .(Ntranos, Achilles; Lublin, Fred (2016-08-22). "Diagnostic Criteria, Classification and Treatment Goals in Multiple Sclerosis: The Chronicles of Time and Space". *Current Neurology and Neuroscience Reports*.
- 24 The National Collaborating Centre for Chronic Conditions (2004). *Multiple sclerosis : national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care (pdf)*. London: Royal College of Physicians. pp. 54–57.
- 25 Bertolotto A, Gilli F (September 2008). "Interferon-beta responders and non-responders. A biological approach". *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 29 Suppl 2: S216–7.
- 26 Boster A, Edan G, Frohman E, Javed A, Stuve O, Tselis A, Weiner H, Weinstein-Guttman B, Khan O (2008). "Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician". *Lancet neurology*. 7 (2): 173–83.
- 27 Comi G (October 2009). "Treatment of multiple sclerosis: role of natalizumab". *Neurol. Sci*. 30. Suppl 2 (S2): S155–8.
- 28 La Mantia, L; Vacchi, L; Di Pietrantonj, C; Ebers, G; Rovaris, M; Fredrikson, S; Filippini, G (18 January 2012). "Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis.". *The Cochrane database of systematic reviews*. 1: CD005181
- 29 (Martinelli Boneschi, F; Vacchi, L; Rovaris, M; Capra, R; Comi, G (31 May 2013). "Mitoxantrone for multiple sclerosis.". *The Cochrane database of systematic reviews*. 5: CD002127.
- 30 Leary SM, Thompson AJ (2005). "Primary progressive multiple sclerosis: current and future treatment options". *CNS Drugs*. 19 (5): 369–76
- 31 Kwee, Robert M.; Kwee, Thomas C. (2007). "Virchow–Robin Spaces at MR Imaging". *RadioGraphics*. 27: 1071–1086.
- 32 Pollock, H.; Hutchings, M.; Weller, R.O.; Zhang, E.T. (1997). "Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes". *Journal of Anatomy*. 191: 337–346.

- 33 Pollock H, Hutchings M, Weller RO et al (1997) Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes. *J Anat* 191(Pt3):337–346
- 34 Reiber H (2005) Blut-Liquor-Schrankenfunktion und Liquorfluß. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) *Klinische Liquordiagnostik*. Walter de Gruyter, Berlin, S 58–7
- 35 Groeschel, S.; Chong, WK.; Surtees, R.; Hanefeld, F. (2006). "Virchow–Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature". *Neuroradiology*.48: 745–754.doi
- 36 Fayeye, Oluwafikay; Pettorini, Benedetta Ludovica; Foster, Katharine; Rodrigues, Desiderio (2010). "Mesencephalic enlarged Virchow–Robin spaces in a 6-year-old boy: a case-based update". *Child's Nervous System*.26: 1155–1160.
- 37 Agnati, L.F.; Genedani, S.; Lenzi, P.L.; Leo, G.; Mora, F.; Ferré, S.; Fuxe, K. (2005). "Energy gradients for the homeostatic control of brain ECF composition and for VT signal migration: introduction of the tide hypothesis". *Journal of Neural Transmission*.112: 45–63
- 38 Bechmann, Ingo; Galea, Ian; Perry, V Hugh (2007). "What is the blood–brain barrier (not)?". *Trends in Immunology*.28: 5–11.
- 39 Pantoni, Leonardo (2010). "Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges". *Lancet Neurol*.9: 689–701.
- 40 Staines, D.R.; Brenu, E.W.; Marshall-Gradisnik, S. (2008). "Postulated role of vasoactive neuropeptide-related immunopathology of the blood brain barrier and Virchow–Robin spaces in the aetiology of neurological-related conditions.". *Mediators of Inflammation*.2008
- 41 Davis, Patricia C.; Mirra, Suzanne S.; Alazraki, Naomi (1994-06-01). "The brain in older persons with and without dementia: Findings on MR, PET, and SPECT images". *American Journal of Roentgenology*.162(6): 1267–78.
- 42 Etemadifar, M.; Hekmatnia, A.; Tayari, N.; Kazemi, M.; Ghazavi, A.; Akbari, M.; Maghzi, A. (2011). "Features of Virchow–Robin spaces in newly diagnosed multiple
- 43 Achiron, A.; Faibel, M. (2002). "Sandlike appearance of Virchow–Robin spaces in early multiple sclerosis: a novel neuroradiologic marker.". *American Journal of Neuroradiology*.23(3): 376–80.
- 44 Mills, S.; Cain, J.; Purandare, N.; Jackson, A. (2007). "Biomarkers of cerebrovascular disease in dementia". *British Journal of Radiology*.80: S128–S145.
- 45 Patankar, Toufail F.; Mitra, Dipayan; Varma, Anoop; Snowden, Julie; Neary, David; Jackson, Alan (2005). "Dilation of the Virchow–Robin Space Is a Sensitive Indicator of Cerebral Microvascular Disease: Study in Elderly Patients with Dementia". *American Journal of Neuroradiology*.26(6): 1512–1520.
- 46 Chen, W.; Song, X.; Zhang, Y. (2011). "Assessment of the Virchow–Robin Spaces in Alzheimer Disease, Mild Cognitive Impairment, and Normal Aging, Using High-Field MR Imaging.". *American Journal of Neuroradiology*. 32: 1490–5.
- 47 Etemadifar, M.; Hekmatnia, A.; Tayari, N.; Kazemi, M.; Ghazavi, A.; Akbari, M.; Maghzi, A. (2011). "Features of Virchow–Robin spaces in newly diagnosed multiple sclerosis patients.". *European Journal of Radiology*. 80: 104–8.

- 48 Achiron, A.; Faibel, M. (2002). "Sandlike appearance of Virchow–Robin spaces in early multiple sclerosis: a novel neuroradiologic marker.". *American Journal of Neuroradiology*. 23 (3): 376–80.
- 49 Heier LA, Bauer CJ, Schwartz L et al (1989) Large Virchow-Robin spaces: MR-clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 10:929–936
- 50 Kwee RM, Kwee TC (2007) Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radiographics* 27:1071–1086
- 51 Rollins NK, Deline C, Morriss MC (1993) Prevalence and clinical significance of dilated Virchow-Robin spaces in childhood. *Radiology* 189:53–57
- 52 McRobbie, Donald W., 2007 MRI from picture to proton. Cambridge, UK ; New York: Cambridge University Press. ISBN 0-521-68384-X.
- 53 Sasaki M; Ehara S; Nakasato T; Tamakawa Y; Kuboya Y; Sugisawa M; Sato T (April 1990). "MR of the shoulder with a 0.2-T permanent-magnet unit". *AJR Am J Roentgenol*. 154 (4): 777–8.
- 54 Cornelius Borck: "Kernspintomographie" 2005.
- 55 Keith A. Johnson "Basic proton MR imaging. Tissue Signal Characteristics". Harvard Medical School. Retrieved 2016.
- 56 De Coene B; Hajnal JV; Gatehouse P; Longmore DB; White SJ; Oatridge A; Pennock JM; Young IR; Bydder GM (1992). "MR of the brain using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences". *AJNR Am J Neuroradiol*. **13** (6): 1555–
- 57 Kilsdonk ID, Steenwijk MD, Pouwels PJ, Zwanenburg JJ, Visser F, Luijten PR, Geurts J, Barkhof F, Wattjes MP. Perivascular spaces in MS patients at 7 Tesla MRI: a marker of neurodegeneration? *Mult Scler*. 2015 Feb;21(2):155-62. doi: 10.1177/1352458514540358. Epub 2014 Jul 10.
- 58 Al-Saeed O, Athyal R., Ismail M., Sheikh M. Significance of Virchow-Robin Spaces in Patients Newly Diagnosed with Multiple Sclerosis: A Case-Control Study in an Arab Population; *Med Princ Pract* 2012;21:447–451
- 59 Suzanne Palmer, William G. Bradley, Dar-Yeong Chen, Sangita Patel, Subcallosal Striations: Early Findings of Multiple Sclerosis on Sagittal, Thin-Section, Fast FLAIR MR Images
- 60 Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose Gültigkeit der Leitlinien nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat bis 29.09.2017
- 61 Prineas J: Pathology of the early lesion in multiple sclerosis. *Hum Pathol* 1975;6:531–554.
- 62 Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 115–121

- 63 MSTKG, Riekmann P. Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose- aktuelle Therapie Sep.2006). Nervenarzt 2006;77:1506-1518
- 64 Grauer et al. Glukokortikosteroidtherapie bei Opticus neuritis und Multipler Sklerose. Evidenz aus klinischen Studien und praktische Empfehlungen Nervenarzt 2001; 72:577- 589
- 65 Schilling et al. Plasmaaustausch bei steroidresistenten Multiplen Sklerose-schüben. Klinische Erfahrung bei 16 Patienten. Nervenarzt 2006; 77:430- 438
- 66 A Favaretto, S Pravato, A Lazzarotto, A Riccardi, M Margoni, D Poggiali, M Anglani, D Seppi, P Gallo; The virchow robin spaces in multiple sclerosis brain: a phase sensitive inversion recovery study;ECTRIMS Online Library. Favaretto A. Sep 16, 2016; 145727

7 Anhang

RATING FORM FOR VR-SPACES ON BRAIN MR-SCANS

VRS will be rated in 4 locations: centrum semi-ovale, basal ganglia, mesencephalon, hippocampus. When scoring multiple small linear VRS, a rating from 0-3 will be used. The rating will be based on the most severe slice present in that region. The primary sequence to be used will be the T2-weighted sequence. Additional sequences – if present – may be used if needed for differential diagnosis.

VR-spaces rating:

Centrum semi-ovale:

- 0
- 1
- 2
- 3

Notes: this region is defined as the region starting from the last slice on which the thalamus is still visible and extends upwards to the top of the brain.

For the rating, presence or absence of white matter lesions should NOT be taken into account. The reason for this is that we do not want to mix up pathologies and do not want our rating of VRS be influenced by known small vessel disease

Basal ganglia:

- 0
- 1
- 2
- 3

Mesencephalon:

- 0
- 1

2

Note: rating only goes to 2 because of less variance present in this region

Hippocampus:

0

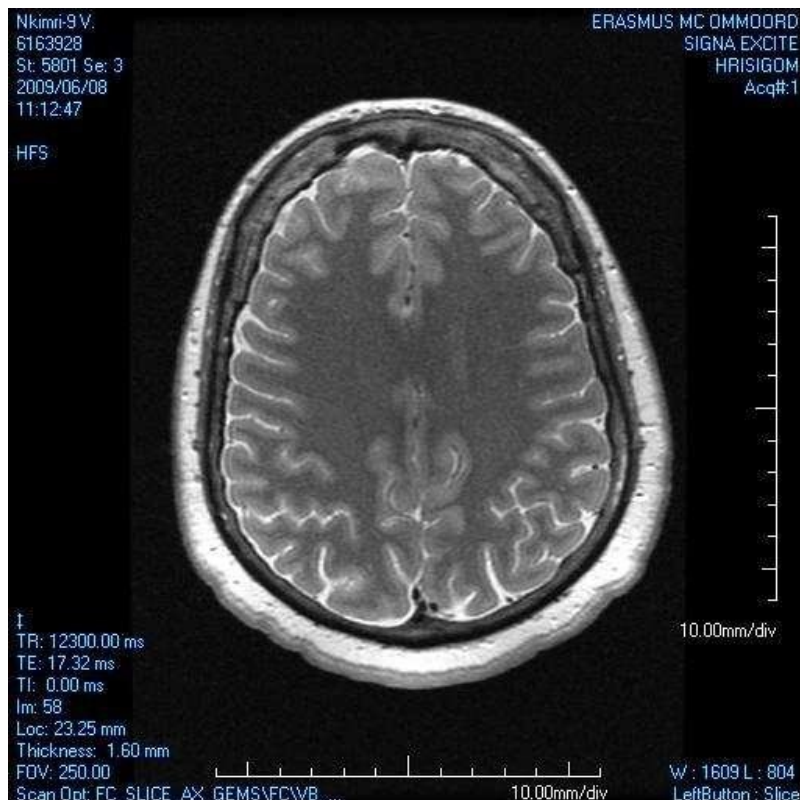
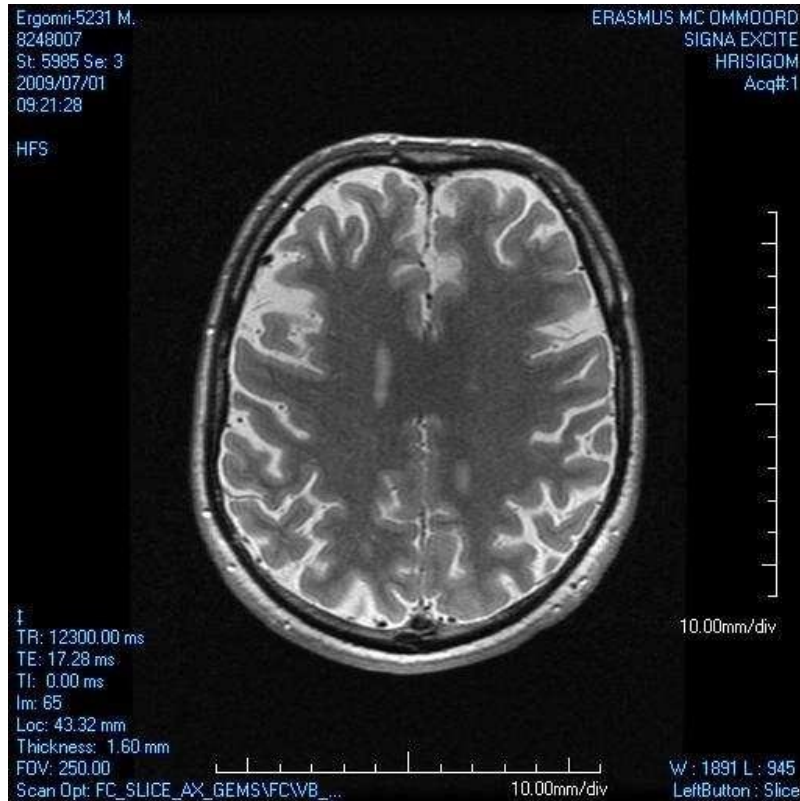
1

2

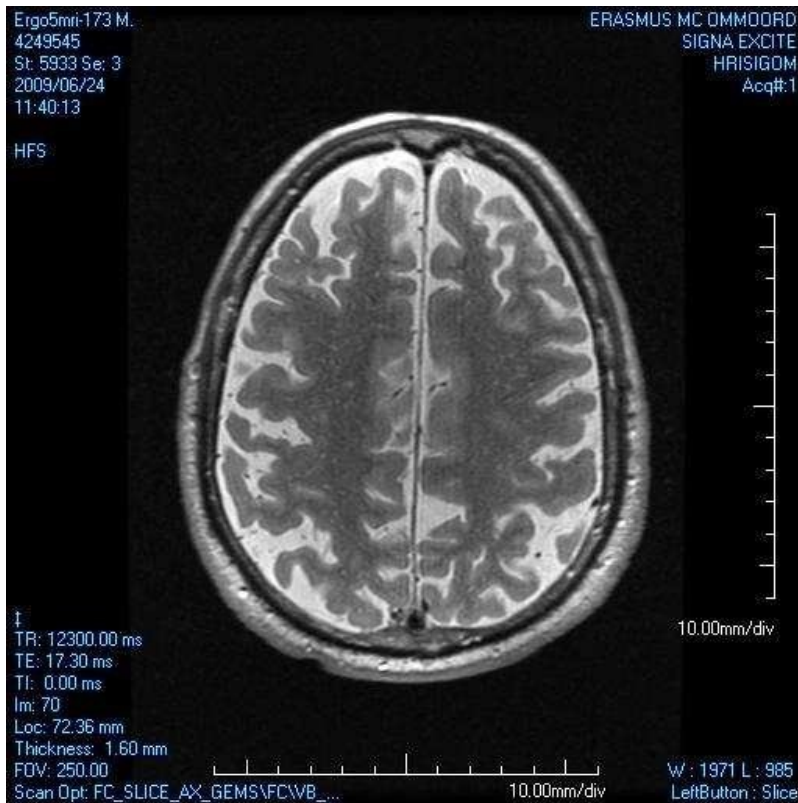
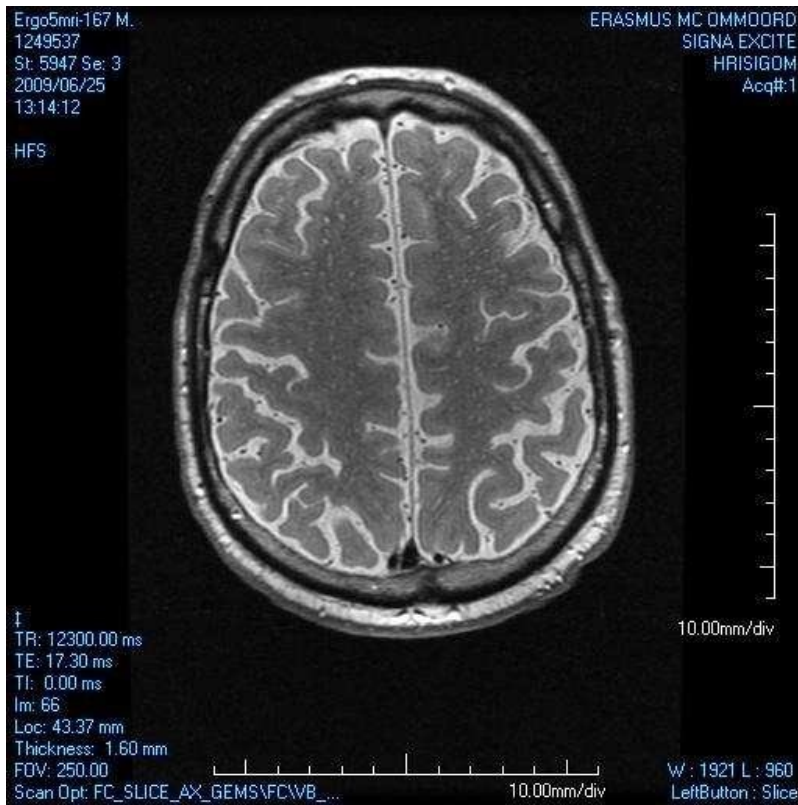
3

EXAMPLES OF VR-SPACES IN VARIOUS REGIONS ALONG WITH THE RATINGS ACCORDING TO THE PROTOCOL

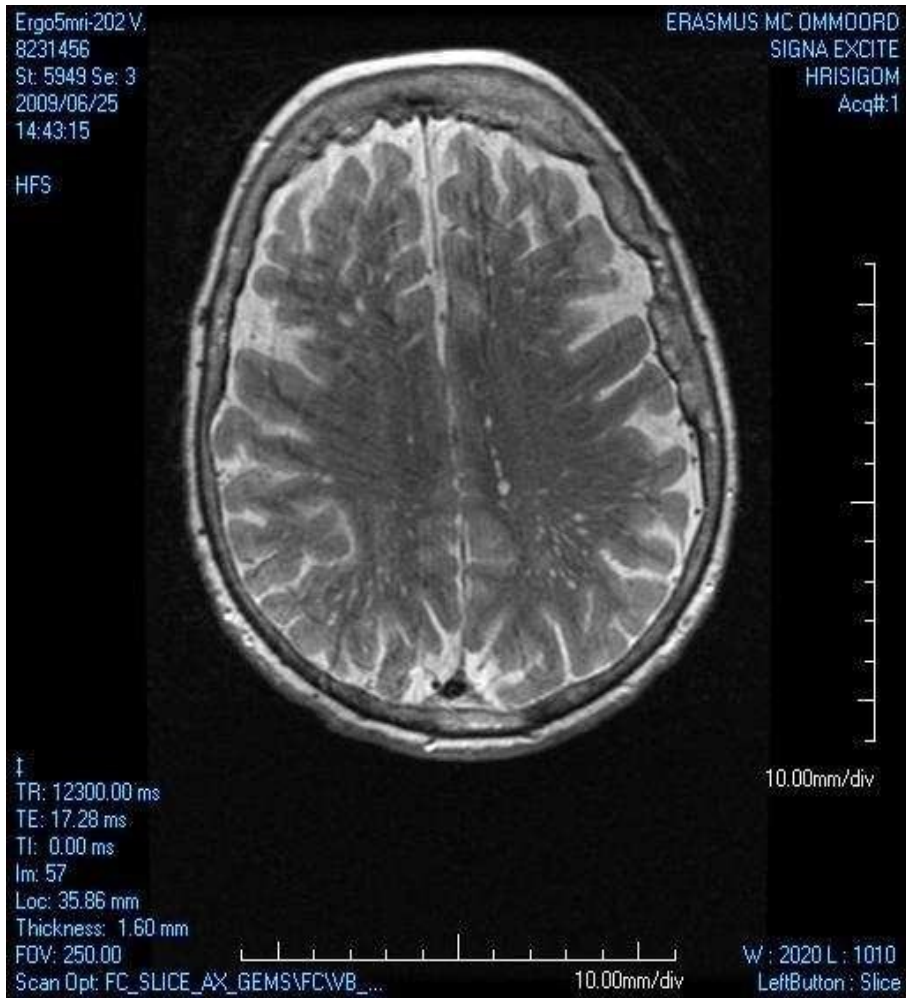
Centrum semi-ovale, rating 81



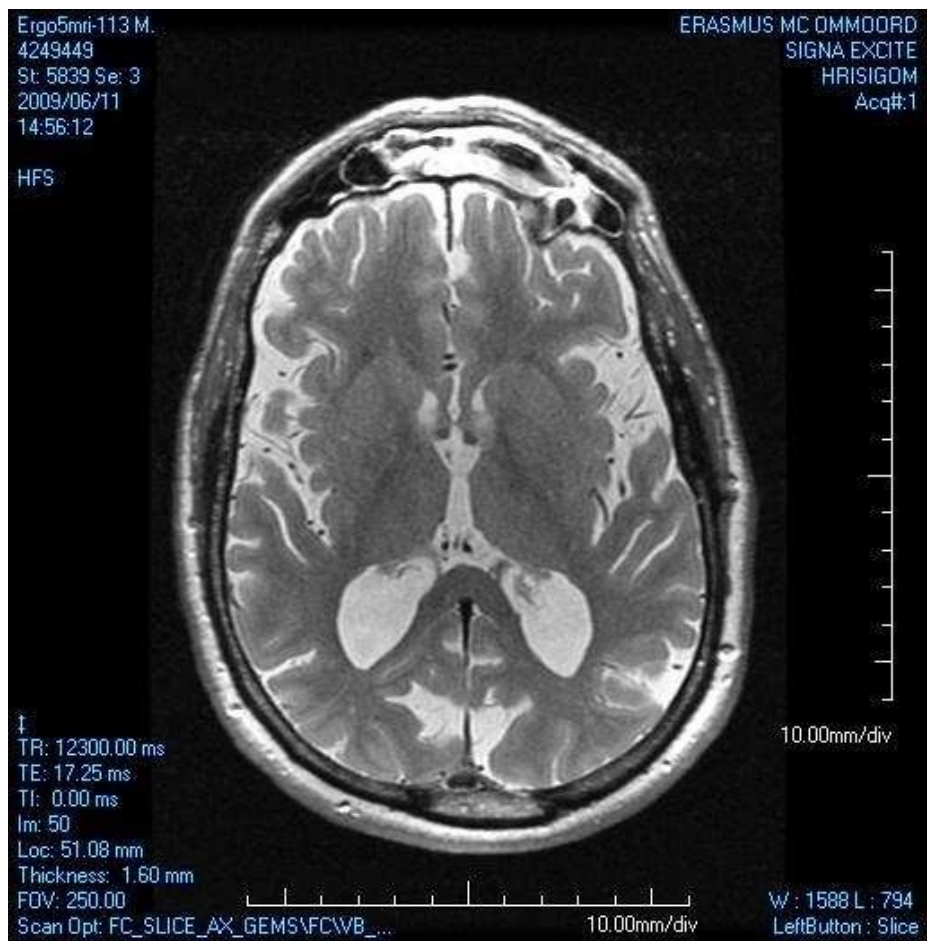
Centrum semi-ovale, rating 1



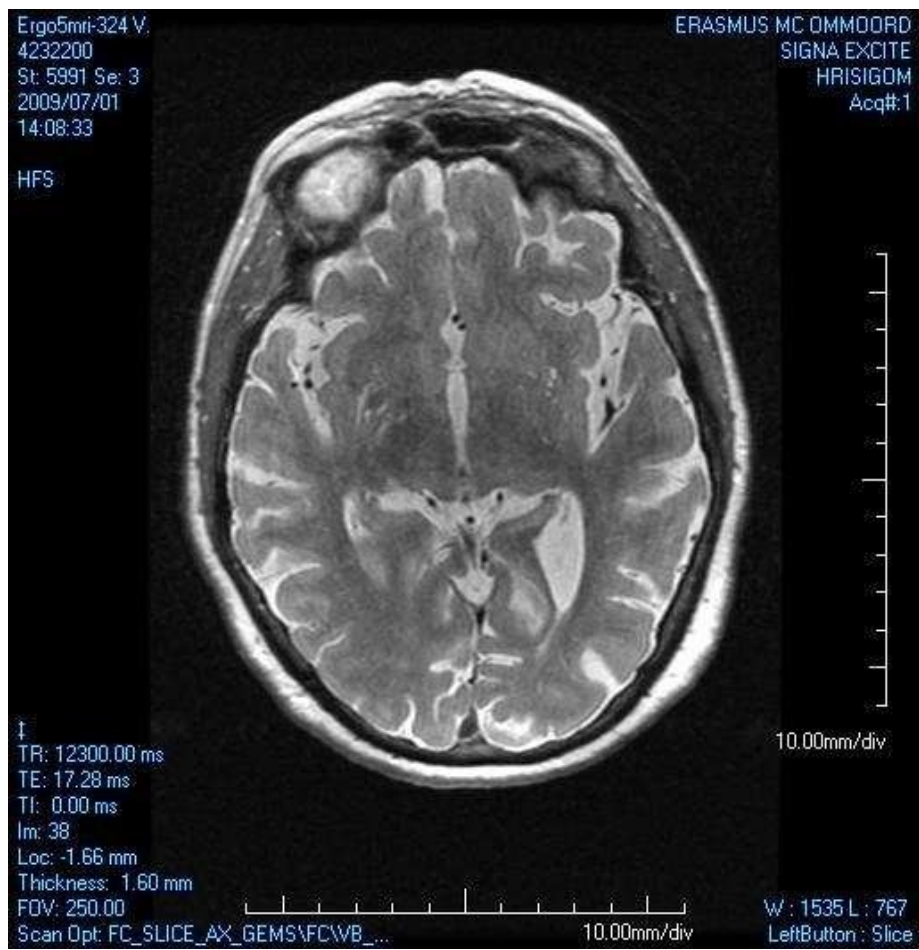
Centrum semi-ovale, rating 2



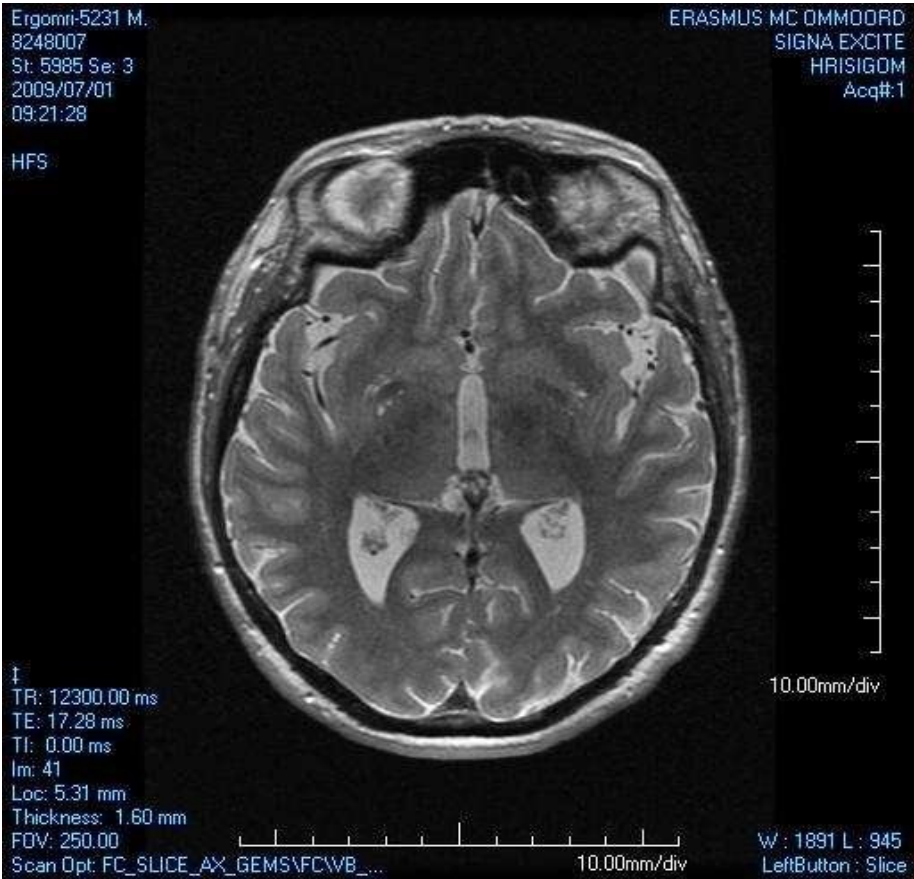
Basal ganglia, rating 84



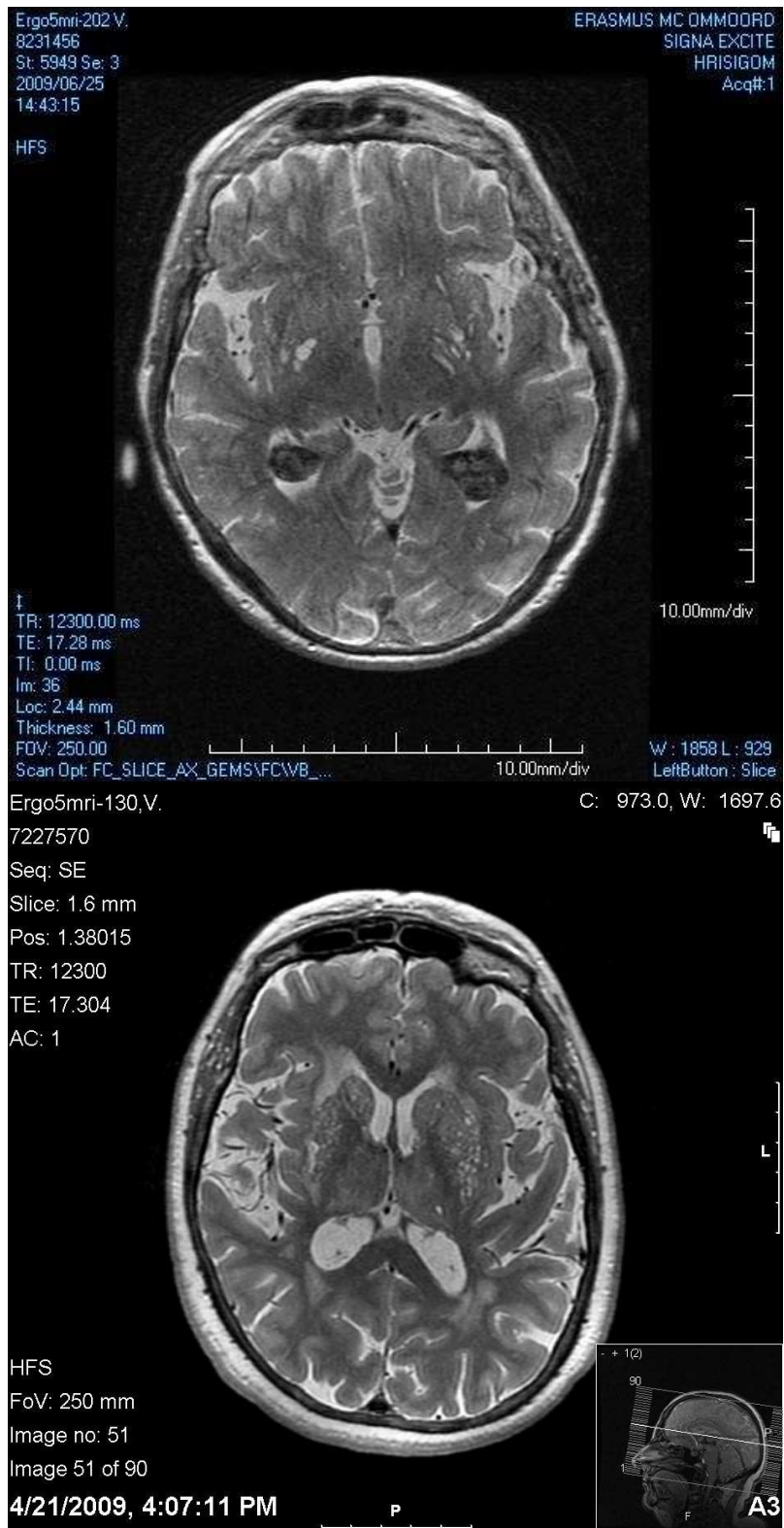
Basal ganglia, rating 1



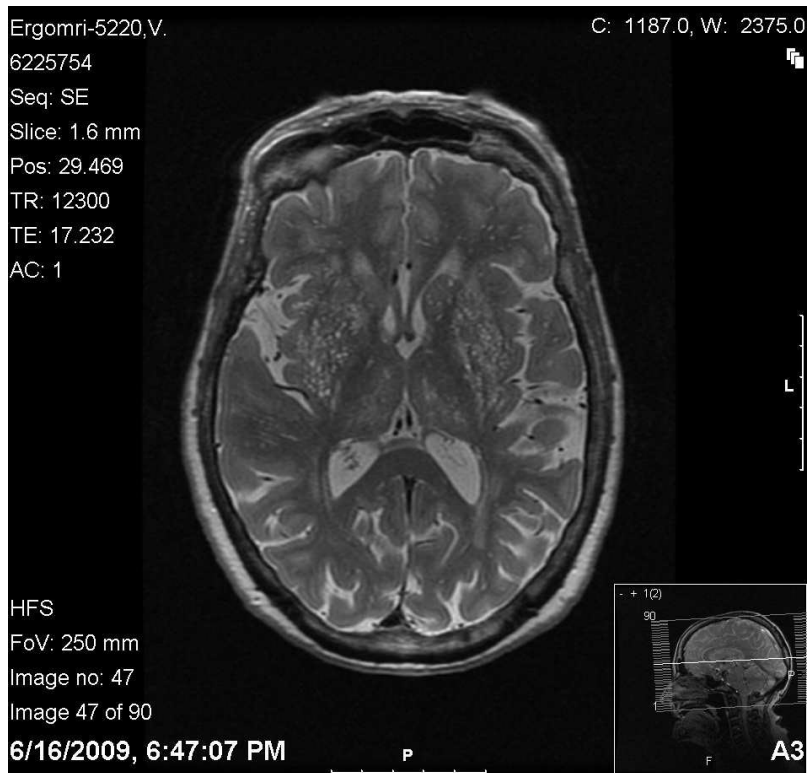
Basal ganglia, rating 2



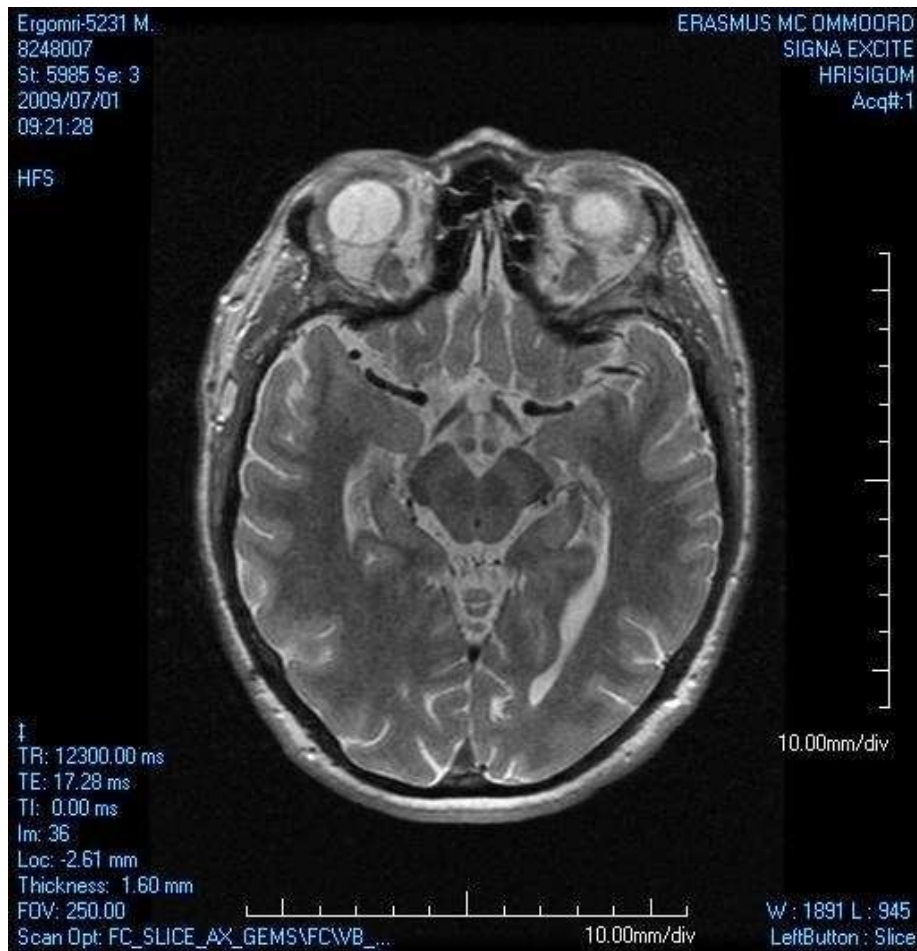
Basal ganglia, rating 3



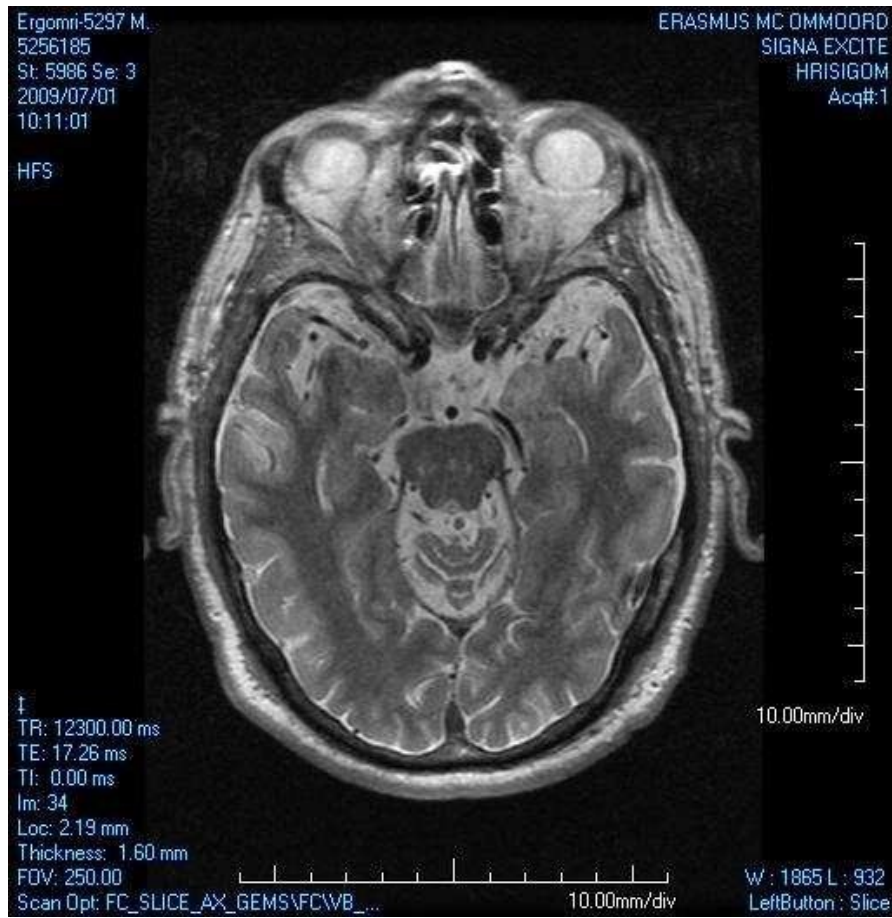
Basal ganglia, rating 4



Mesencephalon, rating 0



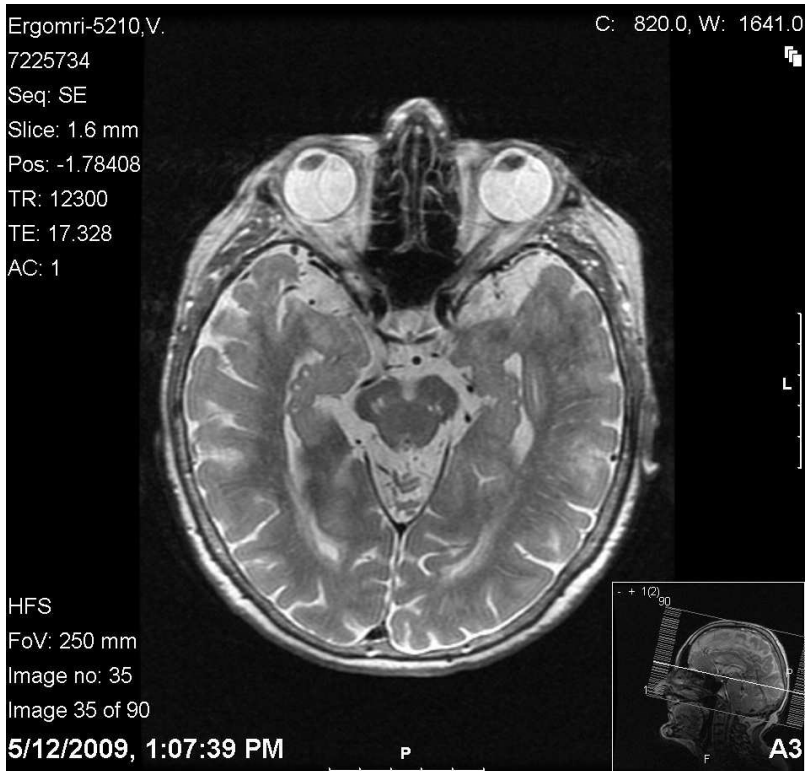
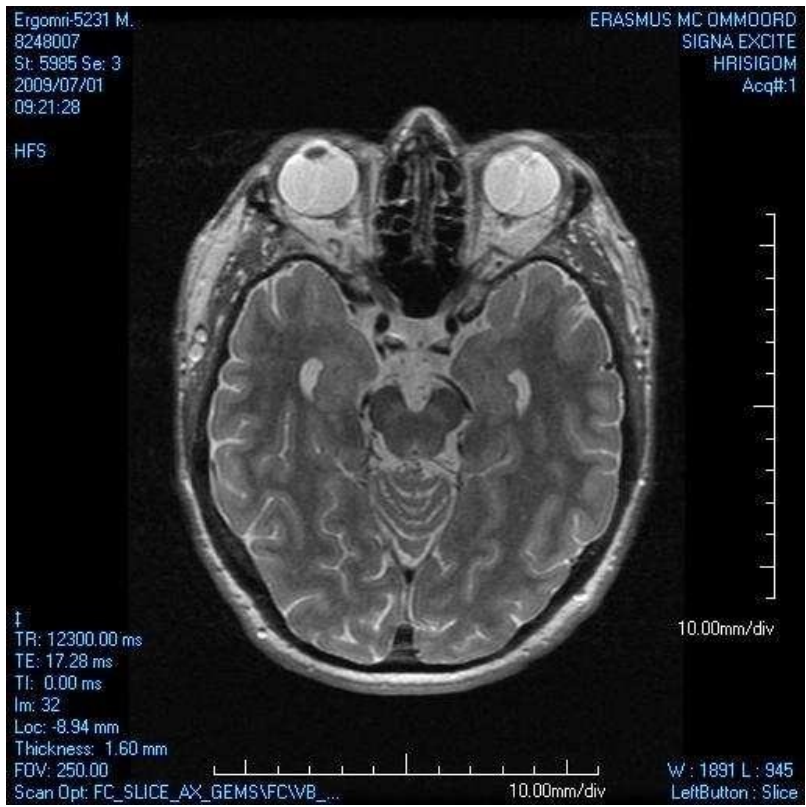
Mesencephalon , rating 1



Mesencephalon, rating 2



Hippocampus, rating 0



Hippocampus, rating 1



Hippocampus, rating 2



Hippocampus, rating 3



SIEMENS MAGNETOM TrioTim syngo MR B17

\\USER\head\Studien\MS_generallt1_mpr_ns_sag_iso
 TA: 6:01 PAT: Off Voxel size: 1.0x1.0x1.0 mm Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: tfi

Properties

Prio Recon	Off
Before measurement	
After measurement	
Load to viewer	On
Inline movie	Off
Auto store images	On
Load to stamp segments	Off
Load images to graphic segments	Off
Auto open inline display	Off
Start measurement without further preparation	On
Wait for user to start	Off
Start measurements	single

B1 filter	Off
Raw filter	Off
Elliptical filter	On
Mode	Inplane

Geometry

Multi-slice mode	Single shot
Series	Ascending

System

Body	Off
HEP	On
HEA	On
SP4	Off
SP2	Off
SP8	Off
SP6	Off
SP3	Off
SP1	Off
SP7	Off
SP5	Off

Routine

Slab group 1	
Slabs	1
Dist. factor	50 %
Position	L0.8 P5.9 F18.0
Orientation	S > T-1.0 > C-0.4
Phase enc. dir.	A >> P
Rotation	-12.88 deg
Phase oversampling	0 %
Slice oversampling	45.5 %
Slices per slab	176
FoV read	256 mm
FoV phase	87.5 %
Slice thickness	1.00 mm
TR	1900 ms
TE	2.67 ms
Averages	1
Concatenations	1
Filter	Prescan Normalize, Elliptical filter
Coil elements	HEA;HEP

Positioning mode	FIX
Table position	H
Table position	0 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
Save uncombined	Off
Coil Combine Mode	Adaptive Combine
AutoAlign	Head > Brain
Auto Coil Select	Default

Shim mode	Tune up
Adjust with body coil	On
Confirm freq. adjustment	Off
Assume Silicone	Off
? Ref. amplitude 1H	0.000 V
Adjustment Tolerance	Auto
Adjust volume	
Position	Isocenter
Orientation	Transversal
Rotation	0.00 deg
R >> L	350 mm
A >> P	263 mm
F >> H	350 mm

Contrast

Magn. preparation	Non-sel. IR
T1	900 ms
Flip angle	9 deg
Fat suppr.	None
Water suppr.	None
Averaging mode	Long term
Reconstruction	Magnitude
Measurements	1
Multiple series	Each measurement

Physio

1st Signal/Mode	None
Dark blood	Off
Resp. control	Off

Resolution

Base resolution	256
Phase resolution	96 %
Slice resolution	100 %
Phase partial Fourier	7/8
Slice partial Fourier	Off
Interpolation	On
PAT mode	None
Matrix Coil Mode	Triple
Image Filter	Off
Distortion Corr.	Off
Unfiltered images	Off
Prescan Normalize	On
Normalize	Off

Inline

Subtract	Off
Std-Dev-Sag	Off
Std-Dev-Cor	Off
Std-Dev-Tra	Off
Std-Dev-Time	Off
MIP-Sag	Off
MIP-Cor	Off
MIP-Tra	Off
MIP-Time	Off
Save original images	On

Sequence

1/+

SIEMENS MAGNETOM TrioTim syngo MR B17

Introduction	On
Dimension	3D
Elliptical scanning	Off
Asymmetric echo	Allowed
Bandwidth	200 Hz/Px
Flow comp.	No
Echo spacing	6.6 ms

RF pulse type	Fast
Gradient mode	Fast*
Excitation	Slab-sel.
RF spoiling	On

SIEMENS MAGNETOM TrioTim syngo MR B17

\\USER\head\general\Tumor- Ausschluss, Kontrolle1_se_tra_5mm
 TA: 1:48 Voxel size: 0.8x0.8x5.0 mm Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: se

Properties

Prio Recon	Off
Before measurement	
After measurement	
Load to viewer	On
Inline movie	Off
Auto store images	On
Load to stamp segments	Off
Load images to graphic segments	Off
Auto open inline display	Off
Start measurement without further preparation	On
Wait for user to start	Off
Start measurements	single

Routine

Slice group 1	
Slices	23
Dist. factor	20 %
Position	R0.7 P11.7 H10.7
Orientation	T > C1.6 > S-1.1
Phase enc. dir.	R >> L
Rotation	87.84 deg
Phase oversampling	0 %
FoV read	200 mm
FoV phase	81.3 %
Slice thickness	5.0 mm
TR	500 ms
TE	11.0 ms
Averages	1
Concatenations	1
Filter	Prescan Normalize, Elliptical filter, Image Filter
Coil elements	HEA;HEP

Contrast

MTC	Off
Magn. preparation	None
Flip angle 1	90 deg
Flip angle 2	160 deg
Fat suppr.	None
Water suppr.	None

Averaging mode	Long term
Reconstruction	Magnitude
Measurements	1
Multiple series	Each measurement

Resolution

Base resolution	256
Phase resolution	100 %
Phase partial Fourier	Off
Interpolation	On

Matrix Coil Mode	Auto (CP)

Image Filter	On
! Intensity	Sharp
Edge Enhancement	5
Smoothing	5
Unfiltered images	Off
Distortion Corr.	Off
Unfiltered images	Off
Prescan Normalize	On
Normalize	Off

B1 filter	Off
Raw filter	Off
Elliptical filter	On
Mode	Inplane

Geometry

Multi-slice mode	Interleaved
Series	Interleaved

Special sat.	None

System

Body	Off
HEP	On
HEA	On
SP4	Off
SP2	Off
SP8	Off
SP6	Off
SP3	Off
SP1	Off
SP7	Off
SP5	Off

Positioning mode	FIX
Table position	H
Table position	0 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
Save uncombined	Off
Coil Combine Mode	Adaptive Combine
AutoAlign	Head > Brain
Auto Coil Select	Default

Shim mode	Tune up
Adjust with body coil	On
Confirm freq. adjustment	Off
Assume Silicone	Off
? Ref. amplitude 1H	0.000 V
Adjustment Tolerance	Auto
Adjust volume	
Position	Isocenter
Orientation	Transversal
Rotation	0.00 deg
R >> L	350 mm
A >> P	263 mm
F >> H	350 mm

Physio

1st Signal/Mode	None

Dark blood	Off

Resp. control	Off

Inline

Subtract	Off
Std-Dev-Sag	Off
Std-Dev-Cor	Off
Std-Dev-Tra	Off
Std-Dev-Time	Off
MIP-Sag	Off
MIP-Cor	Off
MIP-Tra	Off
MIP-Time	Off
Save original images	On

1/+

SIEMENS MAGNETOM TrioTim syngo MR B17

Sequence

Introduction	On
Asymmetric echo	Allowed
Contrasts	1
Bandwidth	190 Hz/Px
Allowed delay	60 s
RF pulse type	Low SAR
Gradient mode	Fast

SIEMENS MAGNETOM TrioTim syngo MR B17

\\USER\head\langio\CAROTIS\t1_FS PulsTRIGGER Diss.
 TA: 3:49 PAT: 3 Voxel size: 0.7x0.6x5.0 mm Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: tse

Properties

Prio Recon	Off
Before measurement	
After measurement	
Load to viewer	On
Inline movie	Off
Auto store images	On
Load to stamp segments	Off
Load images to graphic segments	Off
Auto open inline display	Off
Start measurement without further preparation	On
Wait for user to start	Off
Start measurements	single

Routine

Slice group 1	
Slices	36
Dist. factor	10 %
Position	R3.8 A10.2 H103.9
Orientation	T > C2.7 > S-1.3
Phase enc. dir.	R >> L
Rotation	89.00 deg
Phase oversampling	80 %
FoV read	220 mm
FoV phase	82.8 %
Slice thickness	5.0 mm
TR	653 ms
TE	11 ms
Averages	1
Concatenations	2
Filter	Distortion Corr.(2D)
Coil elements	HEA;HEP;NE1,2;SP1

Contrast

TD	0.0 ms
MTC	Off
Magn. preparation	None
Flip angle	90 deg
Fat suppr.	Fat sat.
Fat sat. mode	Strong
Water suppr.	None
Restore magn.	Off
Averaging mode	Long term
Reconstruction	Magnitude
Measurements	1
Multiple series	Each measurement

Resolution

Base resolution	384
Phase resolution	80 %
Phase partial Fourier	Off
Trajectory	Cartesian
Interpolation	Off
PAT mode	GRAPPA
Accel. factor PE	3
Ref. lines PE	24
Matrix Coil Mode	Auto (Triple)
Reference scan mode	Integrated
Image Filter	Off
Distortion Corr.	On
Mode	2D

Unfiltered images	Off
Prescan Normalize	Off
Normalize	Off
B1 filter	Off
Raw filter	Off
Elliptical filter	Off

Geometry

Multi-slice mode	Interleaved
Series	Interleaved
Special sat.	None
Tim CT mode	Off

System

Body	Off
BO1	Off
BO2	Off
NE2	On
NE1	On
HEP	On
HEA	On
SP4	Off
SP2	Off
SP8	Off
SP6	Off
SP3	Off
SP1	On
SP7	Off
SP5	Off
Positioning mode	ISO
Table position	H
Table position	104 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
Save uncombined	Off
Coil Combine Mode	Adaptive Combine
AutoAlign	---
Auto Coil Select	Default
Shim mode	Standard
Adjust with body coil	Off
Confirm freq. adjustment	Off
Assume Silicone	Off
? Ref. amplitude 1H	0.000 V
Adjustment Tolerance	Auto
Adjust volume	
Position	R3.8 A10.2 H103.9
Orientation	T > C2.7 > S-1.3
Rotation	89.00 deg
A >> P	220 mm
R >> L	183 mm
F >> H	198 mm

Physio

1st Signal/Mode	Pulse/Trigger
Average cycle	No Signal ms
Captured cycle	-not set-
Acquisition window	669 ms
Trigger pulse	1
Trigger delay	0 ms
Phases	1

1/+

SIEMENS MAGNETOM TrioTim syngo MR B17

Dark blood	Off
Resp. control	Off
Inline	
Subtract	Off
Std-Dev-Sag	Off
Std-Dev-Cor	Off
Std-Dev-Tra	Off
Std-Dev-Time	Off
MIP-Sag	Off
MIP-Cor	Off
MIP-Tra	Off
MIP-Time	Off
Save original images	On
Sequence	
Introduction	On
Dimension	2D
Compensate T2 decay	Off
Reduce Motion Sens.	Off
Contrasts	1
Bandwidth	203 Hz/Px
Flow comp.	No
Allowed delay	60 s
Define	
Turbo factor	1
Echo trains per slice	169
RF pulse type	Normal
Gradient mode	Normal

SIEMENS MAGNETOM TrioTim syngo MR B17

\\USER\head\general\Vertigo, Tinnitus, Hörsturz\1_tse_tra
 TA: 4:06 PAT: Off Voxel size: 1.2x0.9x3.0 mm Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: tse

Properties

Prio Recon	Off
Before measurement	
After measurement	
Load to viewer	On
Inline movie	Off
Auto store images	On
Load to stamp segments	Off
Load images to graphic segments	Off
Auto open inline display	Off
Start measurement without further preparation	On
Wait for user to start	Off
Start measurements	single

Routine

Slice group 1	
Slices	19
Dist. factor	10 %
Position	L1.9 P4.7 F30.1
Orientation	T > C7.8 > S0.1
Phase enc. dir.	R >> L
Rotation	89.33 deg
Phase oversampling	0 %
FoV read	220 mm
FoV phase	71.9 %
Slice thickness	3.0 mm
TR	629 ms
TE	11.0 ms
Averages	3
Concatenations	1
Filter	Prescan Normalize, Image Filter
Coil elements	HEA;HEP

Contrast

MTC	Off
Magn. preparation	None
Flip angle	90 deg
Fat suppr.	None
Water suppr.	None
Restore magn.	Off
Averaging mode	Long term
Reconstruction	Magnitude
Measurements	1
Multiple series	Each measurement

Resolution

Base resolution	256
Phase resolution	70 %
Phase partial Fourier	Off
Trajectory	Cartesian
Interpolation	Off
PAT mode	None
Matrix Coil Mode	Auto (CP)
Image Filter	On
! Intensity	Sharp
Edge Enhancement	5
Smoothing	5
Unfiltered images	Off
Distortion Corr.	Off
Unfiltered images	Off

Prescan Normalize	On
Normalize	Off
B1 filter	Off
Raw filter	Off
Elliptical filter	Off

Geometry

Multi-slice mode	Interleaved
Series	Interleaved
Special sat.	Parallel F
Gap	25 mm
Thickness	90 mm
Tim CT mode	Off

System

Body	Off
HEP	On
HEA	On
SP4	Off
SP2	Off
SP8	Off
SP6	Off
SP3	Off
SP1	Off
SP7	Off
SP5	Off
Positioning mode	FIX
Table position	H
Table position	0 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
Save uncombined	Off
Coil Combine Mode	Adaptive Combine
AutoAlign	Head > Brain
Auto Coil Select	Default
Shim mode	Standard
Adjust with body coil	Off
Confirm freq. adjustment	Off
Assume Silicone	Off
? Ref. amplitude 1H	0.000 V
Adjustment Tolerance	Auto
Adjust volume	
Position	L1.9 P4.7 F30.1
Orientation	T > C7.8 > S0.1
Rotation	89.33 deg
A >> P	220 mm
R >> L	159 mm
F >> H	63 mm

Physio

1st Signal/Mode	None
Dark blood	Off
Resp. control	Off

Inline

Subtract	Off
Std-Dev-Sag	Off
Std-Dev-Cor	Off
Std-Dev-Tra	Off
Std-Dev-Time	Off

1/+

SIEMENS MAGNETOM TrioTim syngo MR B17

MIP-Sag	Off
MIP-Cor	Off
MIP-Tra	Off
MIP-Time	Off
Save original images	On

Sequence

Introduction	On
Dimension	2D
Compensate T2 decay	Off
Reduce Motion Sens.	Off
Contrasts	1
Bandwidth	203 Hz/Px
Flow comp.	No
Allowed delay	60 s

Define	Turbo factor
Turbo factor	1
Echo trains per slice	129
RF pulse type	Normal
Gradient mode	Normal