

Aus der Abteilung Kognitive Neurologie
(Univ.-Prof. Dr. rer. nat. M. Wilke)
im Zentrum Neurologische Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Charakterisierung mikrostruktureller Gewebeveränderungen bei der
sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
durch Korrelation von
Diffusions- und Magnetisierungstransfer-Bildgebung**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Markus Matros
aus
Klosterbrück (Wojewodschaft Oppeln, Polen)

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichtstatter: PD Dr. rer. nat. G. Helms

II. Berichtstatter/in: Prof. Dr. med. I. Zerr

III. Berichtstatter/in: PD Dr. W. J. Schulz-Schaeffer

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2015

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Transmissible spongiforme Enzephalopathien	2
1.1.1. Das physiologische Prion-Protein mit seinen Funktionen.....	2
1.1.2. Das pathologische Prion-Protein	3
1.1.3. Prionerkrankungen bei Tieren	4
1.1.4. Prionerkrankungen bei Menschen.....	5
1.1.4.1. Erworbene Prionerkrankungen	5
1.1.4.2. Genetisch bedingte Prionerkrankungen	6
1.1.4.3. Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK).....	7
1.1.4.3.1. Geschichte	7
1.1.4.3.2. Inzidenz und Epidemiologie	8
1.1.4.3.3. Klinik	8
1.1.4.3.4. Diagnostik.....	9
1.1.4.3.5. Subtypen der sCJK.....	10
1.1.4.3.6. Neuropathologische Veränderungen bei der sCJK.....	12
1.2. Magnetresonanztomographie (MRT).....	14
1.2.1. Grundlegende Pulssequenzen und ihre Bildartefakte	16
1.2.2. MRT in der CJK-Diagnostik.....	17
1.2.3. Diffusionswichtung und scheinbarer Diffusionskoeffizient	18
1.2.3.1. Karten der Mittleren Diffusivität	21
1.2.4. Magnetisierungstransfer- (MT-) Kontrast.....	22
1.2.4.1. Karten der MT-Sättigung.....	23
1.3. Zielsetzung der Arbeit.....	24

2. Material und Methoden.....	25
2.1. Patienten und Kontrollkohorten	25
2.2. Datenakquisition	25
2.2.1. Nachbearbeitung der MRT-Schnittbilder	27
2.2.2. Koregistrierung von T1-w-Bildern und Erstellung von MT-Karten	28
2.2.3. Koregistrierung von MT- auf MD-Karten.....	28
2.3. ROI-Analyse	30
2.3.1. ROI-Platzierung zur Analyse der MT-Karten	31
2.3.2. ROI-Platzierung zur Analyse der MD- und MT-Karten	34
2.4. Statistische Auswertung und graphische Darstellung.....	34
3. Ergebnisse.....	36
3.1. Visuelle Bewertung des MR-Bildmaterials.....	36
3.2. Falschfarben-Darstellung und Histogramme von MT-Karten: Vergleich sCJK vs. Kontrolle	38
3.3. MT-Werte	40
3.3.1. Nucleus caudatus.....	41
3.3.2. Putamen.....	42
3.3.3. Pulvinar	43
3.3.4. Amygdala	43
3.4. MD-Werte	44
3.4.1. Korrelation der MT- und MN-Werte im Nucleus caudatus.....	45
3.4.2. Korrelation der MT- und MD-Werte im Putamen	46
3.4.3. Korrelation der MT- und MD-Werte im Pulvinar	46
4. Diskussion..	48
4.1. Einordnung der Ergebnisse	48
4.2. Anwendung des MT-Kontrastes in der CJK.....	49

4.3. Charakterisierung mikrostruktureller Gewebeveränderungen durch Korrelation der MD- und MT-Parameter.....	52
4.4. Charakterisierung mikrostruktureller Gewebeveränderungen durch Korrelation der MR-Bildgebung und histopathologischen Untersuchungen in anderen Studien.....	54
4.5. Praktische Aspekte.....	56
4.6. Einschränkungen und Anregungen	57
5. Zusammenfassung	60
6. Anhang.....	61
6.1. Abbildungsverzeichnis.....	61
6.2. Tabellenverzeichnis.....	62
6.3. Abkürzungsverzeichnis.....	63
7. Literaturverzeichnis.....	65

1. Einleitung

Bei der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK) handelt es sich um eine neurodegenerative Prionen-Erkrankung, die chronisch progressiv und immer tödlich verläuft. Um eine definitive Diagnose stellen zu können, bedarf es Biopsie- oder Autopsiematerials. Unter Zuhilfenahme einer molekular-biologischen Untersuchung kann aus dem entnommenen Gewebe das pathologische Prion-Protein nachgewiesen (Schulz-Schaeffer et al. 2000) und mittels einer histopathologischen Untersuchung auf Veränderungen überprüft werden, welche eine spongiforme Degeneration, einen Nervenzellverlust und/ oder eine Gliose in der grauen Substanz beinhalten. Eine wahrscheinliche Diagnose kann dagegen durch eine klinische Untersuchung, kombiniert mit einem EEG und einer Liquor-Untersuchung, gestellt werden.

Die Magnetresonanztomographie erweist sich in der CJK-Diagnostik zunehmend als ein nützliches Hilfsmittel, um die Diagnose zu unterstützen bzw. abzusichern. Mithilfe neuer Sequenzen wie der *fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)* oder neuer Wichtungen wie der *Diffusionswichtung (DW)* können Signalveränderungen in den betroffenen Arealen der Basalganglien und im Kortex detektiert werden (s. Kapitel 1.2.2.). Dabei scheint die Diffusions-gewichtete MR-Bildgebung schon früh Veränderungen nachzuweisen (Shiga et al. 2004). Da aber die oben genannten Pathologien gleichzeitig vorliegen können, unterschiedlich stark ausgeprägt sein oder gar fehlen können (s. Kapitel 1.1.4.3.6.) und weil bioptische Untersuchungen meist erst eine gewisse Zeit nach den MRT-Untersuchungen durchgeführt werden, ist bisher nicht abschließend geklärt worden, welches histopathologische Korrelat den Veränderungen in der *Magnetresonanz (MR)*-Bildgebung entspricht.

Diese Arbeit untersucht eine neue Technik zur Darstellung des *Magnetisierungstransfer (MT)*- Kontrastes in der *Magnetresonanztomographie (MRT)* auf ihre Anwendbarkeit bei der sporadischen CJK. Hierbei wird der Gehalt an Makromolekülen im Gewebe als sogenannte MT-Sättigungs-Karte kodiert, welche einen guten Kontrast innerhalb der grauen Substanz des Gehirns aufweist. Schließlich beschäftigt sich diese Arbeit mit der Korrelation von Diffusivität und Magnetisierungstransfer und prüft, ob hierdurch auf eine entsprechende zugrundeliegende mikrostrukturelle Veränderung in der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit geschlossen werden kann.

1.1. Transmissible spongiforme Enzephalopathien

Die *transmissiblen spongiformen Enzephalopathien (TSE)* bilden eine Gruppe von nicht heilbaren und potentiell übertragbaren neurodegenerativen Erkrankungen, die das Hirnparenchym aufgrund einer pathologischen Vakuolisierung spongios (schwammartig) erscheinen lassen. Die Inkubationszeit kann sich von Monaten bis hin zu Jahrzehnten erstrecken.

Im 18. Jahrhundert ist diese Erkrankung erstmals bei Schafen entdeckt und als Scrapie bezeichnet worden (Hörnlimann 2005). Bei Menschen ist die erste Form der TSE zuerst in den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts beschrieben und nach seinen Entdeckern Creutzfeldt und Jakob benannt worden. Mittlerweile hat man sowohl bei Tieren als auch bei Menschen weitere Formen der TSE entdeckt.

Eine Übertragung der Erkrankung zwischen unterschiedlichen Spezies ist prinzipiell möglich, wie z.B. bei der *Variante der CJK (vCJK)*, aber nicht immer effizient. Dieses Phänomen ist in der sogenannten Spezies-Barriere begründet (Pattison 1966, Collinge 2001). Diese Spezies-Barriere kann bei bestimmten Donator-Akzeptor-Kombinationen bewirken, dass entweder keine Transmission stattfindet oder bei erfolgter Transmission die Krankheit erst nach einer verlängerten Inkubationszeit im Empfänger im Vergleich zur Inkubationszeit im Donor ausbricht (Chongsuk 2007, Brown P et al. 2003a).

1.1.1. Das physiologische Prion-Protein mit seinen Funktionen

Einen Meilenstein in der TSE-Forschung setzte Prusiner mit seiner *Prion-Hypothese*, in der er davon ausging, dass es sich beim dem Scrapie-auslösenden Agens nicht, wie zuvor vermutet, um ein Slow-Virus handelte, sondern um ein *proteinöses infektiöses Partikel* (Prusiner 1982). Für dieses Partikel prägte Prusiner das Akronym *Prion* (Prusiner 1982). Prusiner spezifizierte schon bald seine Definition von Prionen, als er entdeckte, dass diese proteinösen Partikel frei von Nukleinsäuren sind (Prusiner 1997). Mittlerweile wurden die infektiösen Prionen als Auslöser der TSE bestätigt, weshalb man diese Enzephalopathien auch als Prionerkrankungen bezeichnet.

Prion-Proteine kommen unter physiologischen Bedingungen in Säugetieren auf Zelloberflächen vor und werden als PrP^c (c für *cellular*) bezeichnet. Auf der Zelloberfläche ist das Protein mittels eines Glykopeptids namens *Glycosyl-1-*

phosphatidylinositol (GPI) in den Membranen verankert (Stahl et al. 1987). Hohe Expressionsraten dieses Proteins werden vor allem im zentralen Nervensystem detektiert. Des Weiteren wurde eine Expression dieser Proteine in Astrozyten (Moser et al. 1995) in sekundär lymphatischen Organen, in der Skelettmuskulatur, in Lymphozyten (Cashman et al. 1990, Dürig et al. 2000, Li et al. 2001), in follikulären dendritischen Zellen und noch weiteren Geweben entdeckt (Aguzzi und Polymenidou 2004, Horiuchi et al. 1995, Ford et al. 2002).

Die Funktionen bzw. Funktionsweisen von PrP^c im zentralen Nervensystem scheinen vielfältig zu sein, sind aber noch nicht abschließend geklärt. Es ist unter anderem bekannt, dass PrP^c in der Lage ist Kupfer-Ionen zu binden (Brown et al. 1997). Es wird vermutet, dass die Kupfer-Ionen-Bindung die Aktivität des Proteins reguliert (Westergard et al. 2007). Eine mögliche Funktion dieses Proteins könnte darin bestehen, dass es bei der transmembranen Signalübertragung mitwirkt (Mouillet-Richard et al. 2000, Petrakis und Sklaviadis 2006). Des Weiteren wird diskutiert, dass es in der Bildung von Synapsen (Kanaani et al. 2005) und im Wachstum von Neuronen involviert ist (Santuccione et al. 2005) und außerdem einen Einfluss auf den circadianen Rhythmus (Tobler et al. 1996) haben soll. Ein zytoprotektiver Effekt wird ebenfalls in Betracht gezogen. PrP^c soll außerdem gegen eine Bax-induzierte Apoptose schützen können (Bounhar 2001, Roucou und LeBlanc 2005). Andere Forscher vermuten, dass eine wichtige Funktion des Prion-Proteins darin besteht, die Zelle vor oxidativem Stress zu schützen (Milhavet und Lehmann 2002).

1.1.2. Das pathologische Prion-Protein

Neben der physiologischen Isoform kann noch eine pathologische Form des Prionproteins existieren. Sie wird als PrP^{Sc} (sc für Scrapie) bezeichnet. Die zwei aufgeführten Isoformen besitzen identische Primärstrukturen, unterscheiden sich jedoch in der Sekundär- und Tertiärstruktur durch unterschiedliche Verhältnisse zwischen α -Helices und β -Faltblattstruktur. Laut der Prion-Hypothese findet bei den Prionerkrankungen eine Umwandlung von der normalen PrP^c-Form in die pathologische PrP^{Sc}-Form statt. Hierbei wird ein Teil der α -Helices der PrP^c in β -Faltblattstruktur umgewandelt (Pan et al. 1993). Wie dieser Mechanismus im Detail abläuft, ist noch nicht abschließend geklärt.

Das Produkt dieser Konformationsänderung ist ein Protein, das sich in seinen

biochemischen Eigenschaften von seiner physiologischen Form unterscheidet. Diese pathologische Isoform des Prion-Proteins ist zum Teil resistent gegen eine Verdauung durch die *Proteinkinase K (PK)*, neigt dazu zu akkumulieren und wird als das infektiöse Agens angesehen (Pan et al. 1993, Prusiner 1998, Collinge 2001). Des Weiteren besitzt das PrP^{Sc} die Eigenschaft, sich zu größeren Einheiten zusammenzulagern. Diese sogenannten Fibrillen können sich anschließend wiederum zu einem Aggregat zusammenlagern, was als Plaque oder Amyloidablagerung bezeichnet wird. Dieses Phänomen der Akkumulation ist eines der histopathologischen Kennzeichen der Prionerkrankungen (Prusiner 1991). Der molekulare Mechanismus, der schließlich zur Neurodegeneration führt, ist unklar.

Letztendlich kann die pathologische Isoform viele Konformationen annehmen. Diese unterschiedlichen Konformationen können mit verschiedenen Ausprägungen der TSE assoziiert sein. In diesem Zusammenhang wird auch von Prionen-Stämmen gesprochen (Telling et al. 1996). Prionerkrankungen weisen ein breites Spektrum an Phänotypen auf.

1.1.3. Prionerkrankungen bei Tieren

Als Prototyp unter den TSE zählt die Scrapie, eine Erkrankung, die vorwiegend Schafe, aber auch Ziegen befällt. Sie wurde vor über 250 Jahren entdeckt und gilt als die älteste TSE. Das Wort Scrapie wird aus dem Englischen *to scrape*, das man mit „schaben“ oder „kratzen“ übersetzen kann, hergeleitet. Es deutet auf das Verhalten der Tiere hin, das aufgrund eines während der Erkrankung auftretenden starken Juckreizes zu beobachten ist. Im deutschsprachigen Raum wird diese Erkrankung wegen eines auffälligen Gangbildes auch als Traberkrankheit bezeichnet (Hörnlimann 2005). Weitere Prionerkrankungen bei Tieren sind:

- *Transmissible mink encephalopathy (TME)*, bekannt seit 1947
- *Chronic wasting disease (CWD)* bei Hirschen und Elchen, bekannt seit 1967
- *Bovine spongiforme enzephalopathy (BSE)*, bekannt seit 1986
- *Feline spongiforme enzephalopathy (FSE)*, bekannt seit 1990
- *Exotic ungulate encephalopathy (EUE)* bei in Zoos gehaltenen Huftieren, bekannt seit 1986

(Collinge 2001, Brown P. et al. 2003b, Chongsuk 2007, Sigurdson und Miller 2003, Hörnlimann 2005)

1.1.4. Prionerkrankungen bei Menschen

Humane Prionerkrankungen werden nach ihrer Ursache in erworbene, sporadische und genetische Formen unterteilt (siehe Tabelle 1).

Ätiologie

TSE-Form

erworben

Kuru
iatrogene CJK (iCJK)
Variante der CJK (vCJK)

genetisch (hereditär)

familiäre CJK (fCJK)
Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)
letale familiäre Insomnie (fatal familial
insomnia: FFI)

sporadisch

sporadische CJK (sCJK)
sporadische letale Insomnie (sporadic fatal
insomnia: sFI)

Tabelle 1: Klassifikation der menschlichen TSE nach ihrer Ätiologie
(modifiziert nach Gambetti et al. 2003)

1.1.4.1. Erworbene Prionerkrankungen

Die erworbenen Prionerkrankungen machen nur einen kleinen Teil der menschlichen TSE-Fälle aus. Eine Infektion mit der TSE ist auf eine Ingestion kontaminierten Materials oder auf eine parenterale Übertragung, zum Beispiel bei ärztlichen Eingriffen, zurückzuführen.

Ein Vertreter dieser Gruppe, die Kuru, wurde Mitte der 50er-Jahre des letzten Jahrhunderts als eine degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems bei dem in Papua-Neuginea lebenden Fore-Stamm beschrieben (Gajdusek und Zigas 1957). Die Übertragung von Kuru im Fore-Stamm erfolgte durch den dort praktizierten Endokannibalismus. Hierbei handelte es sich um eine rituelle Trauerfeier für die

verstorbenen Angehörigen. Histopathologisch auffällig sind vor allem die im Zerebellum vorliegenden PrP-positiven Amyloid-Plaques (Brown P et al. 2003c).

Ein weiterer Vertreter dieser Gruppe, die iatrogene CJK, bei der es sich um eine unbeabsichtigte Mensch-zu-Mensch-Übertragung von CJK im Rahmen medizinischer Eingriffe handelt, wurde zuerst 1974 bei Korneatransplantationen beschrieben (Duffy et al. 1974). Als Übertragungsquelle werden außerdem kontaminierte Hirnhäute (vor allem in Japan), Gonadotropin (Brown P et al. 1992), Bluttransfusionen (Brown P 2007) und unzureichend sterilisiertes neurochirurgisches Operationsbesteck (Brown P et al 2003c) angesehen. Laut einer Veröffentlichung von Brown P und seinen Kollegen aus dem Jahr 2012 lag die Gesamtzahl der bis dahin weltweit an iCJK erkrankten Patienten bei 469 (Brown P et al. 2012).

Im Jahre 1996 wurden in Großbritannien zehn Fälle einer bis dato unbekannt Form der CJK beschrieben (Will und Ironside 1996). Diese als neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJK) bekannte TSE konnte durch tierexperimentelle, neuropathologische und epidemiologische Daten in Verbindung mit der BSE gebracht werden (Will und Ironside 1996, Hill et al. 1997, Bruce et al. 1997). Es wird angenommen, dass eine Übertragung der Erkrankung vom Rind auf den Menschen durch kontaminierte Nahrung erfolgte (Collinge 1999). Auffällig an der vCJK ist ein überwiegender Befall von jungen Menschen. Das Durchschnittsalter liegt bei 29 Jahren.

Eine weitere Besonderheit der neuen Variante sind die in neuropathologischen Untersuchungen erkennbaren floriden Plaques, welche vor allem im Kortex des Zerebellums und des Zerebrums auftreten. Sie tauchen neben den bereits erwähnten neuropathologischen Kennzeichen der TSE auf. Diese floriden Plaques beinhalten einen Amyloidkern, der von Vakuolen umgeben ist (Collinge 2001, Bruce et al. 1997, Brown P et al. 2001). Die meisten vCJK-Fälle traten in Großbritannien auf. Insgesamt wurden weltweit 229 Fälle (Stand Juni 2014, <http://www.cjd.ed.ac.uk/>) und bislang kein Fall in der Bundesrepublik Deutschland registriert.

1.1.4.2. Genetisch bedingte Prionerkrankungen

Das *Prion-Protein-Gen* (kurz: *Prnp*) befindet sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 20 (Robakis et al. 1986). Bis heute wurden mehr als 30 Mutationen, welche Punktmutationen und Insertionen im Repeat-Bereich des Gens beinhalten, entdeckt. Eine positive Familienanamnese kann in 12-88% der Fälle fehlen (Kovacs et al.

2005). Insgesamt machen die genetisch bedingten Prionerkrankungen 10-15 % aller menschlichen TSE aus, wobei die Inzidenz geographisch unterschiedlich sein kann. Ein Vertreter der TSE mit einer genetischen Ätiologie ist die familiäre Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. Im Allgemeinen variieren das klinische und das neuropathologische Bild abhängig von der zugrunde liegenden Mutation. Neben der Spongiformität, dem Nervenzellverlust und der Gliose variiert das Vorhandensein von Plaques (Mead 2006).

Im Jahre 1928 wurde von Gerstmann bei einer 26-jährigen Patientin erstmals das klinische Bild des *Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndroms* (GSS) beschrieben (Gerstmann 1928). 1981 konnte gezeigt werden, dass das GSS auch übertragbar ist. Auch bei dieser TSE kann das klinische Bild aufgrund einer Vielzahl der Mutationen im Prion-Protein-Gen unterschiedlich ausgeprägt sein.

Typisch für die bislang bekannten GSS-Formen sind multizentrische Plaques, welche unter anderem im zerebralen und im zerebellären Kortex sowie in den Basalganglien vorzufinden sind (Collins S et al. 2001).

Eine weitere genetisch vererbare TSE wurde 1986 bei mehreren Mitgliedern einer italienischen Familie beschrieben. Sie zeigten als kennzeichnendes klinisches Merkmal einen gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (Lugaresi et al. 1986). Das neuropathologische Merkmal der letalen familiären Insomnie ist ein ausgeprägter Nervenzellverlust und eine astrozytäre Gliose der anterior ventralen und mediodorsalen Kerne des Thalamus sowie der inferioren Oliven. Spongiforme Veränderungen sind eher bei längeren Verläufen vor allem im Kortex vorzufinden. Die Basalganglien sind von pathologischen Veränderungen weniger betroffen (Montagna et al. 2003, Brown P et al. 2003c, Collins S et al. 2001).

1.1.4.3. Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK)

1.1.4.3.1. Geschichte

Im Jahre 1920 beschrieb Hans Gerhard Creutzfeldt den Krankheitsverlauf und die Symptome einer 23-jährigen Patientin (Creutzfeldt 1920). Diese litt unter Spasmen, Hyperalgesien, epileptischen Anfällen und unter einem auffälligen psychischen Verhalten. Die Erkrankung verlief schubförmig progredient. Histopathologisch waren im zerebralen Kortex herdförmige Nervenzellverluste und eine „Gliawucherung“ beschrieben worden. Der Neurologe Alfons Maria Jakob hatte wenige Monate später

drei Krankheitsfälle veröffentlicht, diese mit dem von Creutzfeldt beschriebenen Fall verglichen und dabei Parallelen festgestellt (Jakob 1921). Der damalige Abteilungsleiter der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, Walther Spielmeyer, verfasste in der Klinischen Wochenzeitschrift von 1922 eine Übersicht über „die histopathologische Forschung in der Psychiatrie“ und prägte dabei den Ausdruck „Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung“ (Spielmeyer 1922).

Es wird jedoch angezweifelt, dass es sich bei dem von Creutzfeldt im Jahr 1920 beschriebenen Fall tatsächlich um eine TSE handelte (Katscher 1998).

1.1.4.3.2. Inzidenz und Epidemiologie

Die sporadische CJK macht etwa 85% aller Prionerkrankungen beim Menschen aus. Die Inzidenz weltweit liegt zwischen 0,5 -1,5 Fälle pro eine Million Menschen pro Jahr (Brown P 2003c, Ladogana et al. 2005). Im fortgeschrittenen Alter ist die Inzidenz höher (Prusiner 2001). Das mittlere Erkrankungsalter liegt in etwa bei 65 Jahren, wobei die Spannweite des Erkrankungsalters sehr groß ist. Es sind zwar überwiegend Menschen zwischen dem 45. und 75. Lebensalter betroffen, jedoch wurden auch Patienten beschrieben, die 17 oder 90 Jahre alt waren (Collinge 2001, Boesenberg et al. 2005, Brown K und Mastrianni 2010). Bei einem überwiegenden Teil der an sCJK leidenden Patienten beträgt die Erkrankungsdauer unter sechs Monaten (Collinge 2001). Die Erkrankungsdauer kann jedoch stark variieren, wie eine Studie von Collins SJ und seinen Mitarbeitern von 2006 zeigte. Sie lag zwischen einem und 81 Monaten (Collins SJ et al. 2006). Die Ursachen der sporadischen CJK sind unklar. Eine mögliche Hypothese ist, dass eine altersbedingte somatische Mutation im Prion-Gen stattfindet, welche zur Bildung des PrP^{Sc} führt (Prusiner 1989). Eine andere denkbare Ursache könnte eine spontane Konformationsänderung des PrP^C-Proteins in ein PrP^{Sc} darstellen. Das PrP^{Sc} könnte anschließend in einer Kettenreaktion weitere PrP^{Sc} bilden (Belay 1999).

1.1.4.3.3. Klinik

Das klinische Bild ist meist von einer schnell progredienten Demenz geprägt, welche von fokal neurologischen Ausfällen begleitet werden kann. Diese neurologischen Ausfälle können das visuelle System betreffen und sich durch Gesichtsfelddefekte oder Verschwommen-Sehen äußern. Des Weiteren können Ataxien durch

Schädigung des Zerebellums auftreten. Sehr häufig entwickeln die Patienten Myoklonien. Terminal kommt es meist zu einem akinetischen Mutismus (Zerr und Poser 2002).

Die Beschwerden können im Allgemeinen sehr variabel sein. Gelegentlich treten psychische Veränderung und Halluzinationen auf (Brown P 2003c). Die Tabelle 2 stellt einen Überblick über die Symptome und deren Häufigkeit bei Ausbruch und im Verlauf der sCJK dar.

	bei Ausbruch	im Verlauf
Demenz	61%	97%
zerebelläre Störungen	55%	87%
Myoklonien	11%	81%
extrapyramidale Störungen	15%	74%
pyramidale Störungen	8%	55%
visuelle/ okulomotorische Störungen	38%	58%
Parästhesien	13%	16%
epileptische Anfälle	3%	12%

Tabelle 2: Klinische Symptome bei der sCJK im Krankheitsverlauf

(modifiziert nach Zerr und Poser 2002, S. 90)

1.1.4.3.4. Diagnostik

Für die Diagnosestellung einer sCJK werden neben der Erhebung einer Anamnese und der klinischen Untersuchung auch Liquor-, EEG- und neuropathologische Untersuchungen durchgeführt. Während die MRT-Untersuchung bei vCJK bereits ein fester Bestandteil der Diagnosekriterien ist, empfehlen Forscher die MRT-Untersuchung auch in die Diagnosekriterien der sCJK mit aufzunehmen (Zerr et al. 2009).

Die sich hieraus ergebenden – um die MRT-Untersuchung – *erweiterten Diagnosekriterien* teilen sich in drei Stufen auf (siehe Tabelle 3).

Definitive Diagnose

- neuropathologische Bestätigung und/ oder
- Nachweis des abnormen Prion-Proteins (immunhistochemisch)
- Nachweis von Scrapie-assoziierten Fibrillen

Wahrscheinliche Diagnose

- progressive Demenz begleitet von mindestens zwei der vier folgenden klinischen Erscheinungen und eine Dauer von unter 2 Jahren
 - Myoklonien
 - visuelle oder zerebelläre Störungen
 - pyramidale oder extrapyramidale Zeichen
 - akinetischer Mutismus
- typische EEG-Veränderungen (PSWC) und/ oder
- Nachweis des 14-3-3-Proteins im Liquor und/ oder
- *Signalabnormalitäten im Nucleus (Ncl.) caudatus und Putamen oder in mindestens zwei kortikalen Regionen in der DW- oder FLAIR-Bildgebung*

Mögliche Diagnose

- zwei von vier der oben genannten klinischen Erscheinungen und einer Dauer unter 2 Jahren
- keine EEG-Veränderungen
- kein Nachweis des 14-3-3-Proteins im Liquor

Tabelle 3: Klassifikation der Diagnosekriterien der sCJK

(modifiziert nach WHO 1998, Zerr et al. 2000, Zerr et al. 2009)

1.1.4.3.5. Subtypen der sCJK

Neben dem klinischen Erscheinungsbild der sCJK ist auch ihre Neuropathologie von einer Varianz betroffen. Einen entscheidenden Beitrag zu dieser Varianz wird dem Codon 129 des Prion-Protein-Gens beigemessen. Dieses Codon weist einen Methionin/ Valin-Polymorphismus auf (de Silva et al. 1994, Schulz-Schaeffer et al. 1996). Einen weiteren, den Phänotypen beeinflussenden Faktor fanden Parchi und seine Kollegen nach einer Digestion des pathologischen Prion-Proteins mit einer

Proteinkinase K. Nach einer solchen Digestion können zwei unterschiedliche Fragmente des Prion-Proteins entstehen. Diese unglykosylierten Fragmentisoformen lassen sich durch im Westernblot unterschiedliche Wanderungsmuster in einen Typ 1 und einen Typ 2 unterscheiden (Parchi et al. 1996).

Durch die Kombination der zwei Fragmentisoformen des pathologischen Prion-Proteins und des Polymorphismus am Codon 129 (Hetero- bzw. Homozygotie für Methionin und Valin) konnte eine molekulare Klassifikation der sCJK in mindestens 6 Subgruppen erfolgen (Parchi et al. 1999).

Die klassische sCJK Form, welche klinisch unter anderem von einer progressiven Demenz begleitet und von Myoklonien geprägt ist, weist eine MM1- oder eine MV1-Kombination auf. Beide Gruppen ähneln sich phänotypisch und machen ca. 60-70% der sCJK-Fälle aus (Tschampa et al. 2007a). Eine weitere Form stellt der VV1-Typ dar. Eine Besonderheit dieser Gruppe stellt das jüngere Erkrankungsalter dar, das bei etwa 46 Jahren liegt. Eine Ataxie zu Beginn der Erkrankung weist unter anderem der VV2-Typ auf (Parchi et al. 1999). Diesem Typ ähnlich ist die MV2-Kombination. Eine Besonderheit bei dieser Form sind neuropathologisch auffindbare Kuru-artige Amyloid-Plaques (Gambetti et al. 2011). Der MM2-Typ kann klinisch und pathologisch in eine kortikale und eine thalamische Variante unterteilt werden. Der thalamische MM2-Typ ähnelt der letalen familiären Insomnie, tritt jedoch sporadisch auf und wird somit auch als sporadische tödliche Insomnie bezeichnet. Der kortikale Typ weist als eine Besonderheit das Auftreten von großen konfluierenden Vakuolen in Kortextbereichen auf (Parchi et al. 1999).

Die Subgruppen unterscheiden sich nicht nur in ihren unterschiedlichen klinischen und neuropathologischen Merkmalen, sondern werden auch unterschiedlich gut durch EEG-, Liquor- und MRT-Untersuchungen erfasst. In MRT-Aufnahmen zeigen sie charakteristische Verteilungsmuster von Signalhyperintensitäten (siehe Tabelle 4).

Molekularer Subtyp	Signalanhebung bei FLAIR- und/ oder DW-Bildern in:		
	>3 kortikale Regionen	Basalganglien	Thalamus
MM1	30%	66%	7%
MM2 kortikal	78%	22%	11%
MV1	67%	67%	20%
MV2	32%	65%	35%
VV1	86%	14%	0%
VV2	17%	72%	31%

Tabelle 4: Prozentuale Anteile der Läsions-Verteilungsmuster in der MR-Bildgebung bei sCJK-Patienten, gegliedert nach den Subtypen (modifiziert nach AWMF online 2012)

Es wird mittlerweile bezweifelt, dass sechs Subgruppen für die molekulare Klassifikation ausreichen. Es war unter anderem Parchi und Mitarbeitern aufgefallen, dass die zwei PK-resistenten Fragmentisoforamen bei einem an sCJK erkrankten Patienten gleichzeitig vorliegen können. Die Entdeckung von gemischten Phänotypen konnte diese Beobachtung stärken (Parchi et al. 2009).

1.1.4.3.6. Neuropathologische Veränderungen bei der sCJK

Das makroskopische Erscheinungsbild eines an sCJK verstorbenen Patienten kann vor allem bei sehr kurzen Verläufen unauffällig sein (Bell und Ironside 1993). Meist wird eine diffuse, gelegentlich auch eine lokal betonte Atrophie beobachtet. Eine lokal betonte Atrophie kann z.B. occipital, frontal oder temporal vorliegen oder aber auch das Striatum oder den Thalamus betreffen (Ironside et al. 2008, Budka 2003).

Zu den histopathologischen Charakteristiken der sporadischen CJK zählen spongiiforme Veränderungen des Neuropils, Gliose und Nervenzellverlust. Diese Merkmale können unabhängig voneinander in ihrer Ausprägung und Lokalisation von Fall zu Fall, innerhalb eines Gehirnes, aber auch im Verlauf der Erkrankung variieren (Masters und Richardson 1978, Lantos 1992, Bell 1993).

Zu den betroffenen Regionen zählen der zerebrale Neokortex, die molekulare Schicht des zerebellären Kortex, der Kopf des Ncl. caudatus sowie das Putamen und der Thalamus (Zerr und Poser 2002, Gambetti 2003, Ironside et al 2008, Brown K 2010).

Das spongiforme Erscheinungsbild des Hirngewebes bei der CJK ist auf Vakuolen zurückzuführen, die diffus oder lokal gehäuft im Neuropil der grauen Substanz und auch innerhalb von Neuronen verteilt sind (Bell und Ironside 1993). Die Vakuolen (auch als Mikrozysten bezeichnet) können rund oder oval sein und in ihrer Größe von zwei bis 20 µm variieren. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung können jedoch auch größere Vakuolen von bis zu 100 µm beobachtet werden (Brown K 2010, Bell und Ironside 1993, Ironside et al. 2008). Im zweiten Band der achten Ausgabe von Greenfield's Neuropathology wird auf der Seite 1219 im Zusammenhang mit der Spongiformität auch von einem „Voranschreiten zu größeren zystischen Räumen“ und von einem „konfluierenden spongiformen Wechsel“ gesprochen (siehe Abbildung 1) (Ironside et al. 2008).

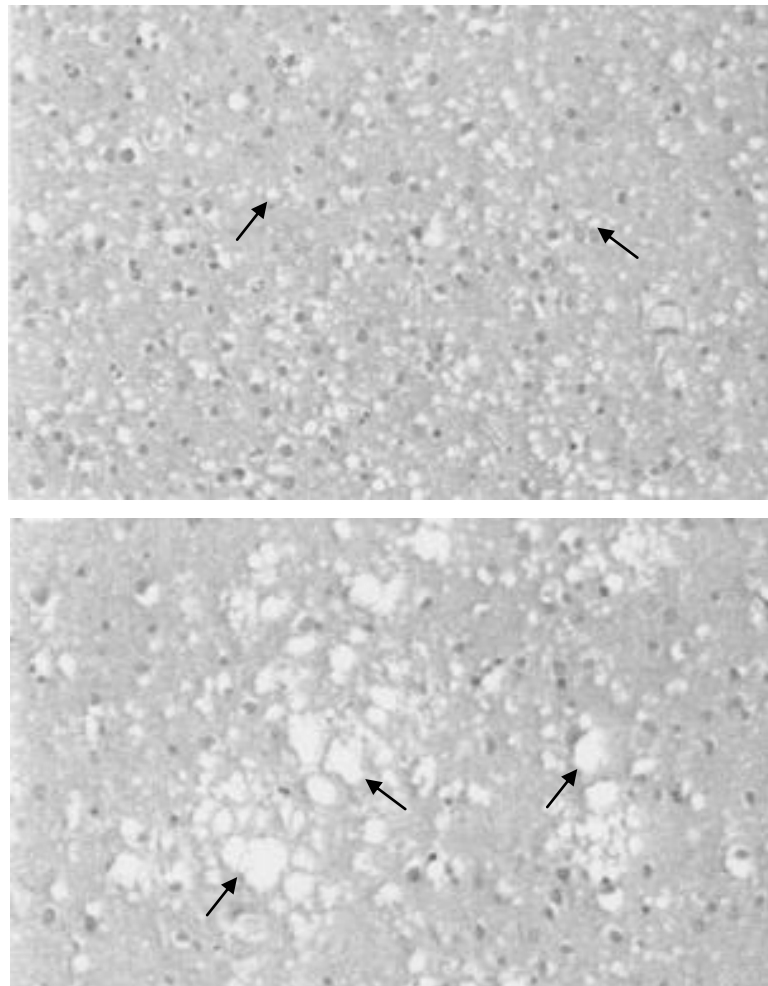


Abbildung 1: Veränderungen in der Spongiformität bei sCJK

Obere Abbildung: Kleine runde Vakuolen im Neuropil verteilt (markiert durch Pfeile). Untere Abbildung: konfluierende Vakuolen erscheinen als multiple zystenartige Räume im Neuropil (markiert durch Pfeile). (modifiziert nach Ironside et al. 2008, S. 1220, ohne Angabe der Vergrößerung)

Die Spongiformität kann sich aber auch auf die weiße Substanz ausdehnen, wie es ein panenzephalopathischer Typ der CJK bei Patienten in Japan zeigte (Mizutani 1981). In der weißen Substanz wurde das Auftreten von Vakuolen in myelinisierten Axonen beschrieben (Walis et al. 1997).

Eine weitere markante neuropathologische Veränderung, die reaktive Gliose, welche eine Vermehrung der faserbildenden Gliazellen (Astrozyten) darstellt, kann im Krankheitsprozess der CJK früh auftreten. Eine Hyperplasie der Astrozyten wird in diesem Zusammenhang auch als eine astrozytäre Gliose bezeichnet.

Die Gliose geht häufig mit der zeitlichen und räumlichen PrP-Ablagerung einher. Sie kann einem Nervenzellverlust vorausgehen, spiegelt aber häufig dessen Ausmaß wider (Rezaie und Lantos 2001, Ironside et al. 2008). Obwohl der Nervenzellverlust sehr individuell ausfallen kann, scheint er bei Krankheitsverläufen mit längerer Symptomatik tendenziell ausgeprägter zu sein (Masters und Richardson 1978). Die Ursache des Nervenzellverlustes ist nicht eindeutig geklärt. Es wird jedoch vermutet, dass die Neurotoxizität entweder direkt vermittelt von dem PrP^{Sc}-Protein oder indirekt vermittelt von den Gliazellen ausgeht (Rezaie und Lantos 2001).

In weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien, in denen der Nervenzellverlust erheblich ist, eine ausgeprägte Gliose und große irreguläre Vakuolen beobachtet werden können, wird von einem Status Spongiosus gesprochen. Die Zytoarchitektur ist in diesem Status gestört (Masters und Richardson 1978, Bell 1993).

Neben den oben genannten drei histopathologischen Merkmalen der sCJK können die PrP^{Sc}-Ablagerungen immunhistochemisch sichtbar gemacht werden. Das Ablagerungsmuster kann unter anderem zwischen diffus synaptisch, um Vakuolen gelegen und perineuronal variieren. In etwa 10 % der sCJK-Fälle können die PrP^{Sc}-Ablagerung in Form von Plaques im Gehirn erfasst werden (Bell et al. 1993).

1.2. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie oder Kernspintomographie beruht auf dem Phänomen der kernmagnetischen Resonanz. Die Kerne der Wasserstoffatome (Protonen) verfügen über einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Kernspin, und somit ein magnetisches Moment. Durch das Anlegen eines statischen Magnetfeldes B₀ werden die „Spins“ entlang diesem ausgerichtet und addieren sich zur sogenannten Longitudinalmagnetisierung. Ein zusätzlicher Hochfrequenzimpuls (HF) wandelt die vorliegende Längsmagnetisierung in Transversalmagnetisierung um. Diese induziert

in einer Empfangsspule das MR-Signal. Nach Einwirkung des HF-Pulses ist die Magnetisierung bestrebt, wieder in den Gleichgewichtszustand zu relaxieren, und das MR-Signal nimmt ab. Als T1 wird die Zeitkonstante für die longitudinale Relaxation (Wiederherstellung der Longitudinalmagnetisierung, auch bezeichnet als Spin-Gitter-Relaxation) bezeichnet, und mit T2 die Zeitkonstante für die transversale Relaxation (Zerfall der Quermagnetisierung, auch bezeichnet als Spin-Spin-Relaxation). Um die Signale räumlich zuordnen zu können, erfolgt eine Ortskodierung der Frequenz mittels Gradientenfeldern.

Die Stärke des Signals hängt außer von den Relaxationszeiten auch von dem Gehalt an Wasserstoffkernen (Protonendichte) im Gewebe ab, wobei hiermit die Dichte der „freien“ Spins des Wassers gemeint ist. Generell werden in biologischen Geweben zwei Protonenpools unterschieden: die freien Protonen und die an Makromoleküle (z.B. Proteine oder Membranlipide) gebundenen Protonen. Die an Makromoleküle gebundenen Protonen zählen zu einem „unsichtbaren Pool“, da sie aufgrund einer zu kurzen T2-Zeit nicht detektiert werden können (Henkelmann et al. 2001). Dennoch tragen sie zur Relaxation bei, da die gebundenen und freien Spins miteinander in Austausch stehen (Edzes und Samulski 1977, Henkelmann et al. 2001). Grundsätzlich gilt, dass die gewebespezifischen T1- und T2-Relaxationszeiten umso länger sind, je höher der Gehalt an freiem Wasser im Gewebe ist.

Die unterschiedlichen Relaxationsverhalten des Wassers im Gewebe sowie die Protonendichte bestimmen dabei den MR-Kontrast. Durch das Regulieren der Repe-titionszeit (TR), dem Zeitintervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen, sowie der Echozeit (TE), dem Zeitintervall zwischen der Anregung und der Messung des Signals, kann der Einfluss der Wichtungen auf den MR-Kontrast bestimmt werden. Dabei wird die T1-Wichtung entscheidend durch TR beeinflusst. Für eine starke T1-Wichtung wird eine kurze TR gewählt. Gewebe mit kurzem T1 wie z.B. weißes Marklager (hohe Stoffdichte, schnellere Abgabe der Spin-Gitter Energie) erscheinen bei einer kurzen TR hyperintens, Gewebe mit langem T1 dagegen hypointens wie z.B. Liquor (geringe Stoffdichte, langsamere Abgabe der Spin-Gitter Energie).

Die T2-Wichtung wird entscheidend durch TE beeinflusst. Für eine starke T2-Wichtung wird eine lange TE gewählt. Gewebe mit einer kurzem T2 wie z.B. weißes Marklager (geringe Protonendichte, langsamere Spin-Spin-Wechselwirkung) verlieren ihre Signalintensität schnell und erscheinen bei langen TE hypointens, Gewebe

mit längeren T2 wie z.B. Liquor (geringe Protonendichte, schnellere Spin-Spin-Wechselwirkung) weisen dagegen länger ein Signal auf und erscheinen hyperintens. T2 gewichtete Bilder zeigen insbesondere Bereiche mit erhöhtem Wassergehalt, z.B. entzündliche Herde.

Zur Erzeugung von MR-Bildern wird mittlerweile eine Vielzahl von Pulssequenzen verwendet. Als Pulssequenzen bezeichnet man die zeitliche Abfolge von unterschiedlichen HF-Pulsen und Gradientenfeldern. Durch die Wahl einer Pulssequenz lassen sich Bildkontraste verändern und auf den jeweils interessierenden Gewebetyp optimieren. Neben der Echozeit TE und der Repetitionszeit TR stellt der Flip-Winkel α des HF-Pulses einen wichtigen Sequenzparameter für den Bildkontrast dar.

1.2.1. Grundlegende Pulssequenzen und ihre Bildartefakte

Eine klassische Pulssequenz in der MR-Bildgebung ist die *Spin-Echo* (SE)-Sequenz. Bei der 1950 von Hahn beschriebenen Technik erfolgt nach einem 90°-HF-Puls die Erzeugung eines Echos des ersten Pulses mittels eines 180°-Refokussierungspulses (Hahn 1950). Dieser Puls kompensiert den Einfluss störender Magnetfeldinhomogenitäten auf die Spins, welcher durch eine Dephasierung der einzelnen Spins die Querrelaxation beschleunigt. Der Vorteil dieses Sequenztypus liegt somit in seiner Unempfindlichkeit gegenüber Feldinhomogenitäten. Er ist jedoch anfällig für Bewegungsartefakte.

Neben der Möglichkeit, Echos durch einen 180°-Impuls zu erzeugen, können diese alternativ in sogenannten *Gradienten-Echo* (GRE)-Sequenzen durch den Einsatz von gegenpoligen Gradientenpulsen erzeugt werden. Die beeinflussenden Feldinhomogenitäten werden nicht ausgeglichen und die Querrelaxation verläuft mit der verkürzten Zeitkonstante T2*. Der Vorteil dieser Sequenz liegt in ihrer verkürzten Messzeit. Die in dieser Studie verwendeten *Fast Low-Angle Shot* (FLASH)-Sequenzen basieren auf diesem Sequenztyp. Sie weisen jedoch kleinere Flipwinkel auf (Haase et al. 1986). Aufgrund der schnellen Repetitionszeit ist es mit ihnen möglich, sogenannte 3D- oder Volumendatensätze mit einer Ortskodierung zu erzeugen. Diese bieten eine lückenlose Aufnahme mit dünnen Schichten.

Als Letztes sei noch die echoplanare Bildgebung (*echo-planar-imaging*, EPI) erwähnt. Sie wird vor allem für die funktionelle und die *Diffusions-gewichtete* (DW) Bildgebung verwendet. Hierbei handelt es sich um eine schnellere Variante der GRE-Methode. Speziell bei den EPI-Sequenzen können mit einer einzigen Anregung

durch sehr schnelles Schalten von Gradienten ganze Schichten mit einem Echozug kodiert werden (Mansfield 1977). Dieser sehr schnelle Sequenztyp bietet den Vorteil, dass er relativ unempfindlich gegenüber Bewegungsartefakten ist. Als Nachteil erweisen sich jedoch die sogenannten Suszeptibilitätsartefakte, die sich als Bildverzerrungen oder Signaländerungen an Gewebe-Luft-Grenzflächen äußern (Weishaupt et al. 2009). An diesen Grenzflächen kommt es zu Änderung der magnetischen Eigenschaft des Gewebes. Dies führt zu einer lokalen Feldinhomogenität, welche die Ortskodierung durch die Feldgradienten stört.

1.2.2. MRT in der CJK-Diagnostik

Erste MRT-Untersuchungen zur CJK-Diagnostik wurden in der Mitte der 1980er-Jahre durchgeführt. Kovanen kam damals nach einer MR-Untersuchung an einem CJK-Patienten zu dem Ergebnis, dass diese Methode gut geeignet sei, kortikale Atrophien aufzuzeigen und andere fokale Läsionen auszuschließen (Kovanen et. 1985). Gertz und seine Kollegen gingen 1988 einen Schritt weiter und beschrieben eine erhöhte Signalintensität in T2-gewichteten Aufnahmen von CJK-Patienten vor allem in den Basalganglien, aber auch im Thalamus und dem zerebralen Kortex (Gertz et al. 1988).

Es folgten Berichte, dass Signalsteigerungen vor allem im Putamen und im Ncl. caudatus auch in PD-gewichteten Aufnahmen erscheinen (Röther et al. 1992, Onofrij et al. 1993). Der Einsatz von FLAIR-Sequenzen bei der Untersuchung von CJK-Patienten zeigte im Vergleich zu T2- und PD-Bildern u.a. eine besser erkennbare Signalsteigerung im zerebralen Kortex (Schwaninger et al. 1997, Vrancken et al. 2000). Durch die Unterdrückung des Liquorsignals bietet die Verwendung von FLAIR-Sequenzen im Vergleich zu herkömmlichen T2-Bildern den Vorteil, dass sich periventrikuläre und kortikale Läsionen mit Signalsteigerungen besser kontrastieren.

Neben den genannten MR-Techniken spielt mittlerweile die Diffusions-Bildgebung bei der CJK-Diagnostik eine entscheidende Rolle. Von einigen Autoren wird die DW-Bildgebung in der CJK-Diagnostik als die sensitivste MR-Bildgebung angegeben (Kropp et al. 2000, Kallenberg et al. 2006). Shiga und Kollegen beschrieben 2004, dass schon drei Wochen nach Beginn der Symptome Hyperintensitäten auf DW-Bildern erkennbar sind (Shiga et al. 2004). Als eine mögliche Ursache für die höhere Sensitivität der DW-Bildgebung gegenüber T2-gewichteten- und FLAIR-

Bildern führen Shiga und Kollegen die höhere Toleranz gegenüber Bewegungsartefakten auf (Shiga et al. 2004). Die DW-Bilder zeigen zwar deutliche und vor allem frühzeitige Veränderungen, ihre Auflösung und der Bild-Kontrast sind jedoch eingeschränkt.

Einige Arbeiten beschreiben den Nutzen der DW-Aufnahmen bezüglich des Monitorings des Krankheitsverlaufs. In mehreren aufeinanderfolgenden Aufnahmen konnten Veränderungen bezüglich Signalintensität und Signalausbreitung in den DW-Aufnahmen im Verlauf der Erkrankung gezeigt werden (Matoba et al. 2001).

Mittlerweile lässt sich über das Erscheinungsmuster in MR-Aufnahmen sagen, dass Hyperintensitäten im Kopf von Ncl. caudatus, Putamen, Kortex und in einem geringeren Ausmaß auch im Thalamus vorkommen (Tschampa et al. 2007b). Sensitivität und Spezifität der MRT bezüglich der CJK-Diagnostik variieren in der Literatur stark abhängig von den verwendeten MR-Aufnahme-Techniken (Meissner et al. 2004, Kallenberg et al. 2006). Die Signaländerungen sind aber nicht zwangsläufig symmetrisch (Collie et al. 2001). Young und seine Kollegen stellten in einer Studie von 2005 fest, dass 68% ihrer Patienten sowohl einen Befall des Kortex als auch der Basalganglien aufwiesen. Bei 24% der untersuchten CJK-Patienten war ausschließlich der Kortex befallen und nur bei 5% wurden Hyperintensitäten festgestellt, die sich lediglich auf die Basalganglien beschränkten. Tschampa und Kollegen differenzierten 2005 die kortikalen Befunde und stellten fest, dass bei den meisten der von ihnen untersuchten CJK-Patienten der Inselkortex, der Gyrus cinguli und der superiore frontale Kortex befallen waren (Tschampa et al. 2005). Meissner veröffentlichte mit weiteren Forschern 2009, dass die verschiedenen Subtypen der sCJK unterschiedliche MR-Läsionsprofile aufweisen (Meissner et al. 2009).

1.2.3. Diffusionswichtung und scheinbarer Diffusionskoeffizient

Die Diffusions-gewichtete Magnetresonanztomographie beruht auf der stochastischen Eigenbewegung der Wasserstoffmoleküle. Unterschiede in der Translationsbewegung bestimmen den Kontrast in Diffusions-gewichteten Bildern. Für die Messung der Diffusion werden gewöhnlich ein SE zur DW und eine EPI-Sequenz zur Detektion miteinander kombiniert. Um dem SE Empfindlichkeit gegenüber Diffusion zu verleihen, wird ein spezielles Gradientenimpuls-Paar geschaltet (Stejskal und Tanner 1965).

Hierbei führt der erste Gradientenpuls, abhängig von seiner Stärke und Dauer, zu einer entsprechenden Dephasierung der Quermagnetisierung im Voxel (dreidimensionales Volumenelement). Nach einem Inversionsimpuls erfahren die Kernspins einen zweiten, gleichstarken Gradientenpuls und somit die dieselbe Phasenverschiebung. Ortsfeste Kernspins werden refokussiert und das MR-Signal wird ausgelesen. Moleküle, die während der Schaltung der „Diffusionsgradienten“ ihre Position in Richtung des Gradienten geändert haben, erfahren eine unterschiedlich starke Phasenverschiebung, und somit eine sog. Dephasierung. Das Summensignal zeigt einen diffusionsabhängigen Signalverlust, die sog. Diffusionswichtung (Huisman 2003, Hagmann et al. 2006). Dabei gilt, je höher die Beweglichkeit der freien Protonen ist, desto stärker ist der Signalabfall. Zusätzlich wird der Signalabfall durch die Stärke und Dauer der Diffusionsgradienten bestimmt.

Der relative Signalabfall lässt nach einer Umstellung der Formel von Stejskal und Tanner wie folgt darstellen (Stejskal und Tanner 1965):

$$\frac{S}{S_0} = e^{-bD} \quad (\text{Formel 1})$$

Dabei gibt der D-Wert den Diffusionskoeffizienten an. Er stellt ein Maß für die Stärke der Diffusionsbewegung in Richtung des Gradientenpulses dar. Dieser ist proportional zum quadratischen Wert der mittleren räumlichen Verschiebung pro Zeiteinheit und wird in mm^2/s angegeben. S_0 gibt die Signalintensität ohne Diffusionswichtung an und S die aktuelle Intensität mit eingeschaltetem Gradientenfeld. Wasser hat bei 37°C ein D von ungefähr $3 \mu\text{m}^2/\text{ms}$. Weiterhin bestimmt der b-Wert die Empfindlichkeit einer Sequenz für Diffusion. Der b-Wert setzt sich aus der Amplitude der Gradienten (G), dessen Pulsdauer (δ), der Zeit zwischen den zwei Gradientenpulsen (Δ) sowie dem gyromagnetischen Verhältnis (γ) zusammen (Stejskal und Tanner 1965, Bammer 2003):

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta + \frac{\delta}{3} \right) \quad (\text{Formel 2})$$

Um die Diffusionsbewegung in der DW-Bildgebung zu quantifizieren, werden aus den Signalintensitäten eines Voxels der sogenannte Diffusionskoeffizient berechnet, welcher die durchschnittliche Ortsänderung wiedergibt. In biologischen Geweben spricht man jedoch von einem „scheinbaren Diffusionskoeffizienten“ (apparent

diffusion coefficient, ADC). Anders als in reinem Wasser wird die Diffusion in Geweben durch deren Mikrostruktur aus Zellen, Membranen, Makromolekülen oder Organellen behindert. Der apparente Diffusionskoeffizient repräsentiert einen Mix aus der Diffusion im intra- und extrazellulären Raum und zeigt oft eine Richtungsabhängigkeit (Anisotropie).

Zur Bestimmung des ADC werden mindestens zwei Akquisitionen mit unterschiedlicher Sensitivität für Diffusion bzw. unterschiedlichen b-Werten benötigt (Hagman et al. 2006) (siehe Abbildung 2).

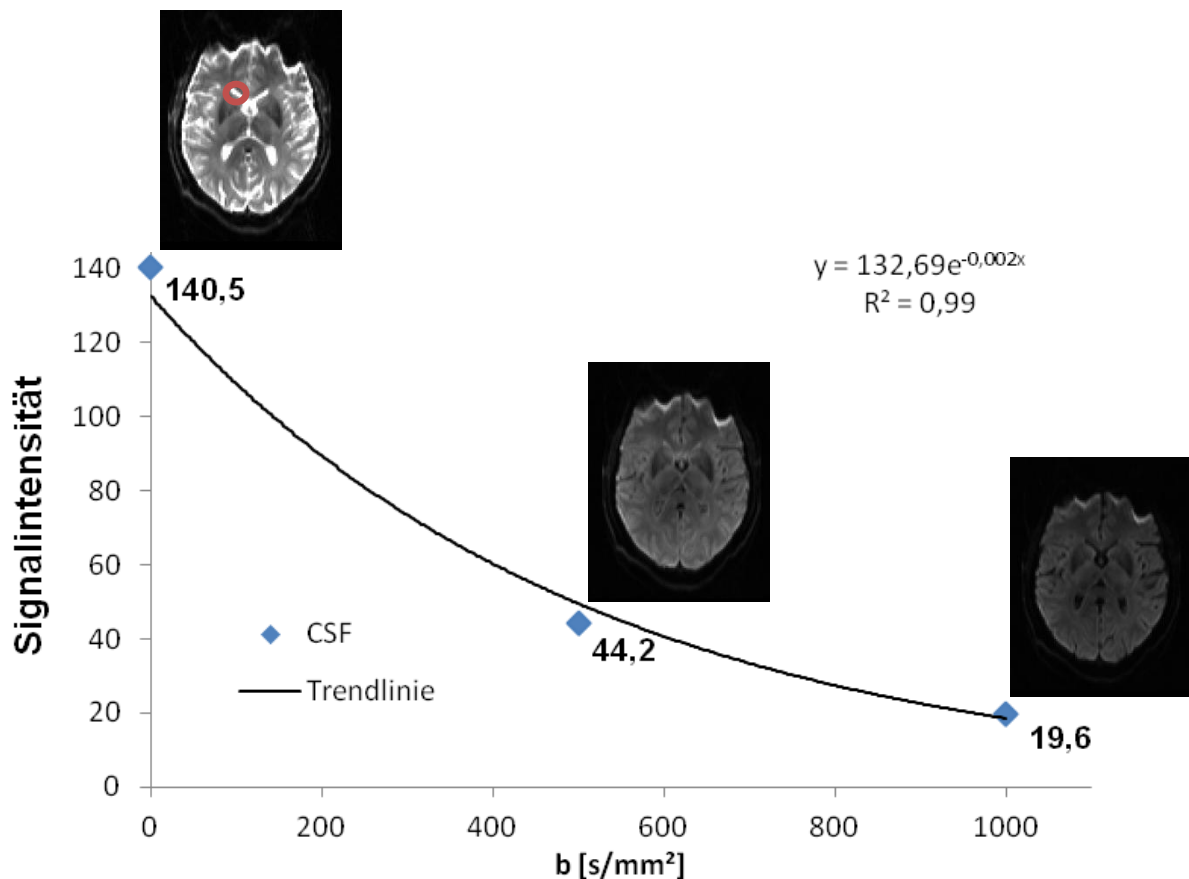


Abbildung 2: Graphische Darstellung des Signalabfalls bei Diffusions-gewichteten EPI-Sequenzen abhängig vom b-Wert

Schematisch eingezeichnete ROI im rechten Seitenventrikel bei $b=0$ s/mm². Die Signalintensitäten (in variablen Einheiten) entsprechen jeweils den Mittelwerten für Liquor aus den ROI-Analysen aus den rechten Seitenventrikeln für b-Werte von 0 s/mm², 500 s/mm² und 1000 s/mm². Auf die Verzerrungen frontal auf den DW- Aufnahmen wird im Kapitel 3.1 eingegangen (*cerebrospinal fluid*, CSF).

Wie man in der Abbildung 2 erkennt, nimmt das Diffusions-gewichtete Signal mit höherem b-Wert ab. Im Liquor nimmt das Signal stärker ab als in der weißen und

grauen Substanz. Die höhere Diffusivität des Wassers führt zu einer inhärent stärkeren DW in den Liquorräumen.

Auf Diffusions-gewichteten Bildern lässt sich, je niedriger der b-Wert gewählt wird, ein Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz erkennen. Dies liegt an dem überlagerten T2-Kontrast in der DW-Bildgebung, wie er ohne Diffusionswichtung beobachtet wird. Mit höher werdendem b-Wert nimmt der T2-Kontrast ab. Dennoch können auch bei hohen b-Werten ($> 1000 \text{ s/mm}^2$) Hyperintensitäten auf DW-Bildern auf einem durchdringenden T2-Kontrast beruhen und als verringerte Diffusion fehlinterpretiert werden (Heiland und Sartor 1999). Dieses Phänomen wird als „T2-Durchscheineffekt“ (T2 *shine-through effect*) bezeichnet.

1.2.3.1. Karten der Mittleren Diffusivität

Bilder, deren Pixel physikalische Eigenschaften darstellen, welche aus herkömmlichen MR-Bildern errechnet wurden, werden als „Parameterkarten“ bezeichnet. In diesem Zusammenhang spricht man bei Bildern, deren Pixel die ADC-Werte wiedergeben, von ADC-Karten. Da die ADC-Werte von grauer und weißer Substanz ähnlich sind, lassen ADC-Karten kaum eine Unterscheidung zwischen diesen beiden Substanzen zu (Thierry und Huisman 2003). Dieses liegt daran, dass die errechneten ADC-Karten, anders als die DW-Bilder, keinen T2-Kontrast aufweisen.

ADC-Karten zeigen im Vergleich zu DW-Bildern ein umgekehrtes Kontrastverhalten. Hypointensitäten auf ADC-Karten, welche auf eine eingeschränkte Diffusion hindeuten, stellen sich hyperintens auf DW-Bildern dar, und umgekehrt.

Der apparente Diffusionskoeffizient kann mit Hilfe des Diffusionsgradienten für jede Raumrichtung gesondert bestimmt werden. In dieser Arbeit wurden sogenannte Mittlere Diffusivität- (*mean diffusivity*, MD) Karten (siehe Abbildung 3) benutzt, deren Pixel die mittlere Diffusivität – also eine Mittelung aus drei ADC-Karten der orthogonalen Richtungen – darstellten (Thierry und Huisman 2003). Die MD berechnet sich wie folgt:

$$MD = \frac{1}{3}(ADC_x + ADC_y + ADC_z) \quad (\text{Formel 3})$$

(modifiziert nach Mittal et al. 2002)

In der Literatur wird oft ADC für MD verwendet, dies ist aber nicht unbedingt eindeutig und kann zu Missverständnissen führen.

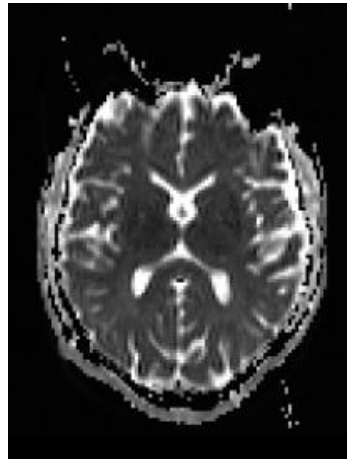


Abbildung 3: MD-Karte, berechnet aus den drei Diffusions-gewichteten Aufnahmen aus der Abbildung 2

1.2.4. Magnetisierungstransfer- (MT-) Kontrast

Der Magnetisierungstransfer-Kontrast in der MR-Bildgebung wurde zuerst von Wolff und Balaban beschrieben (Wolff und Balaban 1989). Der Magnetisierungstransfer basiert auf der selektiven Sättigung der Längsmagnetisierung der an Makromolekülen gebundenen Protonen und dem anschließenden Transfer dieser Magnetisierung durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen und direkten chemischen Austausch auf die umliegenden frei beweglichen Protonen. Die resultierende Sättigung der Längsmagnetisierung der freien Protonen wird dann als Abnahme des MR-Signals beobachtet. Aufgrund dieser Wechselwirkung können Informationen über den makromolekularen Gehalt des Gewebes (insbesondere der Myelinisierung) gewonnen werden.

Erzeugt wird dieser Kontrast in den MR-Bildgebungssequenzen typischerweise durch zusätzliche periodisch eingestrahelte HF-Pulse (sog. „MT-Pulse“). Zur Messung der Stärke des MT-Effektes wird meist die sogenannte MT-Ratio (MTR) verwendet. Hierbei handelt es sich um die prozentuale Abnahme des Steady-State-Signals (Douset et al. 1992). Hierzu wird die prozentuale Verringerung der Signalintensitäten bzw. der Magnetisierung vor und nach Applikation des MT-Pulses berechnet. Grundsätzlich wird die MTR von folgenden Faktoren beeinflusst, und daher gelegentlich als "semi-quantitativer" Parameter bezeichnet:

- a) der verwendeten Pulssequenz
- b) dem verwendeten MT-Puls
- c) der lokalen T1-Relaxationszeit
- d) dem lokalen Flipwinkel (Helms et al. 2010)

Die üblichen Werte der MTR-Karten liegen im Bereich von 20% bis 60%.

1.2.4.1. Karten der MT-Sättigung

In dieser Studie wurde mit der „MT-Sättigung“ (δ_{MT}) ein neues physikalisches Konzept zur Beschreibung des MT-Kontrastes in MR-Pulssequenzen verwendet. Die MT-Sättigung beschreibt die periodisch durch einen MT-Puls hervorgerufene prozentuale Reduktion der Längsmagnetisierung der freien Protonen. Das theoretische Maximum der MT-Sättigung unter idealisierten Bedingungen (keine direkte Anregung der freien Protonen, komplette Sättigung der gebundenen Protonen, Erreichen eines Gleichgewichts) entspricht dem Anteil der gebundenen Protonen, F_B , an der Gesamtmagnetisierung. Bei Vermeidung einer direkten Sättigung (> 2 kHz off-resonance) ist die MT-Sättigung annähernd proportional zu F_B (Helms und Piringer 2005), hängt jedoch weiterhin von der Frequenz und der Energie des MT-Pulses ab (Helms et al. 2008b). Die typischen Werte der MT-Sättigung liegen im Gegensatz zu den MTR-Werten im Bereich von nur einigen Prozent.

Zur Berechnung der MT-Sättigung wird eine Näherung der FLASH-Signalgleichung für kurze TR und kleine Flipwinkel verwendet (Helms et al. 2008a). Es werden drei 3D-FLASH-Volumen-Datensätze mit unterschiedlicher Wichtung T1-w, PD-w und MT-w benötigt. Die 3D-FLASH-Bildgebung bietet neben einer hohen isotropen Bildauflösung den Vorteil, dass sich bei der Berechnung von δ_{MT} sowohl die räumliche Änderung der Flipwinkel als auch die Inhomogenität der Empfangssensitivität in den drei Datensätzen gegeneinander aufheben. Als Ergebnis erhält man räumlich homogene MT-Sättigungs-Karten, die einen hohen Kontrast zwischen weißer Substanz, grauer Substanz und dem Liquor aufweisen.

Die semi-quantitativen MT-Sättigungs-Karten weisen einen ähnlichen Kontrast wie T1-w Bilder auf, bieten aber gegenüber konventionellen Bildern beträchtliche Vorteile:

- reproduzierbare Werte unabhängig vom lokalen Flipwinkel und der lokalen Spulensensitivität
- hoher Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz
- hoher Kontrast innerhalb der grauen Substanz, wie beispielsweise im Thalamus (Gringel et al. 2009)
- der Grauwertkontrast kann durch Falschfarben-Darstellung weiter verstärkt werden

- Unabhängigkeit von T1 und damit von Eisenablagerungen in Kernen der tiefen grauen Substanz (Helms et al. 2009)
- Unabhängigkeit von der Feldstärke der MR-Tomographen (Helms, private Mitteilung)
- weitgehende Unabhängigkeit von Temperaturänderungen, insbesondere bei postmortalen Untersuchungen

1.3. Zielsetzung der Arbeit

Es wird von der Hypothese ausgegangen, dass die MT-Sättigung den durch die zytischen Veränderungen verringerten Gehalt an Makromolekülen mit hoher Sensitivität widerspiegelt.

Die primäre Zielsetzung dieser retrograden Pilotstudie bestand darin, die MT-Sättigungs-Karten auf ihr Potential hin zu untersuchen, Gewebeveränderungen in einem Teil der Basalganglien bei an sCJK erkrankten Patienten anzuzeigen, bzw. physikalisch quantifizieren zu können. Hierzu wurden die MT-Werte bei sCJK-Patienten mit denen von gesunden Kontrollpersonen verglichen.

Als sekundäre Zielsetzung sollte untersucht werden, ob eventuelle Veränderungen in der Intensität auf den MT-Karten mit Änderungen in der etablierten Diffusions-Bildgebung korrelieren und ob ein Zusammenhang der unterschiedlichen Parameter Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden mikrostrukturellen Gewebeveränderungen zulässt.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten und Kontrollkohorten

In dieser Arbeit wurde retrospektiv das Bildmaterial von Patienten verwendet, die vom Nationalen Referenzzentrum für die Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) für epidemiologische Studien erfasst worden waren. Die Bilddaten wurden im Rahmen einer diagnostischen MRT Untersuchung durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der UMG nach individueller Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten oder Betreuers erhoben. Die Studien wurden von der Ethikkommission der UMG genehmigt. Sämtliche Patientendaten wurden pseudonymisiert und geblendet ausgewertet.

Von fünf Patienten mit wahrscheinlicher sCJK-Diagnose lagen geeignete MRT-Daten vor, (vier weiblich, einer männlich; Durchschnittsalter $61,6 \pm 9,9$ Jahre, Spannweite 47 – 71 Jahre). Bei zwei Patienten wurde die klinische Diagnose histopathologisch (definitive sCJK) durch das Institut für Neuropathologie (PD Dr. W. J. Schulz-Schaeffer) abgesichert.

Als gesunde Kontrollen dienten neurologisch unauffällige Personen, die im Rahmen einer anderen Studie an der Serviceeinheit „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ (Dr. N. K. Focke) untersucht worden waren.

Die altersangepasste Kontrollgruppe für die MT-Untersuchungen umfasste zehn Personen (fünf weiblich, fünf männlich; Durchschnittsalter $63,6 \pm 13$ Jahre, Spannweite 46 – 81 Jahre). Zusätzlich wurden Daten von sechs weiteren Probanden aus der Studie verwendet (drei weiblich, drei männlich, Durchschnittsalter 41 ± 13 Jahre, Spannweite 24 – 53 Jahre), bei denen MD-Karten mittels des klinisch-diagnostischen Verfahrens erhoben worden waren.

2.2. Datenakquisition

Die MRT-Untersuchungen wurden in Ganzkörper-Tomographen bei einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla (Magnetom Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung von Mehrkanal-Kopfspulen durchgeführt. Für die Probandenuntersuchungen wurde durchgängig eine 8-Kanal-Kopfspule der Firma Invivo (Gainesville, Florida, USA) verwendet.

Das Einschlusskriterium für die Patienten war, dass neben T1-gewichteten 3D-FLASH-Bildern zusätzlich MT- und PD-gewichtete FLASH-Bilder für die Erstellung der MT-Sättigungs-Karten vorlagen (siehe Tabelle 5) (Helms et al. 2008b). Bei der Auswahl wurde auch darauf geachtet, dass anatomische T1-gewichtete (3D MP-RAGE) Datensätze als anatomische Referenz vorlagen. Weiterhin von Interesse waren die aus den DW-Bildern berechneten MD-Karten bei allen sCJK-Patienten. In der altersangepassten Kontrollkohorte wurden die MD-Karten jedoch mit einer moderneren DW-Sequenz erhoben (Focke et al. 2011), so dass für die MT-MD Korrelation eine andere Kontrollgruppe herangezogen werden musste.

Wichtung	T1-w	T1-w	PD-w	MT-w	Diffusion
Sequenz	MP-RAGE	FLASH			EPI
TE (ms)	2,1	4,92			91
TR (ms)	2250	11	11	25	9000
TI (ms)	900	-			-
Flipwinkel (°)	9	15	5	5	90/ 180
FOV (mm ²)	256	240			230
Matrix (Voxel)	256	192			96
Voxelgröße (mm)	1 x 1 x 1	1,25 x 1,25 x 1,25			1,8 x 1,8 x 5 +1,5
Orientierung	sagittal	sagittal			transversal
Schichtzahl	160-192	120-144			19

Tabelle 5: Sequenzparameter

Zur Erzeugung der MT-Wichtung wurde ein gaußförmiger HF-Impuls von 12 ms Dauer mit einem Flipwinkel von 540° und einem Frequenzoffset von 2,2 kHz eingesetzt (Helms et al. 2008b).

Bei DW-Sequenzen wurden *single-shot*-EPI Bilder mit drei b-Werten (0, 500 und 1000 s/mm²) gemessen. Die entsprechenden MD-Karten wurden direkt vom MR-

Tomographien berechnet und im *Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)*-Format archiviert.

2.2.1. Nachbearbeitung der MRT-Schnittbilder

Zunächst wurden die archivierten DICOM-Schicht-Bilder unter Verwendung des Programms MRlcro zu *dreidimensionalen (3D)* Volumendaten im Analyze-Format unter Beibehaltung der radiologischen RL-Konvention (Abbildung 4). zusammengefügt. Bei dieser Betrachtungs-Software (sog. *viewer*) handelt es sich um eine lizenzfreie Software (<http://www.cabiatl.com/micro/micro/micro.html>). MRlcro wurde auch zur Definition von Interessensbereichen, den sogenannten *regions of interest (ROI)*, verwendet. In dieser Arbeit werden die Termini „Z-Schicht“, „Transversalebene“ und „axiale Ebene“ sowie „Y-Schicht“, „Frontalebene“ und „koronare Ebene“ und des Weiteren „X-Schicht“ und „sagittale Ebene“ synonym verwendet (Schmidt 2010, siehe Abbildung 4).

Zur weiteren Bearbeitung der Datensätze wurden die Funktionen der *Functional Magnetic Resonance Imaging of Brain (FMRIB) Software Library (FSL) 4.1* (University of Oxford, UK <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) benutzt.

Eine Funktion beinhaltete das *Brain Extraction Tool (BET)*. Dieses Hilfsprogramm ermöglichte es, das Hirngewebe inklusive der Liquorräume aus dem Neuro- und Viscerocranium zu segmentieren.

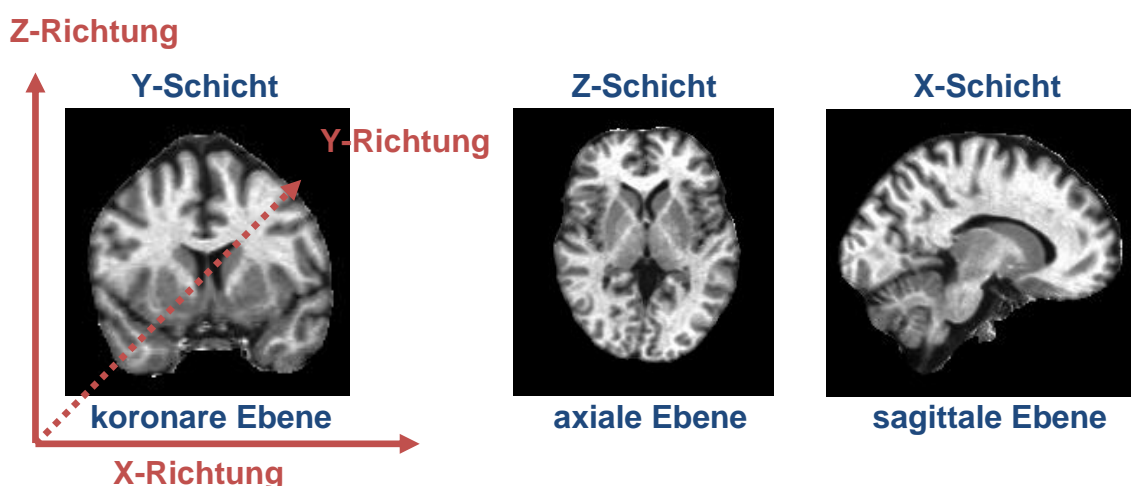


Abbildung 4: Lage und Richtungsbezeichnungen am Gehirn

(Achsenkonvention: rechts=-x, links=+x, posterior=-y, anterior=+y, inferior=-z, superior=+z)

2.2.2. Koregistrierung von T1-w-Bildern und Erstellung von MT-Karten

Zur besseren interindividuellen Vergleichbarkeit und um die anschließende ROI-Positionierung zu vereinheitlichen, wurden die T1-w anatomischen Datensätze (3D MP-RAGE) auf die interkommisurale Linie eingewinkelt. Dazu wurde das Bildvolumen unter Zuhilfenahme des *FSL Linear Registration Tool (FLIRT)* in räumliche Übereinstimmung mit einem Referenzbild, in diesem Fall mit dem Template des Montreal Neurological Institute, gebracht. Für diesen Vorgang wurde eine starre Koregistrierung durchgeführt, bei der die Aufnahmen durch Rotation und Translation an das Referenzbild angepasst werden.

Nachfolgend wurden die Magnetisierungstransfer-Karten aus den MT-FLASH, PD-FLASH und T1-FLASH berechnet (Helms et al. 2008b), auf die ausgerichteten T1-w anatomischen Datensätze koregistriert und auf eine Auflösung von 1 x 1 x 1 mm interpoliert.

2.2.3. Koregistrierung von MT- auf MD-Karten

Ziel dieser Koregistrierung sollte es sein, eine möglichst genaue Überlagerung der Parameterkarten für die anschließende ROI-Analyse zu erreichen.

Die Koregistrierung wurde durch die Tatsache erschwert, dass die MD-Karten im Vergleich zu den MT-Karten eine schlechtere und dazu anisotrope Auflösung aufwiesen. Aufgrund der großen Schichtdicke des MD-Bildmaterials werden kleine und schräg zur Schicht verlaufende Strukturen nicht ausreichend scharf und nicht hinreichend kontrastiert dargestellt. Auch nach Registrierung auf ein hochaufgelöstes Bild, wie es das MT-Bildmaterial bietet, wären die Signale aufgrund der Interpolation zwischen zwei Schichten nicht mehr ausreichend lokalisierbar. Für den Vergleich wurden daher die höher aufgelösten MT-Karten auf die MD-Karten registriert, um den Partialvolumeneffekt nachzubilden.

Es erfolgte ein *Upsampling* der MD-Karten von einer Auflösung von 1,8 x 1,8 x 6,5 mm auf 0,9 x 0,9 x 1,08 mm, d.h. die Voxel der MD-Karten wurden in allen drei Raumrichtungen in „Subvoxel“ aufgeteilt. Hierzu wurden die Voxelgröße in X- und Y-Richtung jeweils durch den Faktor zwei und die Voxelgröße in Z-Richtung durch den Faktor sechs geteilt. Nachfolgend wurden die MD-Karten zuerst in X-Richtung in ihre einzelnen Schichten aufgesplittet. Jede der aufgesplitteten X-Schichten wurde im nächsten Schritt dupliziert und anschließend wieder zu einem größengetreuen Bild zusammengefügt. Dieser Ablauf wurde in Y-Richtung wiederholt. Die Z-Schichten

wurden ebenfalls aufgesplittet, um anschließend aber versechsfacht und zusammengefügt zu werden.

Im nächsten Schritt erfolgte die Koregistrierung der MT-Karten auf die *up-gesampelten* MD-Karten. Hierzu musste zunächst ein Störfaktor berücksichtigt werden: Auf den MD-Karten kommen sogenannte Suszeptibilitätsartefakte vor (siehe Abb.5). Diese machen sich durch Verformungen/ Verzerrungen in Y-Richtung (Phasenkodierrichtung) bemerkbar. Dieser Umstand erschwert eine Koregistrierung der ortstreuen MT-Karten auf lokal verzeichneten, als Vorlage dienenden MD-Karten. Um die Koregistrierung in den okzipitalen, zentralen und tiefen Hirnregionen zu optimieren, erfolgte eine Beschneidung der Hirnvolumina frontal.

Anschließend wurde eine affine – empirisch ermittelte – Koregistrierung der MT-Karten auf die MD-Karten durchgeführt (siehe Abbildung 5). Diese affine Registrierung erweitert die rigide Registrierung um die Scherungen und Skalierungen.

Eine Überprüfung der Koregistrierung wurde optisch mit Hilfe der Overlay-Funktion von FSLView (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslview/>) durchgeführt. Dieses Bildbetrachtungsprogramm wurde ebenfalls zur Erstellung der Falschfarbendarstellung der MT-Karten verwendet. Weiterhin wurden mit FSLView Histogramme der Parameter-Karten erstellt.

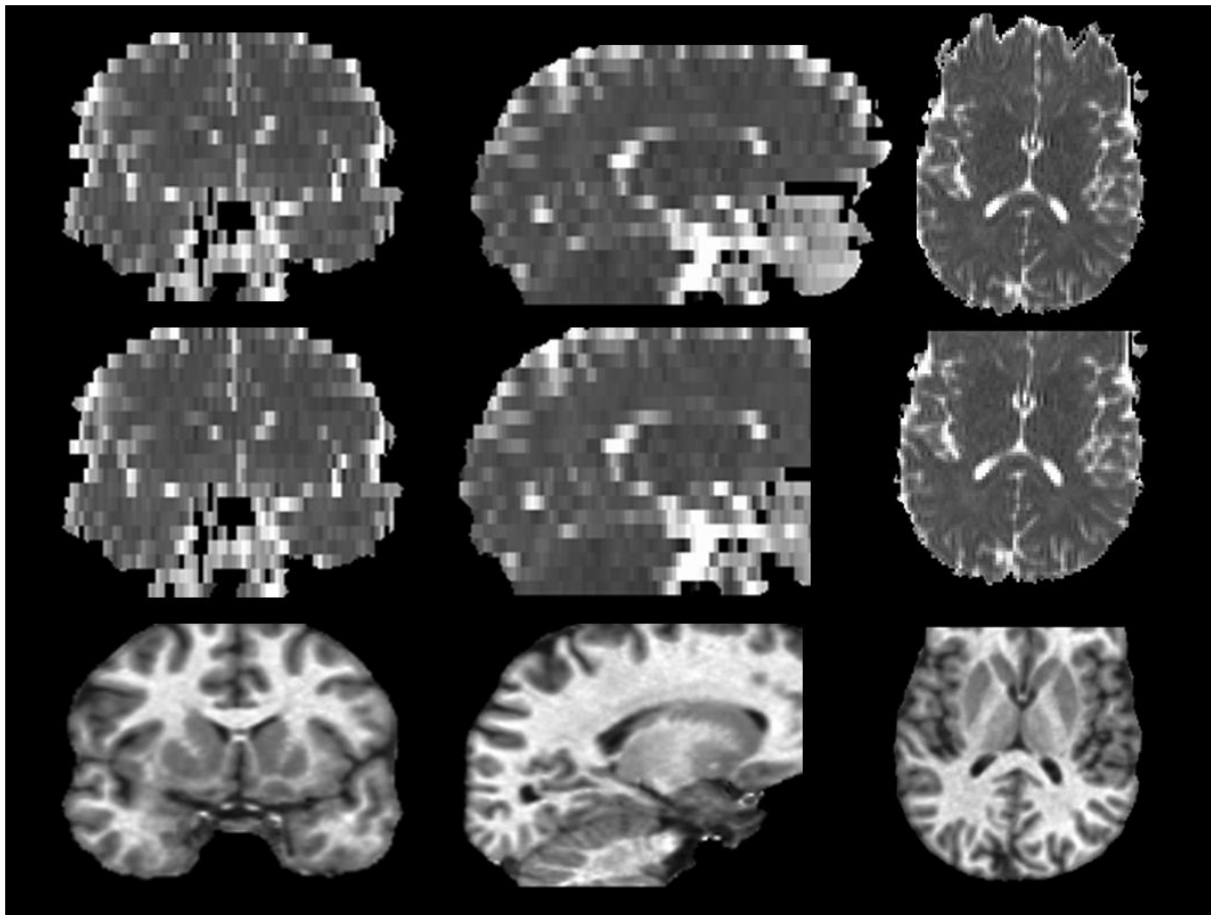


Abbildung 5: Synopsis: Koregistrierung MT auf MD

Obere Reihe: MD-Karten mit frontalen Verzerrungen in koronarer, sagittaler und axialer Ansicht. Mittlere Reihe: *upgesampelte* MD-Karten frontal geschnitten. Untere Reihe: MT-Karten auf geschnittene MD-Karten koregistriert.

2.3. ROI-Analyse

Zur Erstellung einer ROI wurde in der zu untersuchenden Struktur manuell ein Ziel- bzw. Mittelpunkt festgelegt. Das Programm erstellte anschließend um diesen Mittelpunkt ein Volumen unter Verwendung vorgegebener Parameter. Anschließend konnte die mittlere Signalintensität aus dem umschriebenen Volumen abgelesen werden.

Für das Abgrenzen einer dreidimensionalen ROI konnten bei MRicro folgende drei Parameter verstellt werden (siehe Tabelle 6):

1. <i>difference from origin</i> (DFO):	maximaler prozentualer Intensitätsunterschied der eingeschlossenen Pixel zum Zielpunkt
2. <i>difference at edge</i> (DFA):	prozentualer Intensitätsunterschied benachbarter Pixel, der zum Ausschluss des lateralen Pixels führt
3. Radius (mm):	maximaler räumlicher Abstand der Pixel vom Zielpunkt

Tabelle 6: Einstellmöglichkeit für die ROI

2.3.1. ROI-Platzierung zur Analyse der MT-Karten

Insgesamt wurden vier anatomische Regionen jeweils bilateral analysiert. Von Interesse waren zum einen der Kopf des Ncl. caudatus und der anteriore Bereich des Putamen. Diese Strukturen zeigen gewöhnlich bei sCJK-Patienten in der MR-Bildgebung Signalveränderungen (siehe Kapitel 1.2.2.).

Als dritte Zielstruktur wurde das Pulvinar des Thalamus untersucht. Es ist aufgrund seiner anatomischen Lage relativ verlässlich auffindbar. Das Pulvinar fällt vor allem bei der vCJK als *pulvinar sign* in der MR-Bildgebung auf.

Die Amygdala, eine ZNS-Struktur, für die in der sCJK keine MR-Veränderungen beschrieben sind, diente jeweils als Kontrollregion.

Bei der Wahl des Zielpunktes wurden die koronaren, sagittalen und axialen Schichten gleichzeitig betrachtet. Zur genauen Lokalisation der gesuchten Strukturen wurde ein anatomischer Atlas herangezogen (Mai et al. 2007). Für jede Struktur wurden einheitliche ROI-Parameter bei den verschiedenen Untersuchungsgruppen gewählt.

Für den Nucleus caudatus stellte sich folgende Kombination im Vergleich zum eingestellten Standard als günstig heraus:

- 1) DFO: 30 %
- 2) DAE: 30 %
- 3) Radius: 4 mm (entspricht ca. 250 interpolierten Pixeln)

Für die ROI-Platzierung wurde zunächst eine günstige Z-Schicht ausgewählt. Hierzu wurde auf den sagittalen Bildern das Genu corporis callosi aufgesucht. Der Zielpunkt wurde geringfügig unterhalb dieser Leitstruktur mittig auf den axialen Bildern im Kopf des Ncl. caudatus platziert. Bei der Platzierung wurde darauf geachtet, dass weder angrenzende Strukturen wie das Ventrikelsystem oder die Capsula interna

noch innerhalb der Struktur verlaufende Gefäße eingeschlossen waren (siehe Abbildung 6.1).

Für die Positionierung der ROI im Putamen wurde dieselbe axiale Ebene beibehalten. Die ROI wurde dann auf den axialen Bildern möglichst weit rostral innerhalb der Struktur und fern von der umliegenden weißen Substanz positioniert. Aufgrund des häufigen Auftretens von Gefäßen innerhalb dieser Region der Basalganglien wurden die ROI-Parameter auf 20-20-4 modifiziert (siehe Abbildung 6.2).

Für das Auffinden des Pulvinar dienten die Habenulae als markante Leitstrukturen. In der axialen Ebene, in der die Habenulae eindeutig sichtbar waren, wurde die ROI mit den bekannten Parametern 30-30-4 so platziert, dass sie auf den koronaren Bildern medial und auf den sagittalen Ansichten dorsal im Thalamus zu liegen kam. Dabei wurde darauf geachtet, dass das anliegende Ventrikelsystem nicht im ROI-Volumen enthalten war (siehe Abbildung 6.3).

Die ROI in der Amygdala wurde ebenfalls mit den bekannten Parametern 30-30-4 bestimmt. Hierzu wurde auf den sagittalen Bildern von lateral kommend zunächst einmal der Hippocampus aufgesucht. Anschließend wurde rostral des Hippocampus der Zielpunkt in der sagittalen Ebene mittig innerhalb der Zielstruktur platziert. Auf diese Weise kam die ROI auf den koronaren und axialen Bildern lateral innerhalb der Amygdala zu liegen (siehe Abbildung 6.4).

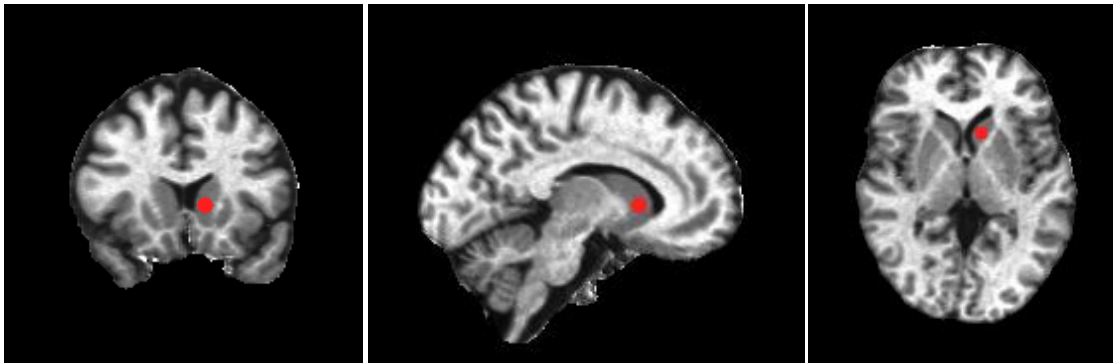


Abbildung 6.1: ROI-Platzierung im Kopf des Ncl. caudatus links
von links nach rechts: koronare, sagittale und axiale Ansicht

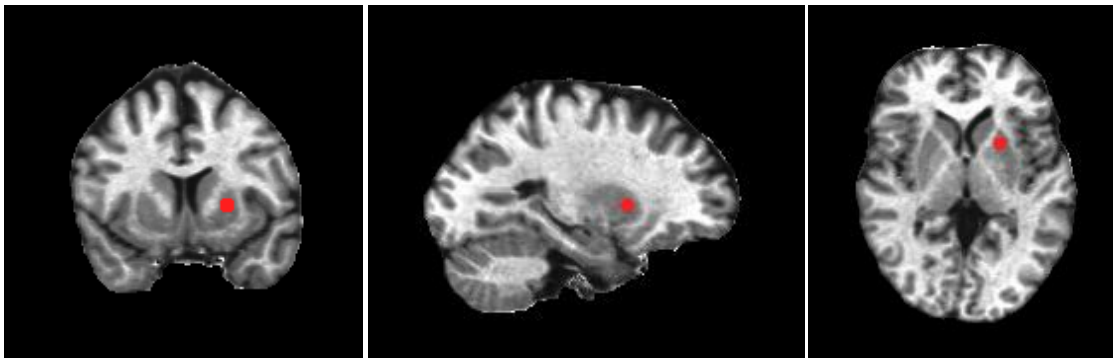


Abbildung 6.2: ROI-Platzierung im Putamen links

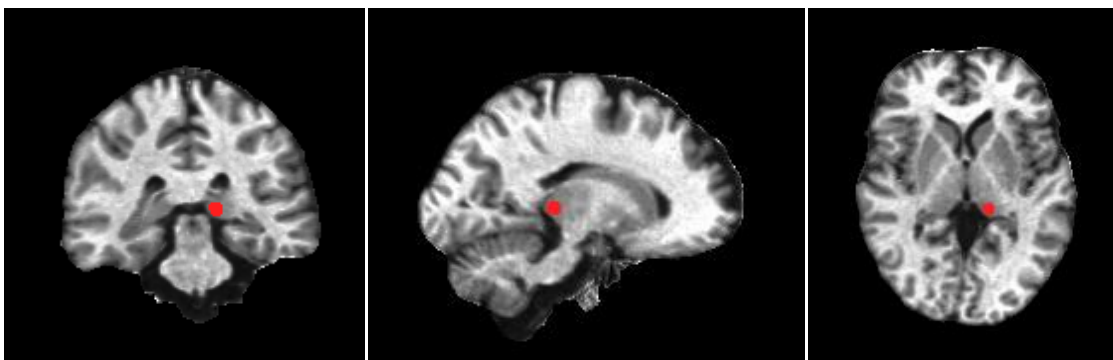


Abbildung 6.3: ROI-Platzierung im Pulvinar links

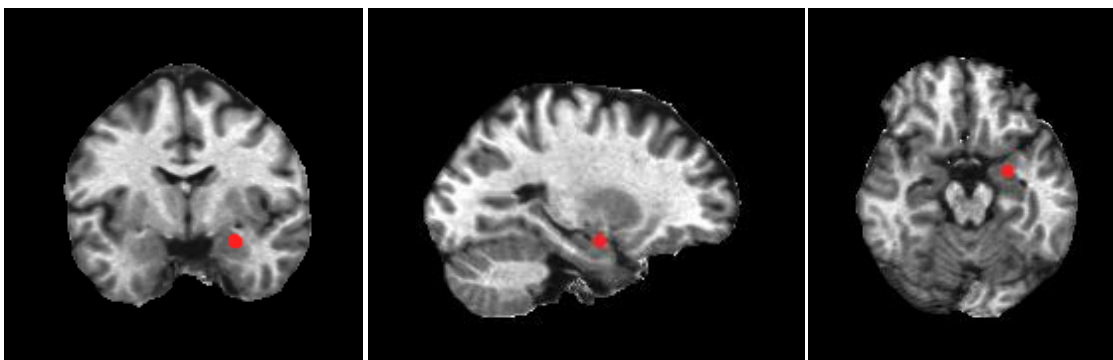


Abbildung 6.4: ROI-Platzierung in der Amygdala links

2.3.2. ROI-Platzierung zur Analyse der MD- und MT-Karten

Nach der Koregistrierung der MT-Karten auf die MD-Karten wurden die ROIs innerhalb der ehemaligen großen Schichtdicke in Z-Richtung auf den *upgesampelten* MD-Karten in Nucleus caudatus, Putamen und Pulvinar festgelegt.

Zwar konnte durch das Beschneiden und das *Upsampling* die Koregistrierung optimiert werden, aufgrund der Verzeichnung mussten die ROI jedoch auf den MT-Karten manuell geringfügig nachkorrigiert werden.

Die Amygdala konnte aufgrund der starken Verzeichnung und inhärenten niedrigen Auflösung der MD-Karten nicht ausreichend gut lokalisiert werden, so dass keine zuverlässigen Informationen über die Diffusion in der Amygdala gewonnen werden konnten.

2.4. Statistische Auswertung und graphische Darstellung

Die Intensitäts-Mittelwerte aller erstellten ROIs wurden zur Auswertung in eine Microsoft-Excel-Tabelle eingetragen. Zur Überprüfung einer eventuellen Lateralisierung wurde ein Vergleich zwischen den entsprechenden linken und rechten Strukturen mittels eines gepaarten Student'schen t-Tests durchgeführt.

Da die zwei Messpunkte – die jeweiligen Seiten - pro Person nicht unabhängig voneinander sind, wurde zur Bestimmung der Freiheitsgeraden nicht die Anzahl der ROIs, sondern die Anzahl der Individuen, n , berücksichtigt. Hierzu wurden für die Bestimmung der Gruppenunterschiede zwischen den CJK-Patienten und den Kontrollen die Mittelwerte aus der rechten und linken ROI bestimmt. Für diese Mittelwerte wurden mittels eines Zweistichproben-t-Test für unabhängige Stichproben die p-Werte bestimmt. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Um zu überprüfen, ob der mittels Microsoft Excel ermittelte Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen den MT- und den MD-Werten signifikant von Null verschieden ist, wurde folgende Prüfgröße berechnet:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (\text{Formel 4})$$

Der Ausdruck ist mit $n - 2$ Freiheitsgeraden t-verteilt.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels KaleidaGraph 3.6 (Synergy Software, Reading, USA) in Form von Boxplots für die MT-Daten und Scatterplots für die Korrelation zwischen MT- und MD-Werten. Hierfür wurden die separaten Werte für die linken und rechten Strukturen verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Visuelle Bewertung des MR-Bildmaterials

Zur visuellen Bewertung wurden folgende MR-Bilder herangezogen: DW-Bilder mit einem b-Wert von 1000 s/mm², MD- und MT-Karten sowie T1-gewichtete MP-RAGE-Bilder. Abbildung 7 zeigt beispielhaft eine Gegenüberstellung des oben aufgelisteten MR-Bildmaterials bei einer an sCJK erkrankten Person im Vergleich zu einer gesunden Kontrollperson.

In der Bildanalyse der Kontrollperson zeigt sich, dass auf den MT-Karten ein sehr guter Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz vorliegt. Dabei sind die Basalganglien auf den MT-Karten gegenüber den T1-gewichteten MP-RAGE-Bildern stärker gegen das Marklager kontrastiert. Auch treten der weniger gut abgrenzbare Thalamus und der Globus Pallidus in der MT-Bildgebung deutlicher hervor. Von allen Kontrasten zeigen die MD-Karten die schlechteste Abgrenzbarkeit der Linsenkerne sowie der Thalami. Auch die DW-Bildgebung lässt bei der Kontrollperson praktisch kaum eine Abgrenzbarkeit zu. Zudem bietet die aufgeführte DW-Bildgebung eine schlechtere Auflösung, als die MT-Karten und die T1-gewichteten Bilder.

Im Vergleich zwischen der Kontrollperson und dem Patienten fällt auf, dass in den grauwertkodierten Bildern die DW die deutlichsten Veränderungen in den Signalintensitäten zeigt.

Im Vergleich zur Kontrollperson stellen sich sowohl der Kopf des Ncl. caudatus als auch das Putamen bei der erkrankten Person auf den DW-Bildern deutlich hyperintens dar. Dabei fällt auf, dass von frontal nach okzipital die Hyperintensität im Putamen abnimmt. Eine geringgradige Hyperintensität ist auch im linken Pulvinar des Thalamus erkennbar. Äquivalent zu den DW-Bildern sind Veränderungen in den oben genannten Strukturen bei der erkrankten Person als Hypointensitäten auf den MD-Karten zu finden, jedoch lassen sich diese schlechter erkennen.

Die hochaufgelösten MP-RAGE-Bilder und MT-Karten zeigen eine Erweiterung der inneren Liquorräume. Man kann auch mutmaßen, dass die äußeren Liquorräume im Bereich des Inselkortex geringgradig vergrößert sind und somit eine mögliche unspezifische Atrophie des Hirnparenchyms vorliegen könnte. In den grauwertkodierten MT-Karten und den T1-gewichteten Bildern lassen sich jedoch keine eindeutigen Veränderungen bezüglich der Signalintensitäten im Bereich der Basalganglien

zwischen den beiden Gehirnen erkennen. Anders verhält es sich jedoch mit einer Farbkodierung bei den MT-Karten (siehe nächstes Kapitel).

Als weiterer Aspekt in der Bildbeurteilung sollen technisch bedingte Bildstörungen (sog. Artefakte) betrachtet werden, die einen Vergleich erschweren können.

Auf der MT-Karte des Patienten fallen im Gegensatz zur Kontrolle im Bereich des Frontallappens minimale Signalüberlagerungen von grauer und weißer Substanz auf. Diese können durch Bewegungen des unter Myoklonien leidenden Patienten verursacht worden sein.

Es fällt auf, dass sowohl die T1-gewichteten MP-RAGE- als auch die DW-Bilder in den okzipitalen Bereichen heller erscheinen als in den frontalen. Die Ursache hierfür liegt in einer höheren Empfindlichkeit der Kopfspule. Diese Signalinhomogenitäten okzipital sind dagegen auf den MD- und MT-Karten eliminiert.

Weiterhin fallen auf den DW-Bildern Hyperintensitäten im frontalen Kortex auf. Zwar wurden pathologische Signalsteigerungen in der DW-Bildgebung frontal bei CJD-Patienten beschrieben (Young et al. 2005), da die Hyperintensitäten aber auch in den Kontrollen zu beobachten sind, sind sie wohl nicht auf histopathologische Veränderungen zurückzuführen, sondern eher auf technisch bedingte Artefakte, wie z.B. die Suszeptibilitätsverzerrungen der Gradienten. Diese führen hier zu größeren Voxeln und damit auch zu stärkeren Signalen. Eine weitere Ursache für falsch positive Signaländerungen auf DW-Bildern kann der im Kapitel 1.2.3. beschriebene T2 *shine-through effect* darstellen.

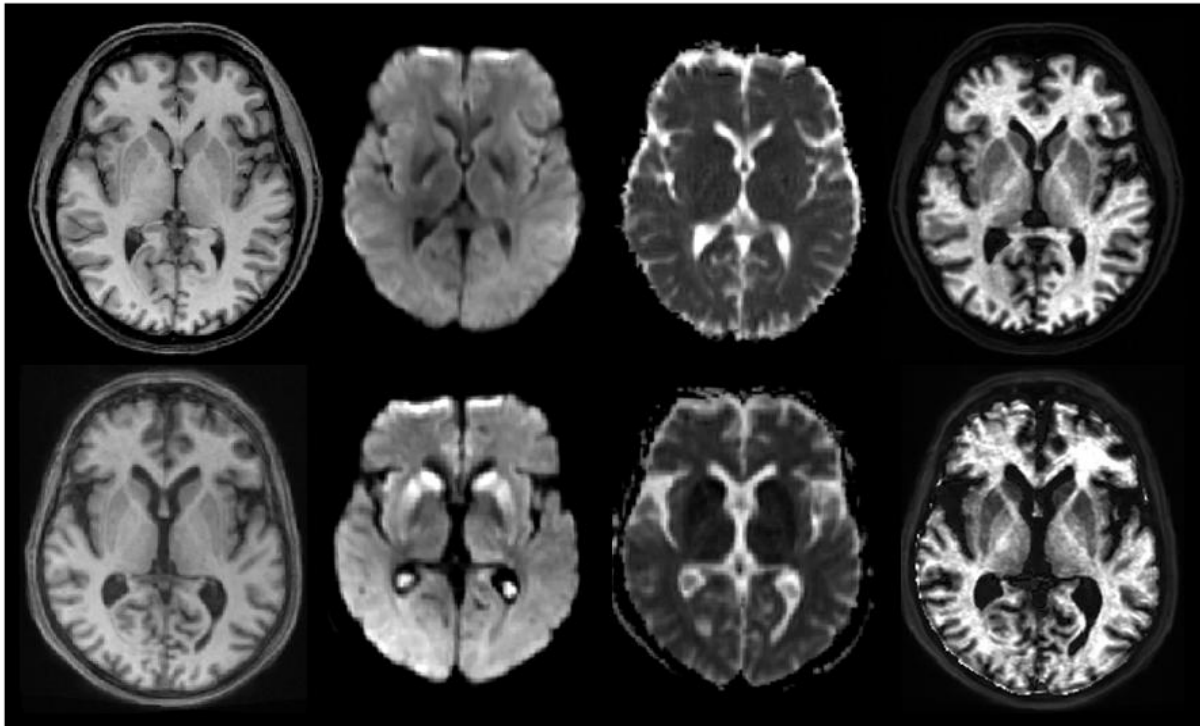


Abbildung 7: MRT-Aufnahmen einer gesunden und einer an sCJK erkrankten Person

Von links nach rechts: T1-gewichtet MP-RAGE, Diffusions-gewichtet (DW), Mittlere Diffusivität (MD), MT-Sättigung (MT)

Obere Reihe: Gehirn einer 49-jährigen neurologisch gesunden Kontrollperson. Untere Reihe zeigt MR-Aufnahmen einer 65-jährigen an sCJK erkrankten Person.

3.2. Falschfarben-Darstellung und Histogramme von MT-Karten: Vergleich sCJK vs. Kontrolle

Quantitative MR-Parameterkarten bieten die Möglichkeit, deren unterschiedlichen Parameter-Werten nicht nur Grauwerte, sondern auch Farben zuzuordnen (siehe Abbildung 8). Eine weitere Möglichkeit von Parameterkarten besteht darin, die Verteilung der Zahlenwerte mit Hilfe von Histogrammen zu visualisieren. Die im Histogramm aufgeführte Farbskala stellt die Zuordnung der MT-Werte zu den Farbtönen dar.

Das Histogramm einer MT-Karte einer gesunden Person zeigt eine trimodale Verteilung (siehe Abbildung 8). Der Modalwert um den Wert Null stellt die Häufigkeit von Liquor-Werten (*cerebrospinal fluid, CSF*) dar. Der nächste Modalwert um den Wert 1,3 wird durch die graue Substanz (*grey matter, GM*) repräsentiert. Dieser setzt sich beim Betrachten der Farbskala aus dunkelblauen, roten und grauen Werten

zusammen. Die dunkelblauen Bereiche auf den MT-Karten am Übergang vom Kortex zu den Liquorräumen spiegeln Partialvolumeneffekte wider.

Der dritte Modalwert um den Wert 2,9 repräsentiert die weiße Substanz (*white matter, WM*). Dieser wird auf der MT-Karte durch orangefarbene und gelbe Farben repräsentiert. Die orangefarbenen Areale deuten auch hier auf Partialvolumeneffekte in einer Übergangszone zwischen weißer und grauer Substanz hin.

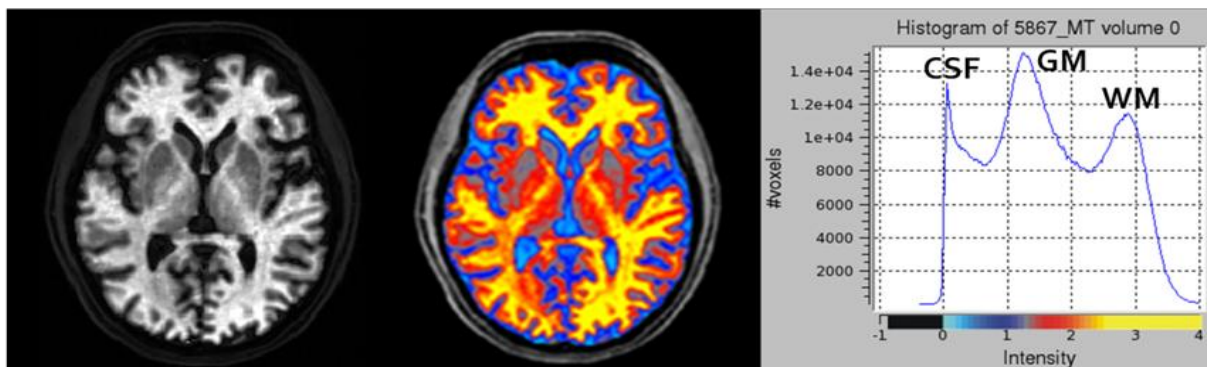


Abbildung 8: Falschfarben-Darstellung und zugehöriges Histogramm einer MT-Karte einer gesunden Kontrollperson

Von links nach rechts: konventionelle MT-Karte, MT in Falschfarbendarstellung, zugehöriges Histogramm mit Farbskala

Wendet man die Falschfarben-Darstellung der MT-Karten auf unser Beispiel zwischen einer gesunden Kontrolle und einer an sCJK erkrankten Person an (siehe Abbildung 9), so stellen sich das Caput des Ncl. caudatus und das Putamen bei der Kontrollperson blau/grau dar. Im Vergleich hierzu unterscheiden sich die beiden Strukturen bei der erkrankten Person durch ihre deutlich dunkelblauen Anteile. Entsprechend der Farbskala, liegen die MT-Werte in den genannten dunkelblauen Bereichen unter denen der gesunden Kontrollperson.

Ein Vergleich der Histogramme von Patient und gesunder Kontrollperson (siehe Abbildung 9) ergibt, dass in beiden Fällen eine trimodale Verteilung vorliegt. Die Spitzen weisen dabei identische Intensitätswerte auf. Es unterscheiden sich lediglich die Häufigkeitsdichten. Die Häufigkeitsdichte von CSF nimmt gegenüber GM und WM zu. Dieses entspricht der beobachteten Vergrößerung der Liquorräume zu Ungunsten des Hirnparenchyms. Wahrscheinlich tragen mögliche Bewegungsartefakte zu einer weiteren Zunahme der Unschärfe der Verteilung bei.

Weiterhin fällt beim Betrachten der Histogramme auf, dass die relative Häufigkeitsdichte für dunkelblaue Bereiche bei der erkrankten Person zugenommen hat.

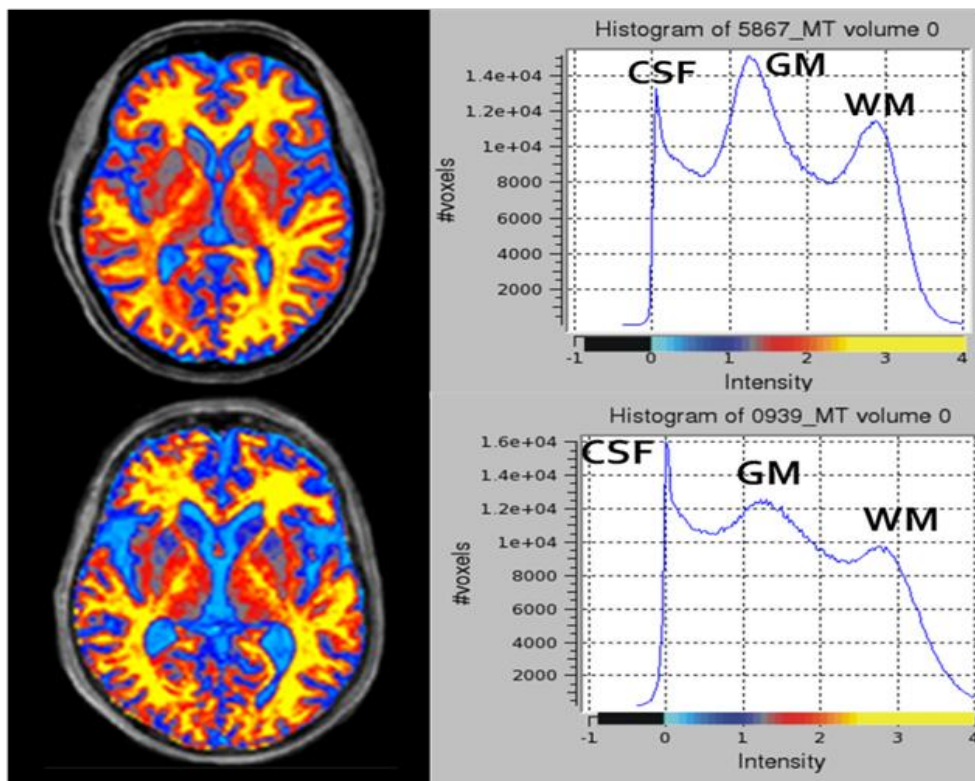


Abbildung 9: Vergleich einer MT-Karte einer gesunden mit einer an sCJK Erkrankten Person: Falschfarben-Darstellung und zugehöriges Histogramm

Von links nach rechts: MT-Karte in Falschfarben-Darstellung, dazugehöriges Histogramm (Y-Achse: Häufigkeit von Voxeln, X-Achse: MT-Werte). Obere Reihe: Gehirn einer 49-jährigen neurologisch gesunden Kontrollperson. Untere Reihe: Gehirn einer 65-jährigen an sCJK erkrankten Person.

3.3.MT-Werte

Nachfolgend werden die Werte für die MT-Sättigung, die mittels ROI-Analyse in den Regionen Ncl. caudatus, Putamen, Pulvinar und Amygdala bestimmt wurden, in der Tabelle 7 zusammengefasst.

In den Vergleichen zwischen den jeweiligen linken und rechten Strukturen ergaben die gepaarten Student`s-t-Tests jeweils bei einem Signifikanzniveau von 0,05 keine signifikanten Unterschiede, also keine erkennbare Lateralisierung.

Eine Veranschaulichung der Verteilung der MT-Werte in Form von Boxplots erfolgt

getrennt nach den untersuchten Regionen. In die Boxplots gehen jeweils 20 ROI für die Kontrollgruppe und 10 ROIs für die Patienten ein.

<u>MT-Werte</u>	Kontrolle	sCJK
Individuen	10	5
Ncl. caudatus		
Mittelwert	1,322 ± 0,08	1,042 ± 0,16
CV	0,06	0,15
Putamen		
Mittelwert	1,341 ± 0,08	1,137 ± 0,05
CV	0,06	0,05
Pulvinar		
Mittelwert	1,477 ± 0,06	1,456 ± 0,05
CV	0,04	0,03
Amygdala		
Mittelwert	1,317 ± 0,03	1,248 ± 0,15
CV	0,02	0,12

Tabelle 7: MT-Werte im Vergleich zwischen dem Kontroll- und dem sCJK-Kollektiv
(CV, Varianzkoeffizient)

3.3.1. Nucleus caudatus

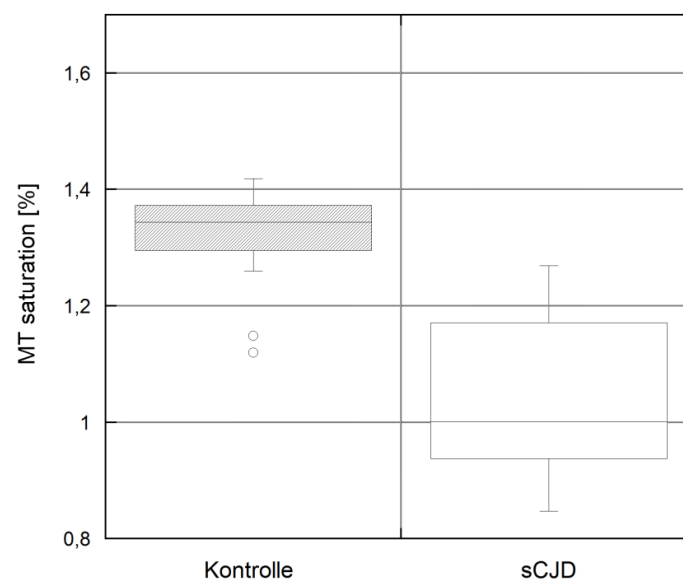


Abbildung 10: Boxplots: MT-Werte Nucleus caudatus

Die MT-Werte sind für die sCJK-Patienten signifikant gegenüber den Kontrollpersonen reduziert ($p = 0,01$).

Die außerhalb der Box liegenden Werte (Outlier) in der Kontrolle sind auf eine Person zurückzuführen, bei der in beiden Ncll. caudati sehr ausgeprägte Gefäßzeichnungen bzw. ausgeprägte Virchow-Robin'sche Räume vorliegen. Zudem liegt bei diesem Gehirn eine abweichende Kippung vor, so dass die ROI-Platzierung nicht nach dem gewohnten Schema ablaufen konnte. Insgesamt ist die Streuung in der erkrankten Gruppe größer als in der Kontrolle.

3.3.2. Putamen

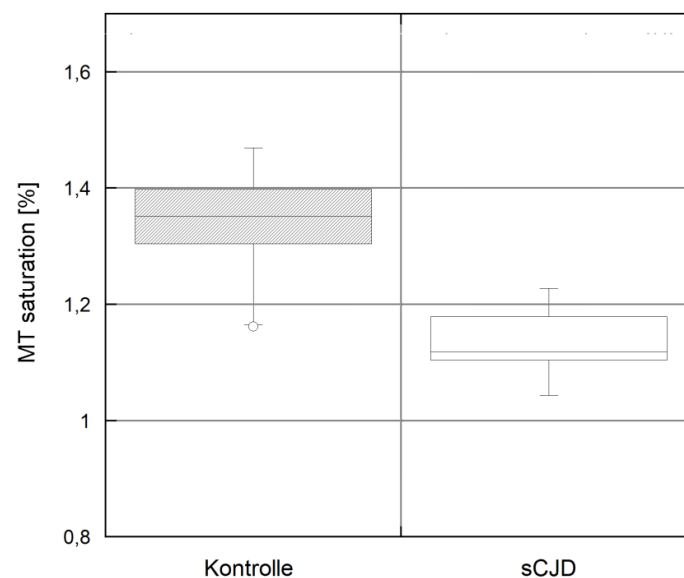


Abbildung 11: Boxplots: MT-Werte Putamen

In dieser Region kann ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrolle und den Patienten ermittelt werden ($p < 0,01$). Die sCJK-Gruppe zeigt hierbei reduzierte Werte gegenüber der gesunden Kontrolle.

Der Outlier in der Kontrollgruppe ist auf eine Person zurückzuführen, die besonders ausgeprägte Gefäßzeichnungen im Putamen aufweist. Dies spiegelt sich in einer größeren Streuung der Kontrollgruppe wider.

3.3.3. Pulvinar

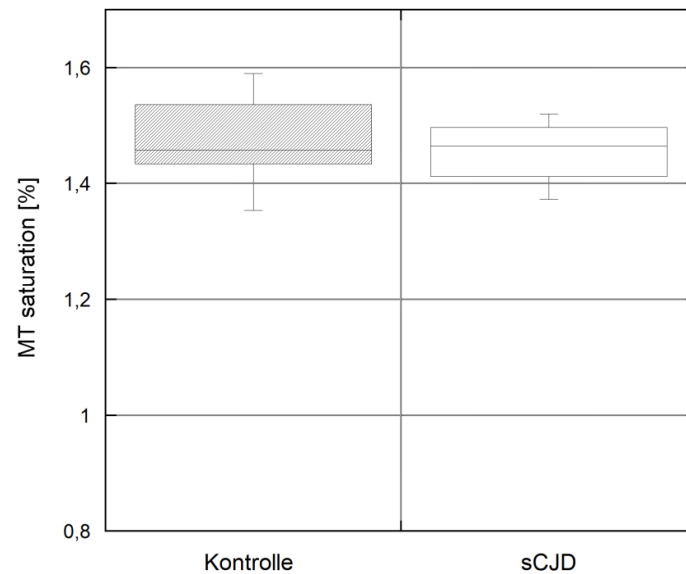


Abbildung 12: Boxplots: MT-Werte Pulvinar

Im Pulvinar kann zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in den MT-Werten gezeigt werden ($p = 0,5$). Die Boxplots stellen sich in beiden Gruppen ähnlich dar. Die Streuung ist in der Kontrolle geringfügig größer.

3.3.4. Amygdala

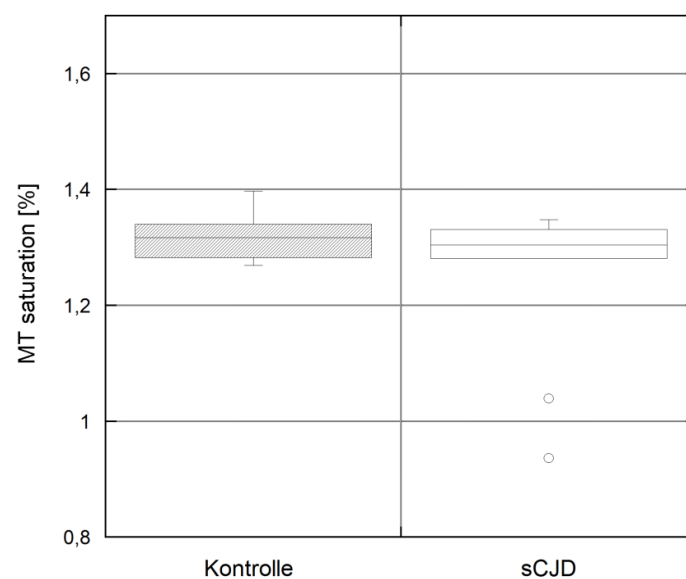


Abbildung 13: Boxplots: MT-Werte Amygdala

Der Unterschied zwischen dem Kontrollkollektiv und den sCJK-Patienten erweist sich wie erwartet als nicht signifikant ($p = 0,37$).

Die Outlier nach unten in der sCJK-Gruppe stammen von einer Person, deren Gehirn einer starken Atrophie unterlag. Die Amygdalae stellten sich in diesem Fall rudimentär dar.

Insgesamt stellen sich die Boxplots in beiden Gruppen ähnlich dar.

3.4. MD-Werte

Nachfolgend werden die Werte für die mittlere Diffusivität, die mittels ROI-Analyse in den Regionen: Ncl. caudatus, Putamen und Pulvinar bestimmt wurden, in einer Tabelle zusammengefasst.

Die MD-Werte für den Nucleus caudatus und dem Putamen sind in der sCJK-Gruppe signifikant kleiner als in der Kontrolle.

Im Pulvinar konnte dagegen zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ausfindig gemacht werden.

<u>MD-Werte</u>	Kontrolle	sCJK
Individuen	6	5
Ncl. caudatus		(4)
Mittelwert	72,71 ± 6,78	51,95 ± 11,92
CV	0,09	0,23
p-Wert	0,03	
Putamen		
Mittelwert	70,05 ± 1,33	52,2 ± 12,45
CV	0,02	0,24
p-Wert	0,03	
Pulvinar		
Mittelwert	73,36 ± 2,09	74,56 ± 11,2
CV	0,03	0,15
p-Wert	0,82	

Tabelle 8: MD-Werte im Vergleich zwischen dem Kontroll- und dem sCJK-Kollektiv

3.4.1. Korrelation der MT- und MD-Werte im Nucleus caudatus

Für den Ncl. caudatus wurden insgesamt 20 MT- und 20 MD-Datensätze berücksichtigt, wobei Datensätze von 6 Kontrollpersonen mit jeweils 12 MT- und MD-Werten sowie von 4 Patienten mit jeweils 8 MT- und MD-Werten vorlagen.

Bei einer Person aus der sCJK-Population konnte aufgrund einer starken Atrophie beidseits im Ncl. caudatus und der geringen Auflösung der MD-Karten keine ausreichend sichere ROI-Platzierung erfolgen und somit keine Werte bestimmt werden.

Die Werte aus der Korrelations-Analyse werden in einem Scatterplot (Abbildung 16) veranschaulicht. Die Korrelations-Analyse ergibt einen starken linearen Zusammenhang zwischen MT- und MD-Werten in der sCJK-Gruppe (Ncl. caudatus-sCJK). Steigende MD-Werte gehen mit steigenden MT-Werten einher. Die Korrelation ist dabei auf dem 5%-Niveau signifikant. Im Kontrollkollektiv (Ncl. caudatus-Ktr) können dagegen keine linearen Zusammenhänge gefunden werden. Für die Darstellung der Korrelation werden die bilateralen Werte einzeln aufgelistet (siehe Abbildung 14).

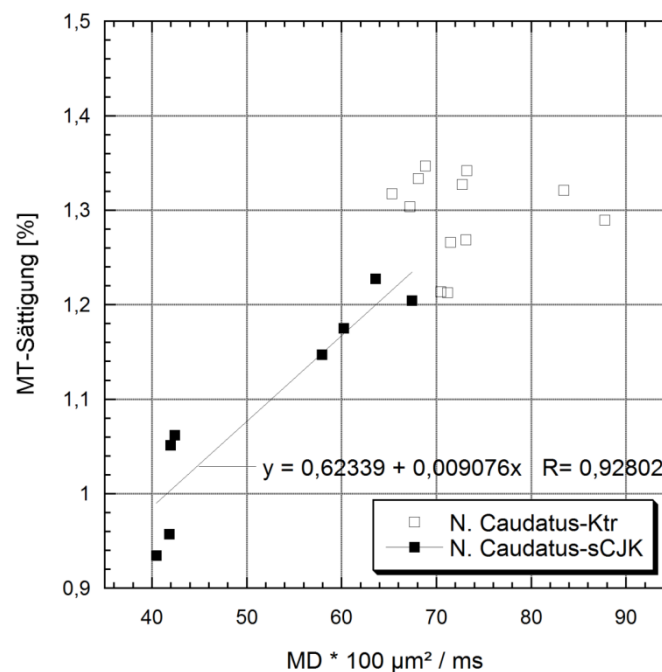


Abbildung 14: Korrelation von MT- und MD-Werten, Nucleus caudatus
(Ktr, Kontrolle)

3.4.2. Korrelation der MT- und MD-Werte im Putamen

Für das Putamen wurden insgesamt 22 MT-Datensätze und 22 MD-Datensätze ausgewertet, wobei 6 Kontrollen mit jeweils 12 MT- und MD-Werten sowie 5 Patienten mit jeweils 10 MT- und MD-Werten vorlagen.

In dieser untersuchten Region zeigt sich für das sCJK-Kollektiv (Putamen-sCJK) ein starker linearer Zusammenhang zwischen MT- und MD-Werten. Dabei geht eine Erhöhung der MD-Werte mit einer Erhöhung der MT-Werte einher ($p < 0,05$).

Demgegenüber liegt bei der gesunden Kontrolle (Putamen-Ktr) keine erkennbare Korrelation vor. Für die Darstellung der Korrelation werden die bilateralen Werte einzeln aufgelistet (siehe Abbildung 15).

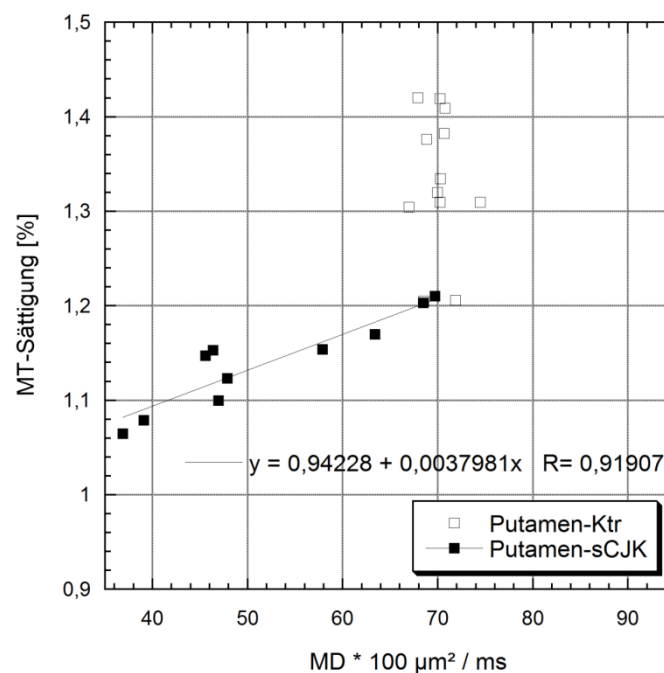


Abbildung 15: Korrelation von MT- und MD-Werten, Putamen

3.4.3. Korrelation der MT- und MD-Werte im Pulvinar

Für das Pulvinar wurden insgesamt genauso viele MT- und MD-Datensätze ausgewertet wie für das Putamen.

Die Daten zeigen, dass im Pulvinar im Unterschied zu den beiden anderen untersuchten Strukturen in beiden Fällen ($p < 0,05$) eine Korrelation zwischen MT- und MD-Werten vorliegt. Als eine weitere Besonderheit zeigen sich im Pulvinar negative

Korrelationen zwischen MT- und MD-Werten sowohl in der Kontrolle (Pulvinar-Ktr) als auch in der erkrankten Gruppe (Pulvinar-sCJK).

In beiden Fällen geht eine verringerte Diffusion mit einem höheren Anteil an gebundenen Protonen bzw. einem höheren Anteil an festen Strukturen einher (siehe Abbildung 16).

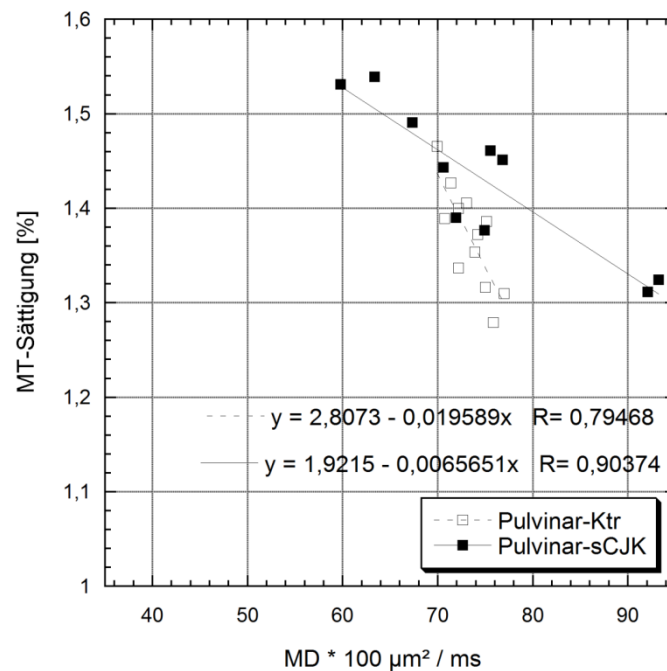


Abbildung 16: Korrelation von MT- und MD-Werten, Pulvinar

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde ein neuer Parameter zur Beschreibung des MT-Kontrastes – die MT-Sättigung – angewendet, um Gewebeveränderungen der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung zu detektieren. Mittels einer ROI-Analyse auf den MT-Karten wurden neben dem Caput des Ncl. caudatus, dem Putamen und dem Pulvinar auch MT-Werte in der Amygdala bestimmt. Im Gegensatz zum Pulvinar und zur Amygdala konnten mit dieser Methode im Ncl. caudatus und im Putamen Veränderungen aufgezeigt werden. Hier wurden im Vergleich zu einer gesunden Kontrollkohorte in beiden Strukturen signifikant niedrigere MT-Werte bei sCJK-Patienten aufgezeigt. Eine Regressionsanalyse gegen die DW-MRT, das etablierte diagnostische Kriterium, ergab eine signifikante Korrelation von MT und mittlerer Diffusivität, die auf einen Zusammenhang von erhöhten Diffusionsbarrieren und erhöhtem Wassergehalt schließen lässt.

4.1. Einordnung der Ergebnisse

Die vorliegenden MR-Veränderungen im Striatum entsprechen dabei dem bekannten MRT-Läsionsprofil bei dieser Erkrankung (Meissner et al. 2009, Carswell et al. 2012). In anderen Studien konnten im Striatum histopathologische Veränderungen wie spongiforme Degeneration, neuronaler Nervenzellverlust, Gliose und PrP-Ablagerung bei den meisten Subtypen der sCJK beschrieben werden (Parchi et al. 1999, Manners et al. 2009).

Im Thalamus wurden bei der sCJK die gleichen histopathologischen Veränderungen beschrieben (Manners et al. 2009). Spongiforme Veränderungen wurden vor allem in zwei Subtypen beschrieben (MV2 und VV2), wohingegen die Spongiformität für gewöhnlich im MM2-Thalamus-Subtyp fehlt (Ironsides et al. 2008).

Signaländerungen in der MR-Bildgebung wurden im Thalamus und hier speziell im Pulvinar beschrieben (Tschampa et al. 2003, AWMF online 2012, Manners et al. 2009), jedoch treten die Signaländerungen im Thalamus nur mit einer Häufigkeit von 12,5% bis 34% auf, im Vergleich zu 69% bis 73% im Striatum (Shiga et al. 2004, Young et al. 2005, Carswell et al. 2012). Zudem variiert das Vorhandensein von Signaländerungen stark abhängig vom Subtyp (AWMF online 2012). Zusätzlich werden die Läsionen in dieser Region in der MR-Bildgebung als milde im Vergleich zu denen im Striatum beschrieben (Schröter et al. 2000, Tschampa et al. 2003).

Die Amygdala wird vor dem Hintergrund der fehlenden markanten pathologischen Veränderungen bei sCJK-Patienten als Kontrollregion angesehen, was durch die Ergebnisse dieser Arbeit nicht widerlegt wird. In der Literatur finden sich bezüglich Veränderungen in der Amygdala bei CJK-Patienten kaum Angaben. In einer Studie zu histopathologischen Veränderungen stellt Safar bei vier von acht untersuchten sCJK-Patienten das Vorliegen von Vakuolen fest. Weiterhin werden in der Amygdala PrP^{Sc}-Ablagerungen beschrieben. Es werden jedoch keine Angaben über die Schwere der Läsionen gemacht. Zu weiteren histopathologischen Veränderungen werden keine Angaben gemacht (Safar et al. 2005). Aufgrund der Tatsache, dass nicht jeder der acht sCJK-Patienten eine spongiöse Veränderung in der Amygdala aufweist, ist auch hier davon auszugehen, dass ein Auftreten der mikrostrukturellen Veränderungen in dieser Struktur ebenfalls vom vorliegenden Subtyp abhängt. Bei einem panenzephalischen CJK-Patienten aus Japan mit gleichzeitigem Vorliegen einer Alzheimer-Erkrankung werden in der Amygdala Nervenzellverlust, spongiforme Veränderungen sowie eine Gliose beschrieben (Tsuchiya et al. 2004).

Falls Veränderungen auch in dieser Struktur vorkommen, so scheinen sie eine untergeordnete Rolle bei der sCJK einzunehmen. Der ausbleibende signifikante Unterschied in den MT-Werten zwischen der Kontroll-Kohorte und den sCJK-Patienten in dieser Struktur könnte entweder daran liegen, dass die histopathologischen Veränderungen in dieser Region so schwach ausgeprägt sind, dass sie noch keinen signifikanten Einfluss auf eine Veränderung der MT-Werte haben, oder dass die untersuchte sCJK-Gruppe in der vorliegenden Pilotstudie zu klein ist.

4.2. Anwendung des MT-Kontrastes in der CJK

Das Grundprinzip der Magnetisierungstransfer-Bildgebung basiert auf einer selektiven Sättigung der in ihrer Bewegung eingeschränkten, an Makromoleküle, wie z.B. Proteine oder Zellmembranen, gebundenen Protonen und der anschließenden Übertragung der Sättigung auf die Protonen des frei beweglichen Wassers. Die Übertragung der Sättigung auf die freien Protonen führt somit zu einem Abfall des MR-Signals.

Die klinischen Anwendungen der MT-Bildgebung verwenden üblicherweise die MT-Ratio. Dieser Parameter hat sich als geeigneter Marker erwiesen, um einen lokalen Verlust an Makromolekülen zu charakterisieren, bzw. um mittels Histogrammanalyse ausgedehnte subtile Veränderungen zu quantifizieren. Die klinischen

Anwendungen der MT-Bildgebung umfassen unter anderem die Erforschung von Demenz-Erkrankungen (Hanyu et al. 2000), von Tumoren (Okumura et al. 1999) und besonders der Multiplen Sklerose. Bei der Multiplen Sklerose beispielsweise wird eine Verringerung der MTR in einem Zusammenhang mit einer Demyelinisierung und einem axonalen Schaden gebracht. Ein Anstieg der MTR wird dagegen auf eine Remyelinisierung oder einen Ödem-Abgang zurückgeführt (van Buchem et al. 1997, Deloire-Grassin et al. 2000, Schmierer et al. 2004).

Bislang wurde der Magnetisierungsfransfer-Kontrast der MRT in nur einer Studie zur Erforschung der seltenen Prion-Erkrankung angewendet (Siddique et al. 2010). Diese aus drei Teilstudien bestehende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob MTR-Karten als Marker für spongiforme Veränderungen verwendet werden können. Hierzu wurden zum einen 23 MTR-Histogramme von Patienten mit einer Prionen-Erkrankung genetischen Hintergrunds mit denen einer Kontroll-Kohorte verglichen. Es wurde festgestellt, dass alle Histogramm-Parameter in der klinischen Gruppe signifikant kleiner waren als bei den gesunden Kontrollen.

In einer weiteren Teilstudie wurden 19 Formalin-fixierte Gehirne postmortal untersucht. Von diesen Patienten hatten sechs an einer genetischen, sieben an einer sporadischen und sechs weitere an der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung gelitten. Diese Gehirne wurden mit sechs Kontrollen, die an anderweitigen Demenz-Erkrankungen gelitten hatten, mittels einer ROI-Analyse miteinander verglichen. Neben dem frontalen, okzipitalen und zerebellären Kortex wurde die frontale weiße Substanz und, wie auch in der vorliegenden Studie, der Ncl. caudatus und der Thalamus untersucht. Die Amygdala wurde nicht untersucht. Hierbei wurden, im Gegensatz zur weißen Substanz, in allen untersuchten Bereichen der grauen Substanz signifikant erniedrigte MTR-Werte bei den TSE-Patienten gefunden. Schließlich wurde an Gewebeproben in einem experimentellen 9.4T MTR-Gerät eine Korrelation zwischen MTR und Spongiformität festgestellt.

Die im Gegensatz zu der vorliegenden Studie signifikanten Signaländerungen im Thalamus könnten einerseits damit zu begründen sein, dass der Anteil der pathologischen Thalami innerhalb der von Siddique untersuchten TSE-Gruppe größer war, denn neben der sCJK wurden zusätzlich die genetische und die neue Variante der CJK als weitere TSE-Entitäten zusammengefasst untersucht. Dabei ist vor allem die vCJK, die in Deutschland kaum eine Rolle spielt, bekannt für das Vorliegen eines sogenannten *pulvinar sign*, das erstmalig bei dieser Entität beschrieben wurde (Collie

et al. 2003). Es wurde in der Studie von Siddique nicht weiter spezifiziert, wo im Thalamus die ROI platziert wurden.

Äquivalent zu den MS-Studien können Theorien aufgestellt werden, worauf die Erniedrigung der MT-Werte bei der CJK beruhen.

Es ist bekannt, dass die MT-Sättigung sich ungefähr proportional zum Gehalt an Makromolekülen verhält und daher deutliche Unterschiede zwischen Liquor, grauer und weißer Substanz aufweist (Helms et al. 2008b). Eine Erniedrigung der MT-Werte, wie sie bei den sCJK-Patienten im Striatum gefunden wurde, könnte aber nicht nur auf einen lokalen Verlust an Makromolekülen, sondern auch auf einem höheren Anteil an frei beweglichem Wasser beruhen, denn je mehr Wasser-Protonen vorhanden sind, desto niedriger ist der prozentuale Anteil der Protonen, die beim Magnetisierungstransfer gesättigt werden.

In der Studie von Siddique konnte in histologischen Untersuchungen eine negative Korrelation zwischen den MTR-Werten und der Spongiformität gefunden werden. Durch die Spongiformität bzw. die Vakuolen erhöht sich der Anteil von Flüssigkeit im Gewebe. Diese Veränderung könnte die erniedrigten MT-Werte erklären.

Über die MTR-basierten Histogrammanalysen von Siddique hinaus konnte in der vorliegenden Studie aufgezeigt werden, dass sich die individuellen Veränderungen auf den MT-Karten bei sCJD Patienten auch optisch durch eine Falschfarben-Darstellung der Karten demarkieren lassen.

Dabei bieten auch die MT-Histogramme mit ihrem trimodalen Aufbau einen weiteren Vorteil gegenüber dem unimodalen Aufbau der MTR-Histogramme. Bei einem trimodalen Aufbau, bei dem jeder Modus einer entsprechenden Gewebeart (Liquor, weiße und graue Substanz) zugeordnet werden kann, können auch kleine pathologische Veränderungen anhand der Betrachtung der Modalwerte einfacher der jeweiligen Gewebeart visuell zugeordnet werden als bei einem unimodalen Aufbau. Dieses erspart eine auf anderen Kontrasten beruhende Segmentierung und die Erstellung von weiteren Histogrammen zur Charakterisierung der entsprechenden Gewebesorten, wie es bei den MTR-Histogrammen oft notwendig ist (Siddique et al. 2010).

4.3. Charakterisierung mikrostruktureller Gewebeveränderungen durch Korrelation der MD- und MT-Parameter

Eine eingeschränkte Diffusion, die durch eine Abnahme der MD-Werte im Kortex, Striatum und weniger häufig im Thalamus zum Vorschein kommt, ist dabei das bekannte Merkmal der sCJK (Lin et al. 2006, Manners et al. 2009, Hyare et al. 2010). Es ist bekannt, dass Signaländerungen in der DW-Bildgebung pathologischen Bereichen entsprechen (Manners et al. 2009). Das zugrunde liegende histopathologische Korrelat, das zu einer eingeschränkten Diffusion führt, ist jedoch noch umstritten.

In der vorliegenden Arbeit konnte entsprechend der MT-Werte eine signifikante Abnahme der MD-Werte in der sCJK-Kohorte gegenüber der gesunden Kontrolle im Kopf des Ncl. caudatus und im Putamen gezeigt werden. In Ermangelung histopathologischer Korrelate, wurde eine Regressionsanalyse mit der MD durchgeführt, um einen Zusammenhang mit einem in der Diagnostik etablierten Parameter zu untersuchen. Die Amygdala konnte aufgrund der unzureichenden Auflösung der MD-Karten nicht für die Regressionsanalyse berücksichtigt werden.

Da beide Karten auf unterschiedlichen Kontrastmechanismen beruhen, kann über eine mögliche Korrelation die für die Signalveränderung verantwortliche mikrostrukturelle Veränderung zusätzlich charakterisiert werden.

Hierbei konnte bei dem Patientenkollektiv eine signifikante positive Korrelation zwischen MT- und MD-Werten sowohl im Kopf des Ncl. caudatus als auch im Putamen gezeigt werden. In der Kontrolle konnte dagegen keine Korrelation in diesen Regionen beobachtet werden. Die Korrelation deutet darauf, dass innerhalb der Läsionen eine eingeschränkte Diffusion mit einer Verminderung der Makromoleküle bzw. einem Anstieg des Wassergehaltes verbunden ist. Dieser Zusammenhang kann am besten mit dem dominierenden Einfluss der abgekapselten Mikrozysten in der spongiformen Degeneration erklärt werden. Mit den Vakuolen erhöht sich der Anteil an „abgekapselter“ Flüssigkeit im Gewebe. Diese „flüssigkeitsgefüllten Barrieren“ besitzen einen typischen Durchmesser von 2 bis 4 μm (Manners et al. 2009), wobei die "Einkapselung" die Diffusion sowohl innerhalb als auch an den Mikrozysten einschränkt (Manners et al. 2009). Dabei wird angenommen, dass die durchschnittliche Wasserbewegung im Gewebe bei einem MD-Wert von $0,7 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ während einer typischen Diffusionszeit von 50 ms ungefähr 15 μm beträgt (Moseley et al. 1990).

Im Gegensatz zum Striatum konnten in der vorliegenden Arbeit entsprechend der MT-Werte keine signifikanten Unterschiede in den MD-Werten im Pulvinar zwischen

sCJK-Patienten und gesunden Probanden gefunden werden. Bei einem Patienten lag im linken Thalamus (siehe Abbildung 7) eine geringe Signalerhöhung auf den DW-Bildern vor. Die zugehörigen MT- und MD-Werte waren innerhalb der Patientengruppe erniedrigt, sie wichen jedoch nicht signifikant von der Gruppe ab, so dass diese Veränderung als innerhalb der Variationsbreite angesehen wird.

Es wurde im Pulvinar, anders als im Putamen und im Ncl. caudatus, eine inverse Korrelation zwischen MT- und MD-Werten bei der erkrankten Kohorte beobachtet. Eine eingeschränkte Diffusion hängt in dieser Struktur mit einem niedrigeren Anteil an freiem Wasser bzw. einem höheren Anteil an Makromolekülen zusammen. Bei den Diffusions-Barrieren im Pulvinar handelt es sich somit, wahrscheinlich anders als im Striatum, nicht um flüssigkeitsgefüllte, sondern vielmehr um strukturelle Barrieren. Weiterhin auffällig ist, dass auch in der gesunden Kontrolle eine signifikante inverse Korrelation zwischen MT- und MD-Werten gezeigt werden kann, wohingegen das Putamen und der Ncl. caudatus bei den Kontrollen keine Korrelationen zeigten. Dies deutet auf eine inhärent strukturelle Diffusionsbarriere im Pulvinar hin, die auf eine unterschiedliche Ausprägung des makromolekularen Gehaltes im Sinne von axonalen Strukturen oder der Dichte der Zellkörper zurückzuführen sein könnte.

Ein höherer Gehalt an makromolekularen Strukturen, wie z.B. Myelin, spiegelt sich in höheren MT-Werten in dieser Region wider und wirkt sich so neben der zellulären Dichte auf den MT-Kontrast aus (Gringel et al. 2009). Daten aus der vorliegenden Arbeit bestätigen tatsächlich höhere MT-Werte im Pulvinar im Vergleich zum Ncl. caudatus und zum Putamen. Betrachtet man nun noch das Striatum mikroskopisch, so stellt man fest, dass diese Struktur durch filigrane Bündel von dünn myelinisierten oder nicht-myelinisierten Fasern durchzogen wird (Murata et al. 2002). Der Thalamus weist dagegen stellenweise eine hohe axonale Dichte auf (Gringel et al. 2009). Der diffusionseinschränkende Effekt scheint im Pulvinar zusammenfassend von der axonalen Dichte auszugehen.

Der „fehlende Einfluss“ der spongiformen Degeneration auf die Korrelation in dieser Pilotstudie kann zum einen auf die beschränkte Größe der Gruppe zurückzuführen sein. Entweder liegen in der untersuchten sCJK-Gruppe Subtypen ohne jegliche spongiforme Veränderungen im Thalamus vor – was eher unwahrscheinlich ist – oder die Ausprägung der „flüssigkeitsgefüllten Barrieren“ – den Mikrozysten – ist nicht stark genug, um die Sensitivität der MT- und MD-Karten zu überwinden.

Zum anderen kommt im Pulvinar noch hinzu, dass der inhärent dominierende Effekt der axonalen Strukturen (z.B. durch das Myelin) dem gegenteiligen Effekt des erhöhten Wassergehaltes in Form von Mikrozysten entgegenwirkt und sich somit der durch die Mikrozysten angehobene Wassergehalt nicht signifikant in den MT-Werten niederschlägt.

4.4. Charakterisierung mikrostruktureller Gewebeveränderungen durch Korrelation der MR-Bildgebung und histopathologischen Untersuchungen in anderen Studien

Vorausgegangene Studien, die eine Korrelation zwischen der MR-Bildgebung und der Histopathologie untersucht haben, ergaben – nachfolgend dargestellt – kontroverse Ergebnisse. Im Folgenden soll darauf hingewiesen werden, dass in den hier aufgeführten Studien überwiegend ADC-Werte/ ADC-Karten angegeben werden. Diese entsprechen den MD-Werten/ MD-Karten aus der vorliegenden Studie.

In einer Studie an zehn CJK-Patienten konnte anhand von Regressionsanalysen zwischen ADC-Werten und den vier typischen histopathologischen Merkmalen der CJK gezeigt werden, dass die Spongiformität am stärksten mit dem Abfall der ADC-Werte korreliert (Manners et al. 2009).

In einem Fallbericht von 2009 wurde ein enger Zusammenhang zwischen den Diffusionsveränderungen und dem Auftreten von Vakuolen einschließlich des gleichzeitigen Vorhandenseins von PrP-Ablagerungen beschrieben (Geschwind et al. 2009).

Mittal konnte bei zwei Patienten wiederum eine Korrelation zwischen allen charakteristischen histopathologischen Veränderungen aufzeigen, wobei jedoch die stärkste Korrelation zwischen ADC-Werten und Nervenzellverlust bestand (Mittal et al. 2002).

Ein Nervenzellverlust oder eine Gliose werden in der vorliegenden Studie als nicht wahrscheinlich ausgeschlossen. Zwar können diese Pathologien schon früh vorliegen, jedoch liegt ein ausgeprägter Befund, der sich auf die MR-Bildgebung auswirkt (Tschampa et al. 2003), erst spät im Krankheitsverlauf vor (Masters und Richardson 1978). Zudem wird in der Literatur angenommen, dass diese mikrostrukturellen Veränderungen typischerweise eine ADC-Zunahme bewirken und somit verantwortlich für die „Wieder-Normalisierung“ der zunächst erniedrigten ADC-Werte sind (Matoba et al. 2001). In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch eine Abnahme der MD-Werte im Striatum beobachtet.

In einer weiteren Studie wurde spekuliert, dass die Ablagerung von der hydrophobischen, pathologischen Isoform des PrP-Proteins für die Abnahme der Diffusion verantwortlich sei. Der Zusammenhang zwischen einer Akkumulation des PrP-Proteins und dem hyperintensiven FLAIR- und DW-Signal blieb in dieser Studie jedoch ungeklärt (Haik et al. 2002).

Eine Ablagerung des Prion-Proteins wird in der vorliegenden Studie als Korrelat ebenfalls verworfen. In diesem Fall würde man aufgrund der Zunahme der molekularen Masse eine eingeschränkte Diffusion bei einer Zunahme der MT-Werte und nicht eine Abnahme derselben erwarten.

Eine Korrelation der MR-Bildgebung und der Histopathologie ist prinzipiell ein einfacher Ansatz, um herauszufinden, welches histopathologische Korrelat auf welche Art und Weise Signalveränderungen in der MR-Bildgebung beeinflusst. Jedoch wird kritisiert, dass die Ergebnisse von Studien, in denen eine Korrelation zwischen den Pathologien und dem radiologischen Bildmaterial angestrebt wurde, meist durch den Faktor „Zeit“ - die Zeitspanne zwischen der Aufnahme der Bilder und der histopathologischen Untersuchung - gestört würden (Tschampa et al. 2003). Es wurde angemerkt, dass sich das pathologische Muster, das für die Signalveränderung in der MR-Bildgebung verantwortlich sei, zu einem späteren Zeitpunkt der bioptischen Abklärung wieder verändert haben könnte (Galanaud et al. 2010). Während zu Beginn der Erkrankung die Ablagerung des pathologischen Prion-Proteins und die spongiformen Degenerationen eine zentrale Rolle spielen, entwickeln sich in einem späteren Stadium eine astrozytäre Gliose und ein Nervenzellverlust, die sich bis zu einem sogenannten Status Spongiosus ausbilden können (Masters und Richardson 1978, Ironside et al. 2008).

In einer longitudinalen Studie, in der serielle MRT-Bilder und ADC-Karten von einem Patienten aufgenommen wurden, kamen Forscher zu der Erkenntnis, dass die MD-Werte im Krankheitsverlauf ebenfalls variierten. Im Pulvinar des Thalamus wurden zunächst erniedrigte Werte gegenüber einer gesunden Kontrolle vorgefunden. Diese sanken in einer zweiten Untersuchung weiter ab. In der letzten ROI-Analyse innerhalb dieser Struktur waren die ADC-Werte wiederum höher als ihre Ausgangswerte. Im Striatum konnte man dagegen schon von Beginn an in der ROI-Analyse eine stetige Zunahme der ursprünglich signifikant erniedrigten MD-Werten gegenüber einer Kontrolle beobachten (Tschampa et al. 2003).

4.5. Praktische Aspekte

Die Sensitivität und die Spezifität der MT-Karten bleiben nach dieser Pilotstudie mit der beschränkten Anzahl an Patienten unklar. Jedoch konnten Änderungen der MT-Werte in den pathologischen Bereichen mittels der etablierten MD-Karten verifiziert werden. Die DW-Bildgebung weist in der CJK-Diagnostik eine Sensitivität von 86 bis 94% und eine ähnlich hohe Spezifität auf (Shiga et al. 2004, Galanaud et al. 2010, Lodi et al. 2009). Die Streuung der MT-Werte und die Korrelation deuten darauf hin, dass die vermutete Spongiformität in individuell unterschiedlicher Ausprägung vorlag. Die Besonderheit der DW-Bildgebung, mikrostrukturell veränderte Strukturen aufgrund von Signaländerung visuell zu detektieren, besteht bei den MT-Karten ebenfalls. Durch eine Falschfarben-Darstellung kann der Grauwertkontrast angehoben werden, wodurch pathologische Bereiche in den Stammganglien auf den MT-Karten hervorgehoben werden.

Die Beurteilung von Signaländerungen im Kortex, die nicht Gegenstand dieser Arbeit war, bleibt jedoch aufgrund von Partialvolumen-Effekten mit Liquor erschwert. Hier zeigt die MT-Technik ein größeres Potential als die DW aufgrund der deutlich kleineren Voxelgröße.

Zu den Vorteilen der MT-Karten zählen hoher Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz, aber auch innerhalb der grauen Substanz (Helms et al. 2009, Gringel et al. 2009) und die hohe Auflösung von bis zu einem Millimeter. Diese Eigenschaften erhöhen ihren Nutzen für ROI-Analysen bei ausgeprägten Atrophien. Im Gegensatz hierzu weist die DW-Bildgebung die auf der EPI-Sequenz beruhenden geometrischen Verzerrungen und fokalen Signalschwankungen in der Gegenwart von Suszeptibilitätsunterschieden sowie einen schwachen Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz und eine niedrige Auflösung auf. Diese Eigenschaften erschweren die Abgrenzbarkeit von Strukturen und deren Umgebung.

Ein Nachteil der MT-Karten gegenüber der DW-Bildgebung ergibt sich bei In-vivo-Untersuchungen von sCJK-Patienten mit Myoklonien. Während für die Anfertigung von DW-Bildmaterial 1:14 Minuten benötigt wird, beträgt die Untersuchungszeit für MT-Messungen 8 Minuten. Die längere Messzeit sowie die 3D Kodierung im Vergleich zur *single shot* - Detektion mittels EPI machen die MT-Bildgebung anfälliger für Bewegungsartefakte. Auch muss die Berechnung der MT-Karten bislang *offline* erfolgen.

Da die Diffusionsbewegung bei abnehmender Temperatur sich stark verringert, kann die Diffusionsbildgebung bei postmortalen Untersuchungen nicht als äquivalentes Maß für die Kontrolle von Pathologien gewertet werden. Anders verhält es sich mit MT-Sättigungskarten, die an einem präparierten Rinderhirn in der grauen Substanz nur eine geringe Temperaturabhängigkeit zeigten (Helms, private Mitteilung). In Einzelfällen wurden bei Post-mortem-Untersuchungen von Hirnen ebenfalls erniedrigte MT-Werte im Striatum von sCJK-Patienten beobachtet (Helms, private Mitteilung).

4.6. Einschränkungen und Anregungen

In dieser retrospektiven Arbeit wurde bereits vorliegendes Datenmaterial von wenigen Patienten ausgewertet. Hierbei ist aber zu berücksichtigen, dass es sich bei der sCJK um eine seltene Krankheit handelt. Das beschränkte Datenmaterial wurde weiterhin auf das Vorliegen von MT- und MD-Parameterkarten selektiert. Eine potentielle Fehlerquelle ergibt sich aus der beschränkten Patientenpopulation, besonders im Hinblick auf die Variabilität in den sCJK-Subgruppen. Trotzdem konnten in der vorliegenden methodischen Pilotstudie das Potential der MT-Sättigungskarten, Veränderungen in bei sCJK-Patienten zu detektieren, nachgewiesen werden.

Für zukünftige aufbauende Studien zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der MT-Karten in der sCJK-Diagnostik werden größere - gegebenenfalls multizentrische - Studien empfohlen, bei denen die CJK-Patienten nach den Subtypen eingeteilt werden. Weiterhin könnten ergänzend postmortale MR-Untersuchungen mit den weitgehend temperaturunabhängigen MT-Karten zur Korrelationsbestimmung der Signaländerungen in der MT-Bildgebung mit histologischen Untersuchungen durchgeführt werden.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass drei von fünf sCJK-Patienten nicht histologisch gesichert, sondern klinisch als „wahrscheinliche sCJK“ eingestuft worden waren.

Zudem lagen keine weiteren klinischen Daten, insbesondere über den Zeitpunkt der Untersuchung im Krankheitsverlauf vor. Diese Information ist nicht unbedeutend, da die histopathologischen Veränderungen in Ihrer Ausprägung im Krankheitsverlauf variieren können. Außerdem lagen bei den histologisch verifizierten Patienten keine Klassifizierungen zu den Subtypen vor. Die Angaben des Subtyps sind jedoch von Interesse, da unterschiedliche Ausbreitungsmuster von Gewebepathologien sowie

Läsions-Verteilungsmuster in der MR-Bildgebung bekannt sind (Mittal et al. 2002, Meissner et al. 2009).

Des Weiteren besteht eine potentielle Fehlerquelle in der manuellen ROI-Analyse. Die Reliabilität wird durch eine manuelle ROI-Platzierung erniedrigt. Unterschiede durch einen inhomogenen Aufbau von Strukturen (wie z.B. dem Thalamus mit seinen unterschiedlichen Axondichten) können bei einer randständig medialen ROI-Platzierung falsch niedrige und bei einer lateralen ROI-Platzierung innerhalb des Thalamus falsch erhöhte MT-Werte angeben. Eine exakte ROI-Platzierung ist deshalb als unerlässlich zu erachten.

Eine mögliche Lösung bietet eine automatische ROI-Definition von subkortikalen Strukturen durch das "Tool" *FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool (FIRST)*. Für eine automatische Segmentierung eignen sich insbesondere die MT-Sättigungskarten aufgrund ihres hohen inhärenten Kontrastes (Helms et al. 2009). Dieses Verfahren wurde in der Arbeit getestet, um subkortikale Strukturen wie das Putamen, den Ncl. caudatus, den Thalamus oder die Amygdala im Ganzen als ROI zu erfassen. Neben einer vermutet besseren Reproduzierbarkeit des automatisierten Verfahrens können außer der Signalintensität in der ROI auch die Größe der Zielstruktur als zusätzlicher Parameter bestimmt werden. Als problematisch hat sich jedoch die Fehllokalisierung bei stark atrophischen Strukturen erwiesen, weshalb FIRST bei der Analyse der sCJD Daten nicht verwendet wurde.

Alternativ zu einer ROI-Analyse könnte in zukünftigen Studien eine Voxel-basierte Quantifizierung durchgeführt werden. In einer 2011 veröffentlichten Arbeit wird die Voxel-basierte Quantifizierung angewendet, um mittels quantitativer MR-Bildgebung die Gewebeeigenschaften von normal alternden Gehirnen zu untersuchen. Hierzu wurden 5 Parameterkarten miteinander korreliert (Draganski et al. 2011). Mit dieser Methode können in mehreren aufeinander registrierten Gehirnen ohne aufwendige ROI-Platzierungen Regionen detektiert werden, die Abweichungen in Signalintensitäten in einer zu analysierenden Gruppe aufweisen. Hierzu werden jedoch eine größere Patientenzahl bzw. größere Kontrollen benötigt. Limitierend könnten sich aber auch hier starke Atrophien erweisen. Eine weitere Voraussetzung ist eine gute Registrierung aller Gehirne.

Die Koregistrierung der MT- und MD-Karten stellte in der vorliegenden Arbeit eine weitere Limitierung dar. Erschwert wurde dieser Arbeitsschritt zum einen durch die niedrige Auflösung der MD-Karten und zum anderen durch die mit

Suszeptibilitätsartefakten behafteten Diffusions-gewichteten EPI-Bilder. Um den Einfluss der Verzerrung bei der Koregistrierung zu reduzieren und die Koregistrierung zu verbessern, wurden die Karten frontal beschnitten. Eine verzerrungsfreie MR-Diffusions-Bildgebung mittels der *Stimulated-Echo-Acquisition-Mode- (STEAM)* Technik (Nolte et al. 2000) könnte die räumliche Übereinstimmung verbessern und somit die ROI-Analyse verlässlicher machen. Allerdings ist diese Technik im Gegensatz zu den EPI-Sequenzen stark anfällig für Bewegungsartefakte (Helms, private Mitteilung).

Um die Koregistrierung zu verbessern, könnten auch alternativ in zukünftigen Studien dünnere Schichten in der DW-Bildgebung erzeugt werden. Das in dieser Arbeit verwendete DW-Bildmaterial wurde klinisch diagnostischen Protokollen mit dicken DW-Schichten entnommen. Mit modernen Geräten sind Schichtdicken von 1,7 mm möglich.

5. Zusammenfassung

Die MT-Sättigung stellt einen neuen semi-quantitativen Parameter zur Beschreibung des MT-Kontrastes in der MR-Bildgebung dar. Der MT-Kontrast im Gewebe wird dabei vom makromolekularen Gehalt bestimmt. Eine Verstärkung dieses Grauwertkontrastes kann durch eine zusätzliche Falschfarben-Darstellung erreicht werden. Die vorliegende Arbeit zeigt ein Beispiel für die klinische Anwendung dieses Kontrastes bei der Detektion und Quantifizierung mikrostruktureller Veränderungen bei der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. Charakteristisch für die sCJK sind Ablagerungen pathologischer Prion-Proteine, spongiformer Umbau des Neuropils sowie astrozytäre Gliose und Nervenzellverlust.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die MT-Karten sowohl durch eine ROI-Analyse als auch visuell die Möglichkeit bieten, die für eine sCJK typischen pathologischen Veränderungen im Ncl. caudatus und im Putamen zu detektieren. Durch Korrelation mit der in der CJK-Diagnostik vorrangig verwendeten Diffusions-Bildgebung erfolgte eine Verifizierung der MT-Sättigung als ein zuverlässiger Parameter in der CJK-Diagnostik und die Charakterisierung der ihr zugrunde liegenden mikrostrukturellen Veränderung. Eine Korrelation zwischen einer Zunahme des Wassergehaltes (niedrige MT-Werte) und einer Abnahme der mittleren Diffusion deutet dabei auf flüssigkeitsgefüllte Diffusions-Barrieren. Hierbei kann es sich um mikrozystische Veränderungen im Neuropil handeln. Eine inverse Korrelation im Pulvinar sowohl in der erkrankten als auch in der gesunden Kohorte deutet dagegen auf inhärent strukturelle Barrieren hin, die die Diffusion dominierend einschränken.

Das Ergebnis der Bestimmung der MT-Sättigung zeigt, dass diese das Potential hat, als diagnostisches Kriterium bei der sCJK eingesetzt zu werden. Des Weiteren bieten die MT-Karten neue Betrachtungsmöglichkeiten der Pathogenese der CJK. Dabei kann der Informationsgewinn gesteigert werden, indem verschiedene quantitative MR-Techniken miteinander kombiniert werden. Um Angaben über Sensitivität und Spezifität der MT-Karten bezüglich der CJK-Diagnostik machen zu können, werden jedoch weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven benötigt.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Veränderungen in der Spongiformität bei sCJK.....	13
Abbildung 2: Graphische Darstellung des Signalabfalls bei Diffusions-gewichteten EPI-Sequenzen abhängig vom b-Wert.....	20
Abbildung 3: MD-Karte, berechnet aus den drei Diffusions-gewichteten Aufnahmen aus der Abbildung 2.....	22
Abbildung 4: Lage und Richtungsbezeichnungen am Gehirn.....	27
Abbildung 5: Synopsis: Koregistrierung MT auf MD.....	30
Abbildung 6.1: ROI-Platzierung im Kopf des Ncl. caudatus links.....	33
Abbildung 6.2: ROI-Platzierung im Putamen links.....	33
Abbildung 6.3: ROI-Platzierung im Pulvinar links.....	33
Abbildung 6.4: ROI-Platzierung in der Amygdala links.....	33
Abbildung 7: MRT-Aufnahmen einer gesunden und einer an sCJK erkrankten Person.....	38
Abbildung 8: Falschfarben-Darstellung und zugehöriges Histogramm einer MT-Karten einer gesunden Kontrollperson.....	39
Abbildung 9: Vergleich einer MT-Karte einer gesunden mit einer an sCJK Erkrankten Person: Falschfarben-Darstellung und zugehöriges Histogramm.....	40
Abbildung 10: Boxplots: MT-Werte Nucleus caudatus.....	41
Abbildung 11: Boxplots: MT-Werte Putamen.....	42
Abbildung 12: Boxplots: MT-Werte Pulvinar.....	43
Abbildung 13: Boxplots: MT-Werte Amygdala.....	43
Abbildung 14: Korrelation von MT- und MD-Werten, Nucleus caudatus.....	45
Abbildung 15: Korrelation von MT- und MD-Werten, Putamen.....	46
Abbildung 16: Korrelation von MT- und MD-Werten, Pulvinar.....	47

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der menschlichen TSE nach ihrer Ätiologie.....	5
Tabelle 2: Klinische Symptome bei der sCJK im Krankheitsverlauf	9
Tabelle 3: Klassifikation der Diagnosekriterien der sCJK.....	10
Tabelle 4: Prozentuale Anteile der Läsions-Verteilungsmuster in der MR-Bildgebung bei sCJK-Patienten gegliedert nach den Subtypen.....	12
Tabelle 5: Sequenzparameter.....	26
Tabelle 6: Einstellmöglichkeit für die ROI.....	31
Tabelle 7: MT-Werte im Vergleich zwischen dem Kontroll- und dem sCJK-Kollektiv.....	41
Tabelle 8: MD-Werte im Vergleich zwischen dem Kontroll- und dem sCJK-Kollektiv.....	44

6.3. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADC	<i>apparent diffusion coefficient</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V
BET	<i>brain extraction tool</i>
BSE	bovine spongiforme Enzephalopathie
CJK	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit; <i>Creutzfeldt-Jakob disease</i> (CJD)
iCJK	iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit; <i>engl.: iCJD</i>
sCJK	sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit; <i>engl.: sCJD</i>
vCJK	Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit; <i>engl.: vCJD</i>
CSF	<i>cerebrospinal fluid</i>
CV	coefficient of variation, deutsch: Varianzkoeffizient
CWD	<i>chronic wasting disease</i>
DICOM	<i>digital imaging and communications in medicine</i>
DW	Diffusionswichtung
DWI	<i>diffusion-weighted imaging</i>
EEG	Elektroenzephalografie
EPI	<i>echo-planar imaging</i>
EUE	<i>exotic ungulate encephalopathy</i>
EZR	Extrazellularraum
fFI	<i>fatal familial insomnia</i>
FIRST	<i>FMRIB's integrated registration and segmentation tool</i>
FLAIR	<i>fluid-attenuated inversion recovery</i>
FLASH	<i>fast low-angle shot</i>
FMRIB	<i>functional magnetic resonance imaging of brain</i>
FOV	<i>field of view</i>
FSE	feline spongiforme Enzephalopathie
GPI	Glykoysl-1-phosphatidylinositol
GRE	Gradienten-Echo
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom
HF	Hochfrequenz

Ktr	Kontrolle
MD	Mittlere Diffusivität
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MT	Magnetisierungstransfer
MTR	Magnetisierungstransfer-Ratio
n	Anzahl
Ncl.	Nucleus
PD-w	Protonendichte-gewichtet
PK	Proteinkinase K
PSWC	<i>periodic sharp wave complexes</i>
Prion	<i>proteinaceous infectious particle</i>
Prnp	Prion-Protein-Gen
PrP	Prion-Protein
<i>PrP^c</i>	physiologisches Prion-Protein (c= cellular)
<i>PrP^{Sc}</i>	pathologisches Prion-Protein (Sc = Scrapie)
ROI	<i>region of interest</i>
sog.	sogenannte
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
TME	<i>transmissible mink encephalopathy</i>
TSE	transmissible spongiforme Enzephalopathie
s.	siehe
SE	Spin-Echo
sFI	<i>sporadic familial insomnia</i>
STEAM	<i>stimulated echo acquisition mode</i>
StDev	<i>standard deviation</i>
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
vs.	versus
WHO	<i>world health organization</i>
3D	dreidimensional

7. Literaturverzeichnis

Aguzzi A, Polymenidou M (2004): Mammalian Prion Biology: One Century of Evolving Concepts. *Cell* 116, 313–327

AWMF online: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in Neurologie. Kapitel Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten. Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Hrsg. v. der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stand September 2012, Gültig bis 10. August 2014

Bammer R (2003): Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 45, 169-184

Belay ED (1999): Transmissible Spongiform Encephalopathies in Humans. *Annu. Rev. Microbiol* 53, 283-314

Bell JE, Ironside JW (1993): Neuropathology of spongiform encephalopathies in humans. *Ber Med Bull* 49, 738- 777

Boesenberg C, Schulz-Schaeffer WJ, Meissner B, Kallenberg K, Bartl M, Heinemann U, Anna Krasnianski, Stoeck K, Varges D, Zerr I (2005): Clinical Course in Young Patients with Sporadic Creutzfeldt–Jakob Disease. *Ann Neurol* 58, 533–543

Bounhar Y (2001) Prion Protein Protects Human Neurons against Bax-mediated Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry* 276, 39145-39149

Brown DR, Qin K, Herms JW, Madlung A, Manson J, Strome R, Fraser PE, Kruck T, von Bohlen A, Schulz-Schaeffer W, Giese A, Westaway D, Kretzschmar H (1997): The cellular prion protein binds copper in vivo. *Nature* 390, 684–687

Brown K, Mastrianni JA (2010): The prion diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 23, 277-298

Brown P (2007): Creutzfeldt-Jakob disease: reflections on the risk from blood product therapy. *Haemophilia* 13, 33-40

Brown P, Preece MA, Will RG (1992): "Friendly fire" in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 340, 24-27

Brown P, Will RG, Bradley R, Asher DM, Detwiler L (2001): Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: background, evolution, and current concerns. *Emerg Infect Dis* 7(1), 6-16

Brown P, Brunk C, Budka H, Cervenakova L, Collie D, Green A, Ironside J, Knight R, MacKenzie MJ, Pergami P: CHAPTER 2 The nature of the infectious agent; in: WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies Including variant Creutzfeldt-Jakob disease, hrsg. v. World Health Organization, Vol 1, World Health Organization Communicable Disease Surveillance and Response, Geneva 2003 a, 3-5

Brown P, Brunk C, Budka H, Cervenakova L, Collie D, Green A, Ironside J, Knight R, MacKenzie MJ, Pergami P: Chapter 3 Animal transmissible spongiform encephalopathies; in: WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies Including variant Creutzfeldt-Jakob disease, hrsg. v. World Health Organization, Vol 1, World Health Organization Communicable Disease Surveillance and Response, Geneva 2003 b, 6-10

Brown P, Brunk C, Budka H, Cervenakova L, Collie D, Green A, Ironside J, Knight R, MacKenzie MJ, Pergami P: CHAPTER 4 Human transmissible spongiform encephalopathies; in: WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies Including variant Creutzfeldt-Jakob disease, hrsg. v. World Health Organization, Vol 1, World Health Organization Communicable Disease Surveillance and Response, Geneva 2003 c, 11-27

Brown P, Brandel JP, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, Ladogana A, Pocchiari M, Leschek EW (2012): Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis* 18(6), 901-907

Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, Mc Cardle L, Chree A, Hope J, Birkett C (1997): Transmissionstomice indicate that 'newvariant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 389, 498-501

Budka H (2003): Neuropathology of prion diseases. *Br Med Bull* 66, 121-130

Carswell C, Thompson A, Lukic A, Stevens J, Rudge P, Mead S, Collinge J, Hyare H (2012): MRI findings are often missed in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *BMC Neurol* 12(153), 1-5

Cashman NR, Loertscher R, Nalbantoglu J, Shaw I, Kascsak RJ, Bolton DC, Bendheim PE (1990): Cellular isoform of the scrapie agent protein participates in lymphocyte activation. *Cell* 61, 185-92

Chongsuk R (2007): Prions and Prion Diseases: Fundamentals and Mechanistic Details. *J Microbiol Biotechnol* 17, 1059-1070

Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, Colchester AC, Knight R, Will RG (2001): MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol* 56, 726-739

Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, Ironside JW, Cooper S, Zeidler M, Knight R, Will RG (2003): Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases. *AJNR. Am J Neuroradiol* 24(8), 1560-1569

Collinge J (1999): Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 354, 317-323

Collinge J (2001): Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Neuroscience* 24, 519

Collins S, McLean CA, Masters CL (2001): Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci* 8, 387-397

Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, Klug GM, van Duijn C, Pologgi A, Pocchiari M, Almonti S, Cuadrado-Corrales N, de Pedro-Cuesta J (2006): Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 129(Pt 9), 2278-87

Creutzfeldt HG (1920): Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z ges Neurol Psychiatr* 57, 1-18

de Silva R, Ironside JW, McCardle L, Esmonde T, Bell J, Will R, Windl O, Dempster M, Estibeiro P, Lathe R (1994): Neuropathological phenotype and 'prion protein' genotype correlation in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 179(1-2), 50-2

Deloire-Grassin MS, Brochet B, Quesson B, Delalande C, Dousset V, Canioni P, Petry KG (2000): In vivo evaluation of remyelination in rat brain by magnetization transfer imaging. *J Neurol Sci* 178, 10–16

Dousset V, Grossman RI, Ramer KN, Schnall MD, Young LH, Gonzalez-Scarano F, Lavi E, Cohen JA (1992): Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: lesion characterization with magnetization transfer imaging. *Radiology* 182, 483-491

Draganski B, Ashburner J, Hutton C, Kherif F, Frackowiak RS, Helms G, Weiskopf N (2011): Regional specificity of MRI contrast parameter changes in normal ageing revealed by voxel-based quantification (VBQ). *Neuroimage* 55(4), 1423-34

Dürig J, Giese A, Schulz-Schaeffer W, Rosenthal C, Schmücker U, Bieschke J, Dührsen U, Kretzschmar HA (2000): Differential constitutive and activation-dependent expression of prion protein in human peripheral blood leucocytes. *Br J Haematol* 108(3), 488-495

Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AG, Streeten B, Cowen D (1974): Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 290, 692–693

Edzes HT, Samulski ET (1977): Cross relaxation and spin diffusion in the proton NMR of hydrated collagen. *Nature* 265, 521-523

Focke NK, Helms G, Pantel PM, Scheewe S, Knauth M, Bachmann CG, Ebentheuer J, Dechent P, Paulus W, Trenkwalder C (2011): Differentiation of typical and atypical Parkinson syndromes by quantitative MR imaging. *AJNR. Am J Neuroradiol* 32(11), 2087-2092

Ford MJ, Burton LJ, Morris RJ, Hall SM (2002): Selective expression of prion protein in peripheral tissues of the adult mouse. *Neuroscience* 113, 177-192

Gajdusek DC, Zigas V (1957): Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population. *N Engl J Med* 257, 974-978

Galanaud D, Haïk S, Linguraru MG, Ranjeva JP, Faucheux B, Kaphan E, Ayache N, Chiras J, Cozzone P, Dormont D (2010): Combined Diffusion Imaging and MR Spectroscopy in the Diagnosis of Human Prion Diseases *AJNR Am J Neuroradiol* 31, 1311–1318

Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG (2003): Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br Med Bull* 66, 213-239

Gambetti P, Cali I, Notari S, Kong Q, Zou WQ, Surewicz WK (2011): Molecular biology and pathology of prion strains in sporadic human prion diseases. *Acta Neuropathol* 121(1), 79-90

Gerstmann J (1928): Über ein noch nicht beschriebenes Reflexphänomen bei einer Erkrankung des zerebellären Systems. *Wein Medizin Wochenschr* 78, 906–908

Gertz HJ, Henkes H, Cervos-Navarro J (1988): Creutzfeldt-Jakob disease: correlation of MRI and neuropathologic findings. *Neurology* 38, 1481-1482

Geschwind MD, Potter CA, Sattavat M, Garcia A, Rosen HJ, Miller BL, DeArmond SJ (2009): Correlating DWI MRI with pathological and other features of Jakob-Creutzfeldt disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 23(1), 82–87

Gringel T, Schulz-Schaeffer W, Eloff E, Frölich A, Dechent P, Helms G. (2009): Optimized high-resolution mapping of magnetization transfer (MT) at 3 Tesla for direct visualization of substructures of the human thalamus in clinically feasible measurement time. *J Magn Reson Imaging* 29, 1285-1292.

Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hänicke W, Merboldt KD (1986): FLASH Imaging. Rapid NMR Imaging Using Low Flip-Angle Pulses. *J Magn Reson* 67, 258-266

Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R (2006): Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics* 26 Suppl 1, 205-223

Hahn EL (1950): Spin Echoes. *Physical Review* 80, 580 – 594

Haïk S, Dormont D, Faucheux BA, Marsault C, Hauw JJ (2002): Prion protein deposits match magnetic resonance imaging signal abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 51(6), 797-799

Hanyu H, Asano T, Kogure D, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M (2000): [Relation between hippocampal damage and cerebral cortical function in Alzheimer's disease]. *Nihon Ronen Igakkai zasshi. Japanese journal of geriatrics* 37(11), 921-927

Heiland S, Sartor K (1999): Magnetresonanztomographie beim Schlaganfall - Methodische Grundlagen und klinische Anwendung. *RöFo* 171(1), 3-14

Helms G, Pringer A (2005): Simultaneous measurement of saturation and relaxation in human brain by repetitive magnetization transfer pulses. *NMR Biomed* 18, 44-50

Helms G, Dathe H, Dechent P (2010): Modeling the influence of TR and excitation flip angle on the magnetization transfer ratio (MTR) in human brain obtained from 3D spoiled gradient echo MRI. *Magn Reson Med* 64, 177-185

Helms G, Finsterbusch J, Weiskopf N, Dechent P (2008a): Rapid radiofrequency field mapping in vivo using single-shot STEAM MRI. *Magn Reson Med* 60,739-743

Helms G, Dathe H, Kallenberg K, Dechent P (2008b): High-resolution maps of magnetization transfer with inherent correction for RF inhomogeneity and T1 relaxation obtained from 3D FLASH MRI. *Magn Reson Med* 60, 1396-1407

Helms G, Draganski B, Frackowiak R, Ashburner J, Weiskopf N (2009): Improved segmentation of deep brain grey matter structures using magnetization transfer (MT) parameter maps. *Neuroimage* 47(1), 194-198

Henkelman RM, Stanisz GJ, Graham SJ (2001): Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR Biomed* 2001 14(2), 57-64

Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle K, Gowland I, Collinge J (1997): The same prion strain causes vCJD and BSE *Nature* 389, 448-450

Horiuchi M, Yamazaki N, Ikeda T, Ishiguro N, Shinagawa M (1995): A cellular form of prion protein (PrPC) exists in many non-neuronal tissues of sheep. *J Gen Virol* 10, 2583-2587

Hörnlimann B (2005): Prionen – eine Herausforderung der Hygieia. *Schweiz. Arch. Tierheilk* 147, 25-27

Huisman TA (2003): Diffusion-weighted imaging: basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. *Eur Radiol* 13, 2283-2297

Hyare H, Thornton J, Stevens J, Mead S, Rudge R, Collinge J, Yousry TA, Jäger HR (2010): High-b-Value Diffusion MR Imaging and Basal Nuclei Apparent Diffusion Coefficient Measurements in Variant and Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 31,521-526

Ironside JW, Ghetti B, Head MW, Piccardo P, Will RG: Prion diseases; in: Greenfield's Neuropathology Eighth Edition, Band II; hrsg v. Love S, Louis DN, Ellison DW; Hodder Education, London. 2008, 1197-1264

Jakob MA (1921): Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde. (Spastische Pseudosklerose - Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). Z ges Neurol Psychiatr 64, 147–228

Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Jastrow U, Poser S, Meissner B, Tschampa HJ, Zerr I, Knauth M (2006): Creutzfeldt-Jakob disease: comparative analysis of MR imaging sequences. AJNR Am J Neuroradiol 27, 1459-1462

Kanaani J, Prusiner SB, Diacovo J, Baekkeskov S, Legname G (2005): Recombinant prion protein induces rapid polarization and development of synapses in embryonic rat hippocampal neurons in vitro. J Neurochem 95(5), 1373-1386

Katscher F (1998): It's Jakob's disease, not Creutzfeldt's. Nature 393, 11

Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, Collins SJ, Boyd A, Giulivi A, Coulthart M (2005): Genetic prion disease: the EUROCCJD experience. Hum Genet 118(2), 166-74

Kovanen J, Erkinjuntti T, Iivanainen M, Ketonen L, Haltia M, Sulkava R, Sipponen JT (1985): Cerebral MR and CT imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. J Comput Assist Tomogr 9, 125-8

Kropp S, Finkenstaedt M, Zerr I, Schröter A, Poser S (2000): Diffusion-weighted MRI in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. Nervenarzt 71, 91-95

Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug GM, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A (2005): Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. Neurology 64(9), 1586-1591

Lantos PL (1992): From slow virus to prion: a review of transmissible spongiform encephalopathies. *Histopathology* 20, 1-11

Li R, Liu D, Zanusso G, Liu T, Fayen JD, Huang JH, Petersen RB, Gambetti P, Sy Ms (2001): The expression and potential function of cellular prion protein in human lymphocytes. *Cell Immunol* 207, 49–58

Lin YR, Young GS, Chen NK, Cillon WP, Wong S (2006): Creutzfeldt-Jakob Disease Involvement Rolandic Cortex: A Quantitative Apparent Diffusion Coefficient Evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol* 27, 1755–1759

Lodi R, Parchi P, Tonon C, Manners D, Capellari S, Strammiello R, Rinaldi R, Testa C, Malucelli E, Mostacci B, Rizzo G (2009): Magnetic resonance diagnostic markers in clinically sporadic prion disease: a combined brain magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Brain* 132, 2669–2679

Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Laguresi A, Tinuper P, Zucconi M, Gembetti P (1986): Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 315, 997–1003

Mai JK, Paxinos G, Voss T: Atlas of the Human Brain. 3rd ed, Academic Press, New York. 2007

Manners DN, Parchi P, Tonon C, Capellari S, Strammiello R, Testa C, Tani G, Malucelli E, Spagnolo C, Cortelli P (2009): Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 72(16), 1425-1431

Mansfield P (1977): Multiplanar image formation using NMR spin echoes. *J. Phys. C* 10, L55–L58

Masters CL, Richardson JR EP (1978): Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). The nature and progression of spongiform change. *Brain* 101(2), 333-344

Matoba M, Tonami H, Miyaji H, Yokota H, Yamamoto I (2001): Creutzfeldt-Jakob disease: serial changes on diffusion-weighted MRI. *J Comput Assist Tomogr* 25(2), 274-277

Mead S (2006): Prion disease genetics. *Eur J Hum Genet* 14(3), 273-281

Meissner B, Körtner K, Bartl M, Jastrow U, Mollenhauer B, Schröter A, Finkenstaedt M, Windl O, Poser S, Kretzschmar HA (2004): Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology* 63, 450-456

Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Collie D, Summers DM, Almonti S, Collins SJ, Smith P, Cras P, Zerr I (2009): MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 72(23), 1994-2001

Milhavet O, Lehmann S (2002): Oxidative stress and the prion protein in transmissible spongiform encephalopathies. *Brain Res Brain Res Rev* 38(3), 328-339

Mittal S, Farmer P, Kalina P, Kingsley PB, Halperin J (2002): Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 59(1), 128-134

Mizutani T, Okumura A, Oda M, Shiraki H (1981): Panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease: primary involvement of the cerebral white matter. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44, 103-115

Montagna_P, Gambetti_P, Cortelli_P, Lugaresi_E (2003): Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol* 2(3), 167-176

Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, Wendland MF, Weinstein PR (1990): Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 14(2), 330-346

Moser M, Colello RJ, Pott U, Oesch B (1995): Developmental expression of the prion protein gene in glial cells. *Neuron* 14(3), 509-517

Mouillet-Richard S, Ermonval M, Chebassier C, Laplanche JL, Lehmann S, Launay JM, Kellermann O (2000): Signal Transduction Through Prion Protein. *Science* 289, 1925-1928

Murata T, Shiga Y, Higano S, Takahashi S, Mugikura S (2002): Conspicuity and evolution of lesions in Creutzfeldt-Jakob disease at diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 23(7), 1164-1172

Nolte UG, Finsterbusch J, Frahm J (2000): Rapid isotropic diffusion mapping without susceptibility artifacts: whole brain studies using diffusion-weighted single-shot STEAM MR imaging. *Magn Reson Med* 44(5), 731-736

Okumura A, Takenaka K, Nishimura Y, Asano Y, Sakai N, Kuwata K, Era S (1999): The characterization of human brain tumor using magnetization transfer technique in magnetic resonance imaging. *Neurol Res* 21(3), 250-4

Onofrij M, Fulgente T, Gambi D, Macchi G (1993): Early MRI findings in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 240, 423-426

Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, Mehlhorn I, Huang Z, Fletterick RJ, Cohen FE (1993): Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(23), 10962-10966

Parchi P, Castellani R, Capellari S, Ghetti B, Young K, Chen SG, Farlow M, Dickson DW, Sima AAF, Trojanowski JQ (1996): Molecular Basis of Phenotypic Variability in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Ann Neurol* 39, 767-778

Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P (1999): Classification of Sporadic Creutzfeldt – Jakob Disease Based on Molecular and Phenotypic Analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46, 224-233

Parchi P, Strammiello R, Notari S, Giese A, Langeveld JP, Ladogana A, Zerr I, Roncaroli F, Cras P, Ghetti B (2009): Incidence and spectrum of sporadic

Creutzfeldt-Jakob disease variants with mixed phenotype and co-occurrence of PrPSc types: an updated classification. *Acta Neuropathol* 118(5), 659-671

Pattison IH (1966): The relative susceptibility of sheep, goats and mice to two types of the goat scrapie agent. *Res Vet Sci* 7, 207-212

Petrakis S, Sklaviadis T (2006): Identification of proteins with high affinity for refolded and native PrPC. *Proteomics* 6(24), 6476-6484

Prusiner SB (1982): Novel Proteinaceous Infectious Particles Cause Scrapie. *Science* 216, 136-144

Prusiner SB (1989): Scrapie Prions. *Annu. Rev. Microbiol* 43, 345-374

Prusiner SB (1991): Molecular Biology of Prion diseases. *Science* 252, 1515-1522

Prusiner SB (1997): Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 278, 245-251

Prusiner SB (1998): Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(23), 13363-13383

Prusiner SB (2001): Shattuck lecture - neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 344(20), 1516-1526

Rezaie P, Lantos PL (2001): Microglia and the pathogenesis of spongiform encephalopathies. *Brain Res Brain Res Rev* 35, 55-72

Robakis NK, Devine-Gage EA, Jenkins EC, Kascak RJ, Brown TW, Krawczun MS (1986) Localization of a human gene homologous to the PrP gene on the p arm of chromosome 20 and detection of Prp-related antigens in normal brain. *Biochem Biophys Res Commun* 140, 758- 765

Röther J, Schwartz A, Härle M, Wentz KU, Berlit P, Hennerici M (1992): Magnetic resonance imaging follow-up in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 239, 404-406

Roucou X, LeBlanc AC (2005): Cellular prion protein neuroprotective function: implications in prion diseases. *J Mol Med (Berl)* 83(1), 3-11

Safar JG, Geschwind MD, Deering C, Didorenko S, Sattavat M, Sanchez H, Serban A, Vey M, Baron H, Giles K (2005): Diagnosis of human prion disease. Proc Natl Acad Sci U S A 102, 3501-6

Santuccione A, Sytnyk V, Leshchyn'ska I, Schachner M (2005): Prion protein recruits its neuronal receptor NCAM to lipid rafts to activate p59fyn and to enhance neurite outgrowth. J Cell Biol 169(2), 341-354

Schmidt W: Grundlagen anatomischer Strukturen und ihrer Darstellung; in: Anatomie: Duale Reihe, 2. Auflage; hrsg. v. Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Wurzinger LJ; Thieme Verlag KG, Stuttgart. 2010, 2-19

Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, Miller DH (2004): Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. Ann Neurol 56, 407–415

Schröter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S (2000): Magnetic Resonance Imaging in the Clinical Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. Arch Neurol 57, 1751-1757

Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Windl O, Kretschmar HA (1996): Polymorphism at codon 129 of the prion protein gene determines cerebellar pathology in Creutzfeldt-Jakob disease. Clin Neuropathol 15, 353-357

Schulz-Schaeffer WJ, Tschoke S, Kranefuss N, Drose W, Hause-Reitner D, Giese A, Groschup MH, Kretschmar HA (2000): The paraffin-embedded tissue blot detects PrP(Sc) early in the incubation time in prion diseases. Am J Pathol 156, 51-56

Schwaninger M, Winter R, Hacke W, von Kummer R, Sommer C, Kiessling M, Schulz-Schaeffer WJ, Kretschmar HA (1997): Magnetic resonance imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: evidence of focal involvement of the cortex. Neurol Neurosurg Psychiatry 63, 408-409

Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, Konno H, Doh-ura K, Mugikura S, Tamura H (2004): Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker in Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 63, 443-449

Siddique D, Hyare H, Wroe S, Webb T, Macfarlane R, Rudge P, Collinge J, Powell C, Brandner S, Thornton JS (2010): Magnetization transfer ratio may be a surrogate of spongiform change in human prion diseases. *Brain* 133(10), 3058-3068

Sigurdson CJ, Miller MW (2003): Other animal prion diseases. *Br Med Bull* 66, 199-212

Spielmeyer W (1922): Die histopatologische Forschung in der Psychiatrie. *Klin. Wochenschr* 37, 1817–1819

Stahl N, Borchelt DR, Hsiao K, Prusiner SB (1987): Scrapie prion protein contains a phosphatidylinositol glycolipid. *Cell* 51(2), 229-40

Stejskal EO, Tanner JE (1965): Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *J Chem. Phys* 42, 288–292

Telling GC, Parchi P, DeArmond SJ, Cortelli P, Montagna P, Gabizon R, Mastrianni J, Lugaresi E, Gambetti P, Prusiner SB (1996): Evidence for the conformation of the pathologic isoform of the prion protein enciphering and propagating prion diversity. *Science* 274(5295), 2079-2082

Thierry AG, Huisman M (2003): Diffusion-weighted imaging: basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. *Eur Radiol* 13, 2283-2297

Tobler I, Gaus SE, Deboer T, Achermann P, Fischer M, Rulicke T, Moser M, Oesch B, McBride PA, Manson JC (1996): Altered circadian activity rhythms and sleep in mice devoid of prion protein. *Nature* 380, 639–642

Tschampa HJ, Zerr I, Urbach H (2007a): Radiological assessment of Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur Radiol* 17(5), 1200-1211

Tschampa HJ, Mürtz P, Flacke S, Paus S, Schild HH, Urbach H (2003): Thalamic Involvement in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: A Diffusion-Weighted MR Imaging Study *AJNR Am J Neuroradiol* 24, 908–915

Tschampa HJ, Kallenberg K, Kretzschmar HA, Meissner B, Knauth M, Urbach H, Zerr I (2007b): Pattern of cortical changes in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 28, 1114-1118

Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, Meissner B, Nicolay C, Kretzschmar HA, Knauth M, Zerr I (2005): MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain* 128, 2026–2033

Tsuchiya K, Yagishita S, Ikeda K, Sano M, Taki K, Hashimoto K, Watabiki S, Mizusawa H (2004): Coexistence of CJD and Alzheimer's disease: an autopsy case showing typical clinical features of CJD. *Neuropathology* 24(1), 46-55

van Buchem MA, Udupa JK, McGowan JC, Miki Y, Heyning FH, Boncoeur-Martel MP, Kolson DL, Polansky M, Grossman RI (1997): Global volumetric estimation of disease burden in multiple sclerosis based on magnetization transfer imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 18, 1287–1290

Vrancken AF, Frijns CJ, Ramos LM (2000): FLAIR MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 55, 147-148

Walis A, Liberski PP, Brown P, Gajdusek DC (1997): Electron microscope studies of the optic nerve in experimental scrapie and the panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease. *Folia Neuropathol* 35(4), 255-258

Weishaupt D, Köchli VD, Marineck B: *Wie funktioniert MRI?* 6. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg. 2009

Westergard L, Christensen HM, Harris DA (2007): The cellular prion protein (PrP(C)): its physiological function and role in disease. *Biochim Biophys Acta* 1772(6), 629-44

WHO (1998): Human transmissible spongiform encephalopathies. *Wkly Epidemiol Rec* 47, 361-365

Will RG, Ironside JW (1996): A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in UK. *Lancet* 347,921-925

Wolff SD, Balaban RS (1989): Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magn Reson Med* 10, 135–144

Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ (2005): Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 26, 1551–1562

Zerr I, Poser S (2002): Clinical diagnosis and differential diagnosis of CJD and vCJD. With special emphasis on laboratory tests. *APMIS* 110(1), 88-98

Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro CJ, Knight RS, Bernheimer H, Cardone F, Delasnerie-Lauprêtre N, Cuadrado CN (2000): Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 55(6), 811-815

Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, Breithaupt M, Vargas D, Meissner B, Ladogana A (2009): Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 132(10), 2659-2668

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. rer. nat. Gunther Helms für die Bereitstellung des Themas, die kompetente Betreuung bei der Bearbeitung der Daten und der statistischen Auswertung, für die Motivation und das Interesse am Fortgang der Arbeit sowie für die unermüdliche Begleitung dieser Dissertation.

Ich danke PD Dr. Herrn Peter Dechent, dass ich diese Arbeit in der Forschergruppe „MR Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ durchführen konnte. Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern - insbesondere bei Carsten Schmidt-Samoa - für die zahlreichen Hilfestellungen bedanken.

Ein großer Dank gilt auch Prof. Dr. Inga Zerr und Dr. Kai Kallenberg für die MR-Daten der sCJD-Patienten des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance Transmissibler Spongiformer Erkrankungen, Dr. Niels K. Focke für die Bereitstellung der Kontrolldaten sowie Herrn PD Dr. Walter J. Schulz-Schaeffer für die histologische Begutachtung.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der öffentlichen Version für die SUB nicht enthalten.