

MRI- en MRS-onderzoek

E.J. 's-Gravenmade, fysisch-chemicus
J.M. Minderhoud, neuroloog

Toepassing bij patiënten met multipale sclerose en proefdieren met experimentele allergische encephalomyelitis

Samenvatting. Magnetic Resonance Imaging (MRI) is een moderne beeldvormingstechniek, die in de geneeskunde wordt toegepast bij het bestuderen van anatomische structuren. MR-spectroscopie (MRS) is een techniek, waarmee op non-invasieve wijze onderzoek kan worden gedaan naar de stofwisseling in levende weefsels. Bij demyeliniserende ziekten, zoals multipale sclerose, kunnen hiermee actieve en chronische MS-haarden in het centraal zenuwstelsel worden bestudeerd. 'Spectroscopical imaging' biedt in de kliniek een goede mogelijkheid om actieve en chronische ('burned out') plaques te onderscheiden en de invloed na te gaan van therapeutische ingrepen. Op deze wijze is het mogelijk nieuwe inzichten te verkrijgen in het beloop van het ziekteproces. Ofschoon de rol en de betekenis van bepaalde metabolieten, zoals choline en N-acetylaspartaat, bij hersenfuncties en het ziekteproces niet geheel begrepen worden, bieden de veranderingen van de stoffen informatie over het beloop en de omkeerbaarheid van de laesievorming. Diermodellen geven in het bijzonder inzicht omdat de MR-afbeeldingen van laesies en spectroscopische signalen kunnen worden gecorreleerd met histologische en biochemische gegevens. Ofschoon meer gegevens moeten worden verkregen, zijn MRI en MRS technieken die het beloop van MS beter in kaart brengen en de mogelijkheid bieden therapieën te evalueren.

's-GRAVENMADE EJ, MINDERHOUD JM. MRI- en MRS-onderzoek. Toepassing bij patiënten met multipale sclerose en proefdieren met experimentele allergische encephalomyelitis. Ned Tijdschr Tandheelkd 1993; 100: 195-200.

*Naar een voordracht gehouden op de Voorjaarsvergadering van het Nederlands Tandheelkundig Genootschap op 26 maart 1992 te Zeist.

Uit de afdeling Neurologie van het Academisch Ziekenhuis te Groningen.

Trefwoorden: Multipale sclerose - MR-Imaging - MR-spectroscopie

Datum van acceptatie: 10 juli 1992.
Adres: Prof. Dr. E.J. 's-Gravenmade,
Oostersingel 59, 9700 RB Groningen.

1 Inleiding

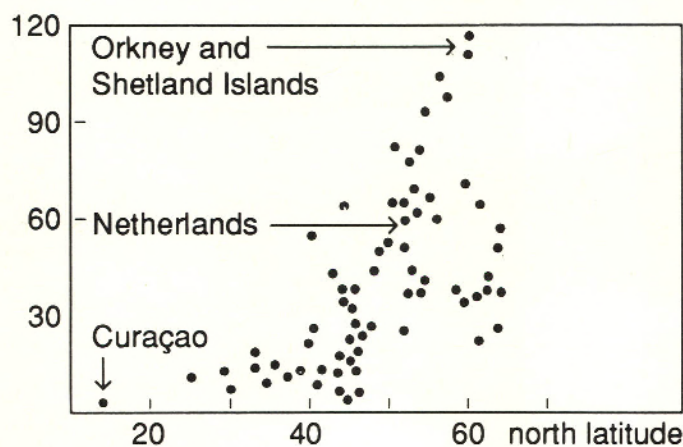
Het fenomeen kernspinresonantie (NMR, nuclear magnetic resonance) werd in 1932 door de Nederlandse natuurkundige C.J. Gorter uit Leiden op theoretische gronden voorspeld. In 1946 slaagden de Amerikaanse onderzoeksgroepen van F. Bloch en E. Purcell, onafhankelijk van elkaar, er voor het eerst in overgangen te induceren tussen de magnetische toestanden van de atoomkern, en het gevolg daarvan te meten. Daarmee ontstond de kernspinresonantietechniek, een sindsdien niet meer weg te denken methode voor chemisch structuuronderzoek.

In de jaren zeventig kwamen technieken beschikbaar voor het maken van tomografische beelden van de magnetische eigenschappen van het menselijk lichaam, en dat volgens willekeurige richtingen. NMR is op het gebied van de medische beeldvorming de grootste revolutie na de CT (computerized tomography). Zij heeft nu in de geneeskunde als diagnostische modaliteit ruime toepassing gevonden. Dat doorsneden door het lichaam kunnen worden geconstrueerd, is niet het enige dat deze techniek zo waardevol maakt. Dankzij NMR wordt immers een veelvoud van biologische informatie toegankelijk, hetgeen niet mogelijk is met behulp van rönt-

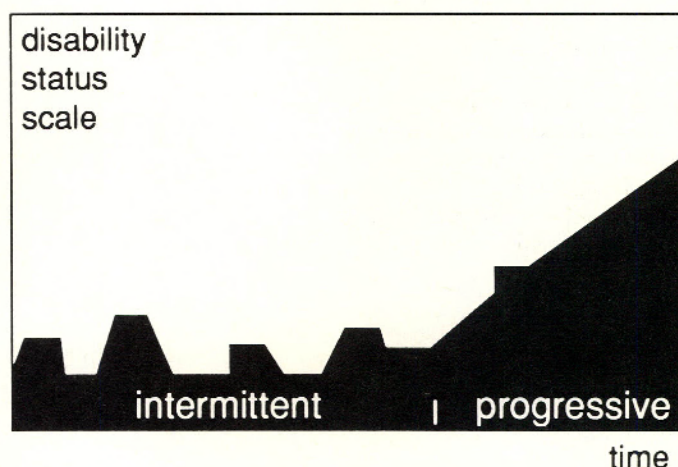
gentechieken. Opmerkelijk daarbij is het niet-invasieve karakter van een NMR-onderzoek en het ontbreken van schadelijke nevenwerkingen.

In de tandheelkunde wordt MR-imaging vooral toegepast bij de bestudering van het gewricht van het kaakopje en het opsporen van benigne afwijkingen in of in de regio van de grote speekselklieren.^{1,2} Uit verschillen in de NMR-weefselkarakteristieken (relaxatieparameters) is een indruk over de aard van de tumor te verkrijgen.

De fysiologische werking van de grote speekselklieren is zeer goed te bestuderen met behulp van MR-spectroscopie.³⁻⁶ Gedetailleerde informatie van speeksel-



Afb. 1. Prevalentie van multipale sclerose uitgezet tegen de noorder breedtegraad. (Bron⁹: J. de Graaf et al. Multiple Sclerose, 1988, gemodificeerd).



Afb. 2. Schema van het beloop van multipale sclerose. De blokvormige verhogingen duiden op exacerbaties.

klierafwijkingen, bijvoorbeeld graft versus host disease en stralingsbeschadigingen kan worden verkregen door toepassing van MR-imaging en MR-spectroscopie.^{7,8}

In dit artikel zullen enkele aspecten van het MR-imaging en MR-spectroscopie van multipole sclerose en experimentele allergische encephalomyelitis worden besproken.

2 Multipole sclerose

Multipole sclerose is een ziekte waarbij demyelinisatie in de hersenen en het ruggemerg optreedt.⁹ Uit epidemiologisch onderzoek blijkt, dat de geografische verspreiding van de ziekte min of meer parallel verloopt aan de breedtegraden (afb. 1). De ziekte komt vooral voor in landen met een gematigd klimaat. In Nederland is de prevalentie ongeveer 60, de incidentie draagt ongeveer 2,1. Omdat multipole sclerose vooral tussen de 16- en 60-jarige leeftijd voorkomt, kan men zeggen dat in deze leeftijdsgroep ongeveer 1 op de 1000 inwoners multipole sclerose heeft. De prevalentie in de Scandinavische landen en Schotland is hoger dan bij ons met uiterste waarden op de Orkney en Shetlandeilanden. In de warme landen is de prevalentie geringer dan in Nederland.

Bij multipole sclerose ontstaan verspreid over de hersenen en het ruggemerg laesies die een gevolg zijn van ontstekingsreacties. Deze ontstekingsreacties hangen mogelijk samen met een overgevoeligheidsreactie, die samenhangt met een storing in het immuunsysteem. Mogelijk wordt door een auto-immuunreactie myeline afgebroken, waardoor de zenuwgeleiding wordt beschadigd. De gevolgen zijn uitvalsverschijnsel-

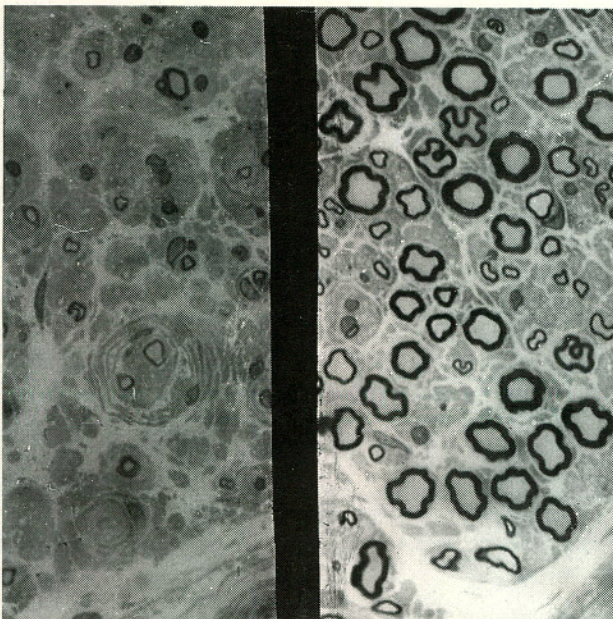
len, bijvoorbeeld verlammingen, gevoelsstoornissen of visusproblemen. De perifere zenuwen zijn niet aangedaan. De ernst van de verschijnselen varieert sterk. Sommige patiënten hebben een lichte vorm van de ziekte en ondervinden hun hele leven weinig of geen last. Andere patiënten met een ernstige vorm zijn binnen enkele jaren zwaar gehandicapt. Ondanks de verschillen in de ernst en de aard van klachten en ondanks afwijkingen en beloop van de ziekte is het toch mogelijk een model van het ziektebeeld op te stellen. Algemeen gesproken verloopt het ziektebeeld in twee fasen; een eerste fase met een intermitterend beloop, gekenmerkt door exacerbaties en remissies, en met een geheel of grotendeels herstel, gevolgd door een geleidelijk progressief verloopende fase, waarin klachten, afwijkingen en handicap geleidelijk toenemen. Deze twee fasen zijn redelijk van elkaar te scheiden (afb. 2). Bij ongeveer twee derde van de patiënten verloopt de ziekte volgens deze twee fasen. Bij de overige patiënten treedt op een later moment een geleidelijke toename van de klachten en afwijkingen op, doordat de intermitterende fase ontbreekt. We spreken dan van een 'primair progressief' beloop.

Het belangrijkste kenmerk van multipole sclerose is het selectieve verlies van myeline met behoud van axonen (afb. 3). Deze demyelinisatie doet zich vooral voor in haarden (plaques) rondom bloedvaten. We onderscheiden chronische en acute plaques. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek zijn de chronische plaques de meest opvallende. Zij zijn afgescheiden van hun omgeving. In deze plaques bevinden zich slechts astrocyten, gedemyeliniseerde 'naakte' axonen, macrofagen en plasmacel-

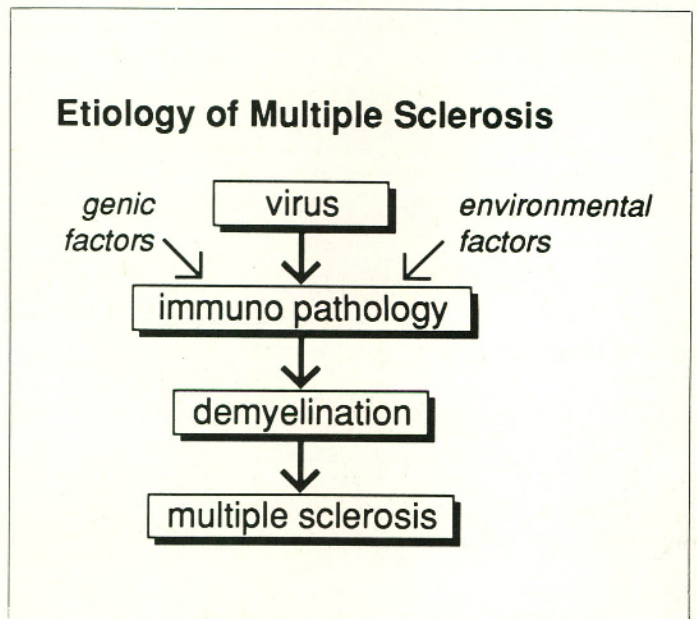
len. De acute plaques onderscheiden zich van de chronische doordat ze minder scherp afgescheiden zijn en een sterke infiltratie en 'cuffing' van kleine lymfocyten hebben. In de fagocyterende microglia bevinden zich veel afbraakproducten van myeline en er zijn veel hypertrofische astrocyten. Waarschijnlijk is de acute plaque voor de ontrafeling van het ziekteproces het belangrijkste.

De ware oorzaak van multipole sclerose is niet bekend (afb. 4). Zoals hierboven reeds is aangeduid spelen geografische factoren een rol, maar ook is er een erfelijke factor te herkennen. Deze komt vooral tot uiting in de relatie tussen de HLA-typering Dr/Dw2 en multipole sclerose. Er zijn aanwijzingen dat deze erfelijke weefseltypering de belangrijkste oorzaak is van de geografische spreiding. Ook zijn er hypothesen over een 'slow virus'-infectie. Ook dit zou de geografische verdeling kunnen verklaren. Bewijzen zijn hiervoor echter niet gevonden. Wat de behandeling betreft dient onderscheid te worden gemaakt tussen een geleidelijke progressie van de handicaps en de reeds genoemde exacerbaties. Deze laatste blijken goed te reageren op corticosteroiden, zoals prednison, ACTH en methylprednisolon, de eerste zijn in grote lijnen therapie-resistent. Daarnaast is een uitgebreide behandeling van individuele symptomen en klachten (bijv. van spasticiteit en mictiestoornissen) mogelijk.

Doordat er geen effectieve behandeling bekend is van de progressieve component van de ziekte belanden veel patiënten in het alternatieve circuit (diëten, acupunctuur etc.). Er wordt echter benadrukt dat veel effect verwacht kan worden van goede begeleiding en hulpverlening. Ook het voorkomen van risicofactoren van exacerbaties



Afb. 3. Coupe met gedemyeliniseerde en gemyeliniseerde axonen (Met dank aan Prof. Dr. Stadhouders te Nijmegen).



Afb. 4. Schema van het ontstaan van multipole sclerose.

(zoals stress, vooral psychische overbelasting, maar ook lichamelijke overbelasting, infecties en warmte) is belangrijk. Er bestaat vaak een gevoeligheid voor operatieve ingrepen en narcose waarbij dus enige voorzichtigheid geboden is om opvlaming van de ziekte te voorkomen.

3 Experimentele allergische encephalomyelitis

Experimentele allergische encephalomyelitis (EAE) is een T-cel gemediceerde experimentele auto-immuunziekte.¹⁰ Deze ziekte wordt algemeen geaccepteerd als proefdiermodel voor multipole sclerose vanwege de overeenkomsten in klinische verschijnselen en histologische pathologie. EAE komt voor in een acute, een chronisch progressieve en een chronisch remitterende vorm. Naar aanleiding daarvan ontstond de thans ook nog geldende hypothese dat multipole sclerose een auto-immuunziekte zou zijn. Het belangrijkste verschil tussen multipole sclerose en deze EAE bij proefdieren en andere auto-immuunziekten bij mensen is echter dat de behandeling door middel van immunosuppressiva bij multipole sclerose weinig of geen resultaat oplevert voor het uiteidelijke ziektebeloop en bij EAE wel. EAE kan bij apen en knaagdieren worden geïnduceerd.

In dit onderzoek wordt EAE opgewekt bij Lewis-ratten door het inspuiten van een homogenaat van caviaruggemerg in Compleet Freund's Adjuvans. Gedurende 22 dagen wordt om de dag cyclosporine A geïnjecteerd om het chronische model te verkrijgen. Een aantal dagen na inductie treedt beschadiging van de bloed-hersenbarrière op en kunnen humorale substanties en immunoreactieve cellen toegang krijgen tot het centraal zenuwstelsel. Enkele dagen na beschadiging van de bloed-hersenbarrière ontstaan er cellulaire infiltraten, die bestaan uit lymfocyten, plasmacellen en macrofagen. Na ongeveer 10 tot 12 dagen zien we een gewichtsvermindering optreden en constateren we verlam-

Tabel 1. Klinische score voor EAE.

0	gezonder
1	gewichtsvermindering, zwak
2,0	staartpuntverlamming
2,5	staart half verlamd
3	gehele staart verlamd
4	lichte paraparese
5	matige paraparese, incontinentie
6	ernstige paraplegie
7	stervende, convulsio

mingsverschijnselen, die waarschijnlijk samenhangen met oedeemvorming. In een later stadium treedt demyelinisatie op, waardoor de zenuwprikkelgeleiding wordt gestoord. Deze storing is mede verantwoordelijk voor de klinische afwijkingen. Om deze afwijkingen te kwantificeren is een klinische score geïntroduceerd (tab. 1).

4 Kernspinresonantie

Om de kernspinresonantie (NMR)-verschijnselen te begrijpen is enige kennis van de natuurkundige processen die aan de basis liggen van de NMR-techniek onontbeerlijk.

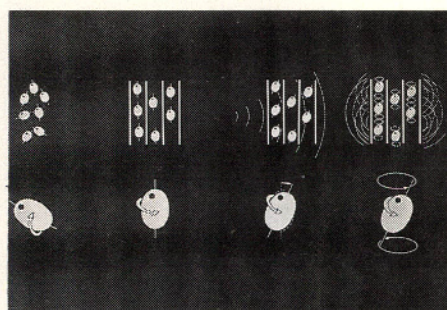
De gemeten verschijnselen vinden hun oorsprong in de magnetische eigenschappen van de atoomkern. De meest verantwoorde beschrijving volgt dan ook uit de quantumfysica. Om het hanteren van abstracte wiskundige formalismen te vermijden, maken we gebruik van een 'klassiek' model van wat er zich bij een stof in een magnetisch veld op microscopisch niveau afspeelt.

Een NMR-experiment is gebaseerd op de beïnvloeding van een atoomkern door een statisch magnetisch veld en een tijdelijk radiofrequent veld. Deze beïnvloeding is mogelijk doordat de kernen van sommige stoffen magnetische eigenschappen vertonen, waardoor ze zich als minuscule magneetjes gedragen. Deze fundamentele eigenschap vinden we bij atoomkernen met een draai-impulsmoment (spin). Vanwege

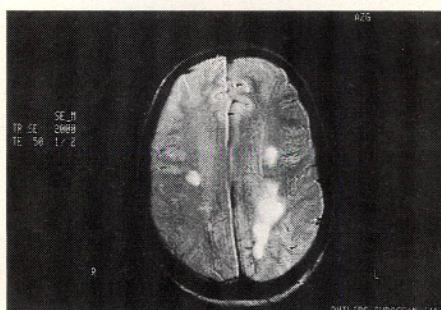
hun lading en spin bezitten deze kernen een magnetisch moment met een welbepaalde grootte. Zolang er geen uitwendig magnetisch veld aanwezig is, is de richting van deze kernspins echter willekeurig. Indien de kernen daarentegen in een magnetisch veld \vec{B} worden gebracht, treedt een wisselwerking op van de kernspins met het uitwendig veld. De kernspins (magneetjes) voeren een precessiebeweging uit, zoals een draaiende tol in een zwaartekrachtsveld. De precessie om \vec{B} vindt plaats met een karakteristieke frequentie, de zogenaamde Larmorfrequentie. Voorbeelden van biologisch belangrijke kernen met een spin zijn ^1H , ^{31}P , ^{13}C , ^{23}Na en ^{14}N .

Beschouwen we een ensemble van ^1H -kernen (protonen) dan blijkt uit de quantummechanica dat protonen zich op twee manieren in een magneetveld kunnen oriënteren. Een gedeelte richt zich met het veld mee, een ander gedeelte richt zich tegen het veld in. Bij deze twee verschillende oriëntaties behoren verschillende energieniveaus. De bezetting van de niveaus wordt door het temperatuur-evenwicht (Boltzmann-evenwicht) bepaald. Hieruit volgt dat een object in een uitwendig magneetveld gebracht een nettomagnetisatie oplevert. De nettomagnetisatie wordt voorgesteld door een aantal roterende bolletjes (afb. 5). De oriëntatie kan worden verstoord door het instralen van een radiofrequente puls, waarbij het systeem energie opneemt. Deze toevoer van energie wordt gewoonlijk maar voor korte tijd aangehouden (micro- tot milliseconden). Vanaf het moment dat de radiofrequente (RF) instraling wordt gestopt, evolueert het systeem terug naar de evenwichtstoestand. Dit proces wordt relaxatie genoemd. Tijdens de relaxatie wordt geabsorbeerde straling afgegeven en met een gevoelige ontvangspoel opgepikt. De ontvangen straling wordt gebruikt in de beeldvorming en spectroscopie.

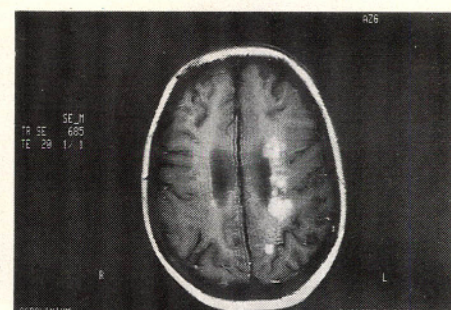
De kernspins, die in een verschillende magnetische omgeving voorkomen, hebben een verschillende precessiefrequentie, oftewel in NMR-taal een verschil in chemi-



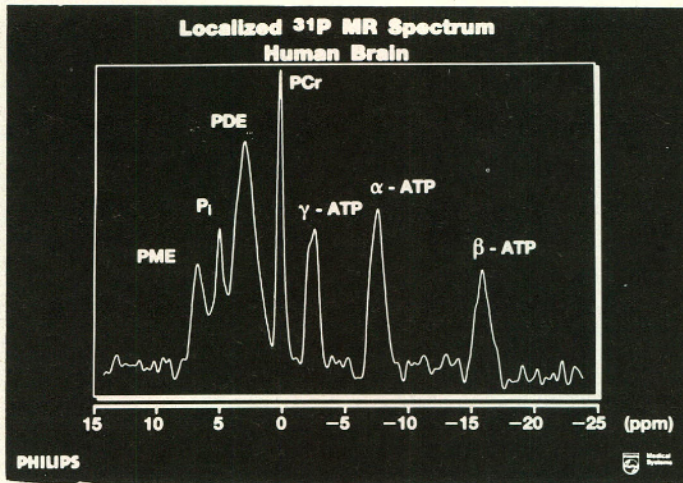
Afb. 5. Model van kernspins zonder en met een extern statisch magneetveld en de invloed van een RF-puls.



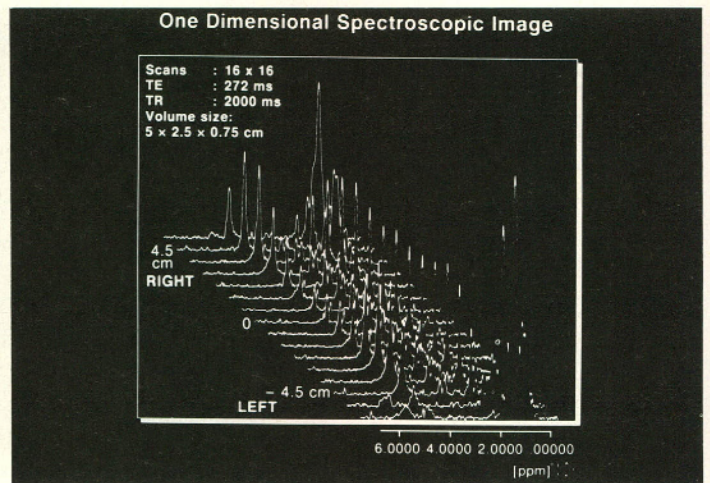
Afb. 6. MR-abbeiding van de hersenen bij multipole sclerose. De oplichtende vlekken periventriculair zijn de haarden.



Afb. 7. Zelfde hersensnede als in afbeelding 6 met dit verschil dat Gd als contrastvloeistof is toegepast. De lichte plekken in dit T1-gewogen beeld duiden op actieve haarden.



Afb. 8. Gelokaliseerd ³¹P MR-spectrum van gezond hersenweefsel. Voor de afkortingen zie tekst.



Afb. 9. ¹H spectra van een hersensnede. De intensieve pieken geheel vooraan en achteraan de afbeelding duiden op vet afkomstig van de hersengrens ter plaatse van de schedel.

sche verschuiving. Op basis hiervan zijn moleculen te herkennen aan hun spectrum. De concentratie van de moleculen is weerspiegeld in de hoogte van de pieken in het NMR-spectrum.

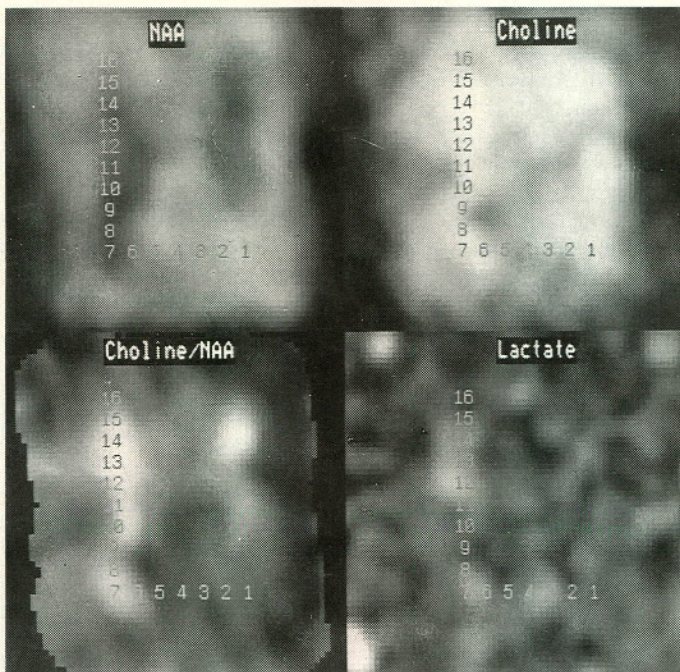
5 MR-imaging

Een zeer grote vooruitgang, zowel voor de diagnostiek als voor de kwantificering, heeft zich de laatste jaren voorgedaan in de mogelijkheden de haarden van demyelin-

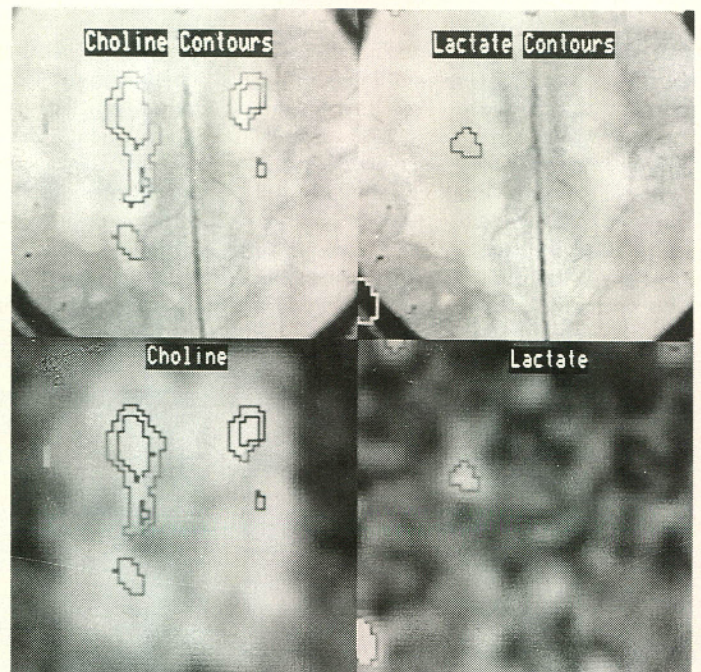
satie met behulp van MR technieken af te beelden (afb. 6).

Weliswaar zijn de bij MS gevonden afwijkingen niet specifiek, maar toch kan de MR-imaging, in geval er op klinische gronden reeds aan multipale sclerose wordt gedacht, een belangrijk hulpmiddel zijn bij het stellen van de diagnose. Dit is het geval bij de primair chronische beloopsvorm waar behalve de myelopathie vaak geen tweede letsel klinisch aanwijsbaar is (wat noodzakelijk is voor het stellen van de diagnose multipale sclerose).

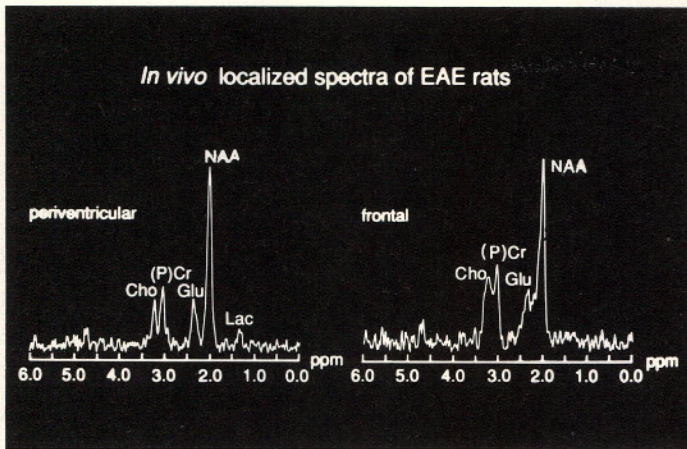
Het oplossend vermogen van de MR-imaging kan verhoogd worden door gebruik te maken van dunnere sneden dan gewoonlijk (5 à 7 mm, in plaats van 10 mm), het intraveneus toedienen van contrast (gadolinium diethyleentriaminepentacetic acid; DTPA). Vooral de toepassing van het gadoliniumchelaat als contraststof maakt het mogelijk onderscheid te maken tussen acute en niet-acute plaques (afb. 7). De contraststof gadolinium kan een intacte bloed-hersensbarrière niet passeren, echter in een acute plaque waar deze barrière gestoord



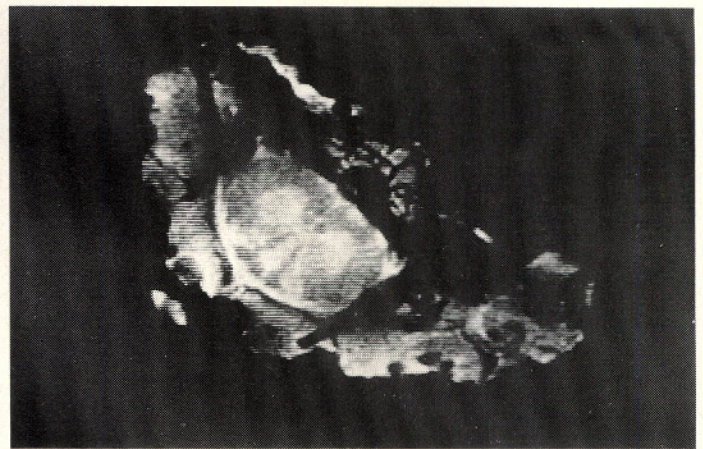
Afb. 10. Spectroscopical imaging van enkele metabolieten in een hersensnede van een MS-patiënt. NAA = N-acetylaspartaat. In de afbeelding van NAA zijn duidelijk de laterale ventrikels waarneembaar, waarin geen NAA voorkomt. De dominante lichte plekken duiden op afwijkingen in het metabolisme.



Afb. 11. Enkele contourplots van metabolietafwijkingen geprojecteerd in de betreffende hersensnede.



Afb. 12. Voorbeeld van gelokaliseerde protonspectra in de hersenen van een EAE-rat. NAA = N-acetylaspartaat, Cho = (fosfo)choline, Glu = glutamaat, (P)Cr = (fosfo)creatine.



Afb. 13. Voorbeeld van een MR-afbeelding van de ruggemerg van een EAE-rat ter plaatse van Th₇. Een gebied met ernstige demyelinisatie is te zien in de dorsale funiculus.

is, kan het wel in het hersenweefsel terecht komen. Op deze wijze kan een indruk verkregen worden over de activiteit van de ziekte op dat moment. Een aantal publicaties wijst erop dat er een verband bestaat tussen de ernst van MS en de mate waarin afwijkingen bij MRI worden gevonden.¹¹ Om deze reden is MR-imaging bij MS-patiënten van potentieel belang voor de klinische follow-up en het taxeren van de prognose.

6 MR-spectroscopie

De mogelijkheid NMR-signalen te meten in intact weefsel verschaft nieuw inzicht in de onderlinge samenhang van allerlei biochemische reacties met een zo gering mogelijke verstoring van deze processen door de meetmethode. MR-spectroscopisch onderzoek in gelokaliseerde delen van de hersenen van patiënten met multipole sclerose is van recente datum.¹² Met behulp van een oppervlaktespoel kan binnen enkele minuten een ³¹P-spectrum gemeten van het hersenweefsel opgenomen worden (afb. 8). In het spectrum kunnen we de signalen van fosfomono-esters (PME), fosfodi-esters (PDE), anorganisch fosfaat (P_i), fosfocreatine (PCr) en adenosinetriposfaat (ATP) onderscheiden.¹³ P_i, PCr en ATP bepalen in sterke mate de energiehuishouding. De piekafstand tussen P_i en PCr hangt af van de zuurtegraad, zij verschuift bij verandering van de pH. In de praktijk wordt hiervan gebruikt gemaakt om de pH in specifieke delen van de hersenen te meten. De spectra bij patiënten met multipole sclerose toonde een toename van PCr. Deze toename bleek te correleren met de ernst van de handicap en was groter bij patiënten met een progressief beloop van hun ziekte dan bij relapsing-remitting patiënten. De toename van PCr wordt toegeschreven aan cellulair infiltratie (bijv. astrocyten, lymfocyten, macrofagen) van de witte stof.

¹HMR-spectroscopie biedt goede mogelijkheden om metabolische veranderingen in hersenweefsel bij patiënten met multipole sclerose te onderzoeken. Spectroscopisch scannen van een hersensnede (afb. 9) kan in verschillende richtingen plaatsvinden en geeft directe informatie over afwijkingen van bepaalde metabolieten. Afname van N-acetylaspartaat in MS-haarden duidt op beschadiging cq. afsterven van neuronen; toename van (fosfo)choline duidt op myelineafbraak of verhoogde membraansynthese.

Een techniek van recentere datum, die bij het MS-onderzoek wordt toegepast is de 'chemical shift imaging'.¹⁴ Hier ontmoeten de terreinen van beeldvorming en spectroscopie elkaar. Bij 'chemical shift imaging' is het de bedoeling om niet alleen de positie van de magnetisatie weer te geven, maar ook informatie te verzamelen over het spectrum op elke plaats van het hersenweefsel. Ofwel wordt voor elke pixel (in de ruimte) een deel van het spectrum weergegeven, ofwel wordt de ruimtelijke verdeling van één bepaalde component uit het spectrum weergegeven. Voor de onderzo-

ker en clinicus is nu op eenvoudige wijze waar te nemen waar in de hersenen metabolische afwijkingen voorkomen (afb. 10). De afwijking kan zowel gecontroleerd worden aan de hand van het spectrum in de betreffende voxel als ook kan zij door projectie in het betreffende hersengebied worden aangeduid (afb. 11).

7 MRI- en MRS-onderzoek bij EAE-ratten

Correlatie van MR-imaging en -spectroscopie met histologische, immunologische en biochemische metingen kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan de biologische en biochemische betekenis van de waargenomen spectroscopische veranderingen. Voor dat doel is een diermodel onontbeerlijk. De rat blijkt een geschikt dier voor het uitvoeren van hersenonderzoek. Zijn hersenen zijn het best onderzocht en in kaart gebracht. Bovendien blijkt chronische relapsing experimentele allergische encephalomyelitis eenvoudig te induceren in Lewis-ratten, waardoor een optimaal diermodel voor MS verkregen wordt. Een belangrijk voordeel van dit re-

Summary

Key words: MR-imaging – MR spectroscopy – Multiple Sclerosis

MR imaging and spectroscopy offer a noninvasive way to observe lesions and biochemical changes, respectively, that may provide new insights into demyelinating diseases such as MS. Although the role and importance of some of the metabolites, such as choline and N-acetyl aspartate in brain function and disease are not fully understood, the specificity of these changes may provide information about the stage and reversibility of the brain lesions. Animal studies are particularly insightful when MR spectroscopic signals are correlated with histologic and biochemical techniques. Clinical application of spectroscopic imaging could arise from the capability to differentiate between early lesions that might respond to therapy and older irreversible lesions. Although more data need to be obtained, MR spectroscopy shows promise for monitoring progression of MS and evaluating therapy.

Literatuur

- PALACIOS E, VALVASSORI GE, SHANNON M, REED CF. Magnetic Resonance of the Temporal Mandibular Joint. Clinical considerations, radiography, management. Stuttgart: Thieme-Verlag, 1990.
- SCHAEFER SD, MARAVILLA KR, CLOSE LG, BURNS DK, MERKEL MA, SUSS RA. Evaluation of NMR versus CT for parotid masses: a preliminary report. Laryngoscope 1985; 95: 945-50.

latief kleine diermodel is ook dat sterkere magneetvelden kunnen worden toegepast, waardoor een betere resolutie verkregen wordt.

EAE bij ratten manifesteert zich zowel in de hersenen als in het ruggemerg. In principe zijn dezelfde NMR-technieken toepasbaar als bij de mens. Afbeelding 12 geeft een voorbeeld van een gelokaliseerd spectrum in de hersenen van een EAE-rat. De aanwezigheid van lactaat in het spectrum duidt op een actieve haard. Door de relatief kleine afmetingen van de doorsnede van het ruggemerg is het maken van MR-afbeeldingen geen eenvoudige opgave. Een speciale spoel is hiervoor ontwikkeld, waarmee kwalitatief goede beelden worden verkregen (afb. 13). Demyelinisatie van de dorsale funiculus is op de afbeelding duidelijk waarneembaar. Histologisch onderzoek toont een goede overeenkomst met het MR-beeld. Uit de histologie blijkt dat de laesie sterke demyelinisatie vertoont en infiltratie van macrofagen.

In vivo-spectroscopie van het ruggemerg is technisch moeilijk uitvoerbaar. Daarom is een begin gemaakt met hoge resolutie NMR van ruggemergehomogenaten. Zowel ^1H , ^{13}C als ^{31}P NMR-metingen zijn realiseerbaar en geven door de hoge resolutie belangrijke informatie over verandering van een groot aantal metabolieten.

- ³HEERSCHAP A, VAN VAALS JJ, DEN BOEF JH, BERGMAN AH, VAN GERWEN, 's-GRAVENMADE EJ. *In vivo* ^{31}P and ^1H NMR studies of rat salivary glands. *Soc Magn Reson Med* 1986; 2: 651-2.
- ⁴HEERSCHAP A, VAN VAALS JJ, BERGMAN AH, DEN BOEF JH, VAN GERWEN PHJ, 's-GRAVENMADE EJ. *In vivo* ^{31}P NMR studies of rat salivary glands at 6.3 Tesla. *J Magn Reson Med* 1988; 8: 129-41.
- ⁵HEERSCHAP A, BERGMAN AH, VAN VAALS JJ, DEN BOEF JH, 's-GRAVENMADE EJ. *In vivo* ^{13}C , ^{31}P and soft pulse edited ^1H NMR spectroscopy of rat submandibular glands. *Soc Magn Reson Med* 1988; 1: 394.
- ⁶HEERSCHAP A, BERGMAN AH, VAN VAALS JJ, DEN BOEF JH, VAN GERWEN, 's-GRAVENMADE EJ. *In vivo* ^{31}P and ^1H MRS studies of salivary glands. *Soc Magn Reson Med* 1987; 2: 560.
- ⁷'s-GRAVENMADE EJ, NIEUWENHUIS P, STET RJM, HEERSCHAP A, VAN VAALS JJ, DEN BOEF JH, BERGMAN HA. *In vivo* ^{31}P studies of graft versus host disease induced changes in rat salivary glands at 6.3 Tesla. *Soc Magn Reson Med* 1987; 2: 1024.
- ⁸'s-GRAVENMADE, VISSINK A, HEERSCHAP A. Correlation of NMR spectroscopical data and sialochemical findings in X-irradiated rat salivary glands. *J Dent Res* 1989; 68: 957 (723).
- ⁹DE GRAAF J, VAN DER HOEVEN JH, HOOGSTRATEN MC, MINDERHOUD JM. Multiple sclerose. Een boek voor patiënt en behandelaar. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1988: 8-89.
- ¹⁰LASSMANN H. Comparative neuropathology of chronic experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. Berlin: Springer-Verlag, 1983.
- ¹¹MINDERHOUD JM, MOOYAART EL, KAMMAN RL, et al. *In vivo* phosphorus magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992 (in press).
- ¹²BARKHOF F, HOMMES OR, SCHELTENS P, VALK J. Quantitative MRI changes in gadolinium-DTPA enhancement after high-dose intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 1219-22.
- ¹³HEERSCHAP A, JANSEN DHM, 's-GRAVENMADE EJ, RUIJS JHJ, HILBERS CW. *In vivo* heteronuclear $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ Overhauser enhancement of phosphorylated metabolites. *Soc Magn Res Med* 1991; 2: 706.
- ¹⁴'s-GRAVENMADE EJ, DEN HOLLANDER JA, LUYTEN PR, et al. *In vivo* detection of metabolic abnormalities of MS plaques by means of ^1H MR spectroscopic imaging. In: Wiethölter H, Dichgans J, Mertin J. Current concepts in multiple sclerosis. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1991: 47-53.
- ¹⁵'s-GRAVENMADE EJ, GO KG, SCHAAF JM, TEELKEN A, MINDERHOUD JM. High resolution ^1H NMR analysis of the brain and spinal cord of acute EAE rats: the perchloric acid extract spectrum. In: WIETHALTER H, DICHGANS J, MERTIN J. Current concepts in multiple sclerosis. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1991: 361-2.
- ¹⁶'s-GRAVENMADE EJ, VAN VAALS JJ, TROOSTER W, TEELKEN A, MINDERHOUD JM. *In vivo* ^1H MR spectroscopic imaging of the brain of rats with experimental allergic encephalomyelitis. In: Wiethölter H, Dichgans J, Mertin J. Current concepts in multiple sclerosis. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1991: 359-60.

Met het Nederlandsch Tandheelkundig Genootschap is overeengekomen de tijdens de wetenschappelijke vergadering gehouden voordrachten te publiceren. De lezers van het NTVT zijn daardoor in de

gelegenheid kennis te nemen van onderwerpen, waarvan sommige ten dele of zelfs geheel buiten het gebied van de tandheelkunde liggen.