

Magnetresonanztomografie bei Patienten mit Multipler Sklerose: Relevanz in der Diagnose und Verlaufsbeurteilung¹

Relevance of Magnet Resonance Tomography in the Diagnosis and Assessment of Course of Disease in Patients with Multiple Sclerosis



C. Lukas^{1*}, M. Sailer^{2*}

¹ Institut für Diagnostische u. Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, St. Josef-Hospital – Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum

² MEDIAN-Klinik NRZ Magdeburg & Klinikum Flechtingen, Restaurative Neurologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

VNR

2760512015147120881

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1553712>
 Fortschr Neurol Psychiatr 2015; 83: 522–534 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0720-4299

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Sailer
 MEDIAN Klinik NRZ Magdeburg
 Gustav-Ricker-Straße 4
 39120 Magdeburg
michael.sailer@median-kliniken.de

Zusammenfassung

Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die einen axonal-destruktiven Anteil aufweist, der maßgeblich die Behinderung im Laufe der Erkrankung bestimmt. In den letzten 3 Dekaden etablierte sich die Magnetresonanztomografie (MRT) zum wichtigsten Verfahren in der Diagnosestellung der MS. Die hohe Sensitivität der konventionellen MRT erlaubt die In-vivo-Detektion von fokalen und diffusen entzündlichen Komponenten dieser Erkrankung. Der Nachweis und die Quantifizierung von fokalen Pathologien der in der klinischen Routine eingesetzten MRT trägt entscheidend zur frühen Diagnose der MS bei. Der Nachweis einer Läsionslast im MRT zu Beginn der Erkrankung erhöht die Wahrscheinlichkeit einer frühen Konversion zur klinisch definitiven MS und einer höheren Behinderung in den ersten Jahren der Erkrankung. Dieser diagnostische und prognostische Informationsgewinn zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung führte 2001 zu einer grundlegenden Revision der diagnostischen Kriterien. Das Konzept der Diagnosestellung beinhaltet klinische und kernspintomografische Kriterien. Diese zuletzt 2010 revidierten diagnostischen Kriterien weisen das Hauptmerkmal auf, dass eine subklinische kernspintomografische Aktivität der Erkrankung einen Schub ersetzt. Darüber hinaus kann die Diagnose MS bereits nach dem ersten Schub und einem MRT gestellt werden, vorausgesetzt, es lassen sich kernspintomografische Aktivitätszeichen nachweisen. Die frühe Diagnosestellung unter Berücksichtigung der MRT eröffnet die Möglichkeit einer frühzeitigen Behandlung innerhalb eines offenbar günstigeren therapeutischen Fensters.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory disease of the central nervous system (CNS) with a substantial destructive axonal component that is responsible for the permanent disability accumulating during the course of the disease. Magnetic resonance imaging (MRI) has become the most important method in the diagnosis of MS. The high sensitivity of the MRI permits to detect focal and diffuse inflammatory disease involvement in vivo. In clinical routine the detection and quantification of focal pathology contributes substantially to an early diagnosis of MS. The detection of a substantial lesion load at the beginning of the disease increases the probability of an early conversion to clinically definite MS and the risk of accumulating disability in the first years of the disease. In 2001 this diagnostic and prognostic gain of information at an early stage of the disease resulted in a conceptual shift regarding diagnostic criteria. This concept comprises clinical and MRI criteria. The current 2010 revised criteria follow the concept of substituting a clinical relapse by subclinical MRI activity and allow the diagnosis of MS from one single MRI after the first relapse. This diagnostic approach using MRI allows an early treatment within an appropriate window of treatment opportunity.

* Beide Autoren haben gleichwertig zum Manuskript beigetragen. Die Reihenfolge ist alphabetisch.

¹ Erstveröffentlichung in Klin Neurophysiol 2015; 46: 1 – 13

Lernziele



Kenntnisse über:

- ▶ zerebrale MRT-Befunde bei MS
- ▶ spinale MRT-Befunde bei MS
- ▶ MRT im Rahmen der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung bei MS
- ▶ Fehlerquellen bei nicht standardisierter MRT-Untersuchung
- ▶ Einsatz von Kontrastmittel und apparative Voraussetzungen
- ▶ Weiterentwicklungen bei der MRT-Untersuchung

Einleitung



Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die einen axonal-destruktiven Anteil aufweist, der maßgeblich die Behinderung im Laufe der Erkrankung bestimmt. In den letzten 3 Dekaden etablierte sich die Magnetresonanztomografie (MRT) als wichtigstes Verfahren für die MS-Diagnosestellung. Die hohe Sensitivität der konventionellen MRT erlaubt die In-vivo-Detektion von fokalen und diffusen entzündlichen Komponenten dieser Erkrankung.

Ein normales MRT schließt die Diagnose nicht aus und die Wahrscheinlichkeit eine MS zu entwickeln kann bis zu 20% betragen. Der Nachweis und die Quantifizierung von fokalen Pathologien der in der klinischen Routine eingesetzten MRT trägt entscheidend zur frühen Diagnose der MS bei.

Der Nachweis einer Läsionslast im MRT zu Beginn der Erkrankung erhöht die Wahrscheinlichkeit einer frühen Konversion zur klinisch definitiven MS und einer höheren Behinderung in den ersten Jahren der Erkrankung. Dieser diagnostische und prognostische Informationsgewinn zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung führte 2001 zu einer grundlegenden Revision der diagnostischen Kriterien. Das Konzept der Diagnosestellung beinhaltet klinische und kernspintomografische Kriterien [1]. Diese zuletzt 2010 [2] revidierten diagnostischen Kriterien weisen das Hauptmerkmal auf, dass eine subklinische kernspintomografische Aktivität der Erkrankung einen Schub ersetzt. Darüber hinaus kann die Diagnose MS bereits nach dem ersten Schub und einem MRT gestellt werden, vorausgesetzt, es lassen sich kernspintomografische Aktivitätszeichen nachweisen. Die frühe Diagnosestellung unter Berücksichtigung der MRT eröffnet die Möglichkeit einer frühzeitigen Behandlung innerhalb eines offenbar günstigeren therapeutischen Fensters [3, 4].

Abkürzungsverzeichnis



ADC	Apparent diffusion coefficient
DIR	Double-inversion Recovery
DIS	Dissemination in Space
DIT	Dissemination in Time
DWI	Diffusion-weighted imaging
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FSE	Fast-Spin-Echosequenz
IRIS	Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome
KIS	klinisch isoliertes Syndrom
KM	Kontrastmittel
MAGNIMS	Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
MT	Magnetisierungstransfer
NEDA	No Evidence of Disease Activity
PD	Proton Density
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
RIS	radiologisch isoliertes Syndrom
RRMS	relapsing-remitting MS
SPMS	secondary progressing MS
STIR	Short-Tau Inversion Recovery
TSE	Turbo-Spin-Echosequenz
ZNS	Zentralnervensystem

Zerebrale MRT Befunde bei MS



Die MRT-Phänomenologie, insbesondere der T2-gewichtete Kontrast, ist nicht MS-spezifisch. Für die differenzialdiagnostische Beurteilung der zerebralen Läsionen kann es hilfreich sein, zusätzliche morphologische Hinweise, die für MS-Läsionen typisch sind, zu erfassen [5].

Sequenzwahl Die charakteristischen fokalen pathologischen Veränderungen werden in Form von Läsionen mit entzündlichem Ödem, Demyelinisierung, Axonverlust und Gliose aufgrund der verlängerten T2-Relaxationszeiten mit hoher Empfindlichkeit detektiert [6]. Hierzu werden in erster Linie Protonen- und T2-gewichtete Fast- oder Turbo-Spin-Echosequenzen (FSE, TSE) bzw. schnelle Inversion-Recovery-Sequenzen mit Liquorsignalunterdrückung (FLAIR) eingesetzt. Obwohl FLAIR-Sequenzen besonders bei Läsionen an Grenzflächen zum Liquor (periventrikuläre und kortikale Läsionen) pathologische Veränderungen am offensichtlichsten kontrastieren [7], haben Studien an 1.5 T eine geringere Sensitivität von 2D-FLAIR-Sequenzen bei infratentoriellen Läsionen beschrieben, sodass es nicht sinnvoll erscheint, auf Protonen- oder konventionelle T2-gewichtete Sequenzen zu verzichten [6, 8].

Läsionscharakteristik Die typische MS-Läsion ist charakterisiert durch eine hohe Signalintensität in der T2- und PD-gewichteten MRT-Aufnahme (◉ **Abb. 1a–b**). Dies gilt sowohl für die akute als



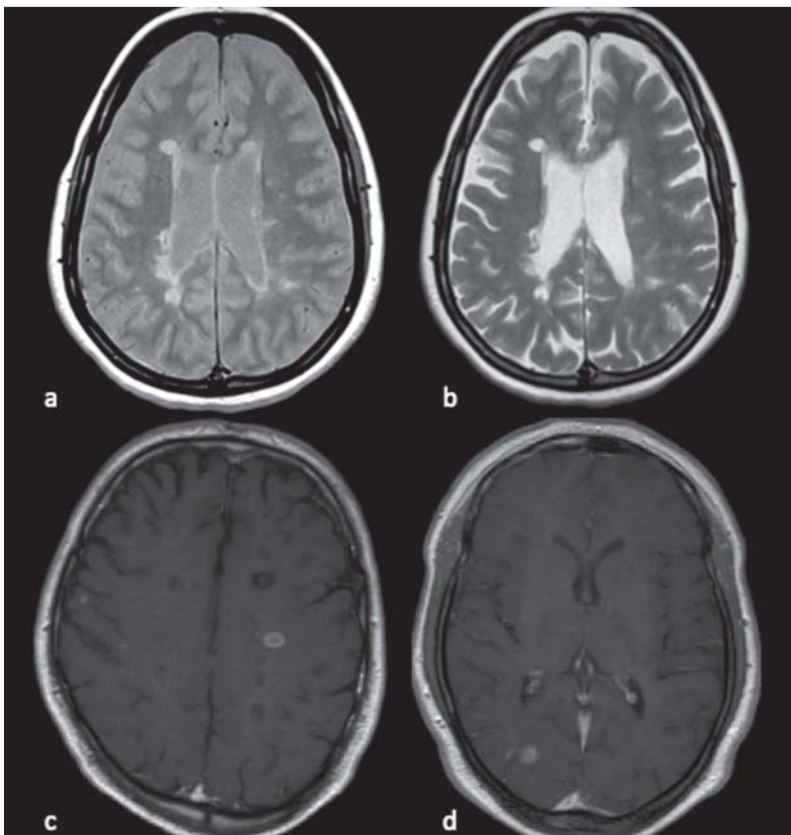


Abb. 1 Signalverhalten der MS-Läsionen in den wichtigsten MRT-Sequenzen: **a** protonengewichtet; **b** T2-gewichtet; **c–d** T1-gewichtet nach Kontrastmittelapplikation. In **c** kommen neben akut entzündlichen Läsionen auch persistierende hypointense Läsionen („black holes“) vor.

auch für die chronische Läsion. Demyelinisierung, axonaler Untergang oder Gliose lassen sich in der T2-gewichteten Bildgebung nicht unterscheiden. Das Signalverhalten der Läsionen ist in den meisten Fällen homogen. Ein unregelmäßiges Signalverhalten ist häufig durch eine Überlappung mehrerer Läsionen bedingt. Dies führt zu einer inhomogenen Signalintensität sowie einem unregelmäßigen Erscheinungsbild der Läsionen. Es kann von der typischen Form, die vorwiegend rund oder oval ist, abweichen. Die Läsionsränder können unterschiedlich scharf begrenzt sein. Ein weiches Auslaufen der Läsionsränder in die weiße Substanz ist gelegentlich zu beobachten, wobei die Differenzierung in den T2-gewichteten Bildern zwischen der normalen weißen Substanz und der Läsion erschwert sein kann.

Akute Läsion Bis zu 20–30% der in T2-gewichteten Aufnahmen signalintensiven Läsionen können auch in T1-gewichteten Spin-Echo-Aufnahmen dargestellt werden. Akute Läsionen können in der nativen T1-Wichtung hypointens erscheinen. Das pathologische Substrat ist ein ausgeprägtes Ödem. Dies hat zur Folge, dass ein nicht geringer Anteil dieser in der T1-Wichtung dargestellten Läsionen sich ohne strukturelle Veränderung wieder zurückbilden kann.

Chronische Läsion In den chronischen, auch „persistierende black holes“ genannten hypointensen Läsionen liegen strukturelle Veränderungen des Gewebes vor (Abb. 1c). Das pathologische Substrat der chronischen Läsion ist aber sehr hetero-

gen. Die neuropathologischen Veränderungen können sich erheblich im Ausmaß der Myelinisierung und/oder des axonalen Untergangs unterscheiden. Histopathologische Untersuchungen zeigen jedoch, dass in allen in der T1-Wichtung hypointensen und mehr als 6 Monate persistierenden Läsionen Hinweise auf einen irreversiblen axonalen Untergang in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen. Begleitet wird dies in den meisten Fällen von einem beträchtlichen Ausmaß an gliotischem Umbau. Das Erscheinungsbild einer in der T1-Wichtung hypointensen Läsion lässt nicht zu, das Ausmaß der Demyelinisierung oder des Axonverlustes zu bestimmen.

Kontrastmittel Bei einer akuten Läsion kommt es zu Beginn zu einem Anstieg der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke. Etwa zur gleichen Zeit lässt sich in diesem Bereich in der T1-gewichteten MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel (KM) eine Signalerhöhung, bedingt durch eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit, nachweisen (Abb. 1c–d). Die akute T2w-Läsion kann sich homogen signalintensiv darstellen oder lediglich von einem weniger signalintensiven Ring umrandet werden. Im letzteren Fall sind das pathologische Substrat dieses Ringes die in das ZNS eingewanderten Entzündungszellen, die das ödematöse Zentrum der Läsion umgeben. Eine Kontrastmittelaufnahme tritt in allen sich neu formierenden T2-gewichteten Läsionen auf, kann aber auch in bereits länger bestehenden T2-gewichteten Läsionen beobachtet werden. Gerade hier kommt es dann oft zu einer ringförmigen Kontrastmittelaufnahme in der Peripherie der Läsionen. Durch den Verzicht auf eine Kontrastmittelgabe im Rahmen der MRT-Untersuchung besteht daher ein gewisses Risiko, die aktuelle Krankheitsaktivität bei konstanter Läsionsanzahl in der T2-Wichtung zu unterschätzen. Im Gegenteil dazu erlaubt der alleinige Vergleich von T1-gewichteten Sequenzen mit einer Kontrastmittelgabe ohne die Sichtung von T2-gewichteten Sequenzen keine sicheren Rückschlüsse über den Zeitpunkt des Entstehens einer kontrastmittelanreichernden Läsion.

Spinale MRT-Befunde bei MS

Vorkommen Fokale Myelonläsionen finden sich bei ca. 80% der Patienten mit MS [9]. Mehr als die Hälfte der Läsionen werden im Bereich des Halsmarks gefunden [10, 11]. Die Längsausdehnung der Läsionen ist in der Regel auf weniger als 1,5–2 Wirbelkörpersegmente begrenzt. Dies kann zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber einer Neuromyelitis optica genutzt werden, bei der die Längsausdehnung im Vergleich zur MS typischerweise mehr als 3 Wirbelkörpersegmente umfasst. Auf den axialen Schichten finden sich die Läsionen eher im Bereich des lateralen oder dorsalen Myelonquerschnitts, seltener zentral oder in den ventralen Abschnitten (Abb. 2).



Myelonveränderung Im akuten Stadium einer Entzündung kann es begleitend zu einer Kontrastmittelaufnahme zu einer Myelonschwellung kommen. Im späteren Stadium kann an entsprechender Stelle häufig eine fokale Myelonatrophie als Ausdruck einer chronischen Gewebedestruktion beobachtet werden. Neben fokalen Veränderungen können insbesondere bei den progredienten Verlaufsformen der MS diffuse Myelonveränderungen abgegrenzt werden. Das Auftreten solcher diffusen Veränderungen im Frühstadium der MS gilt als prognostisch ungünstig [12]. Die Identifizierung dieser Veränderungen kann jedoch auf alleinigen T2-gewichteten Bildern oft Schwierigkeiten bereiten. Intermediäre Bilder (PD-gewichtete Sequenzen) oder die STIR (short-tau inversion recovery) erlauben im Allgemeinen eine bessere Abgrenzung fokaler aber auch diffuser Läsionen zum Liquor (Abb. 2a und Abb. 2c). STIR-Sequenzen können jedoch bandförmige Signalanhebungen (sog. Kanten- bzw. Trunkationsartefakte) in unmittelbarer Nähe zu Grenzflächen mit unterschiedlichen Signalintensitäten aufweisen, welche zu Fehlinterpretationen in Hinblick auf pathologische intramedulläre Signalanhebungen führen können [13].

Rolle der Spinalachsenbildgebung Die MR-Untersuchung der gesamten Spinalachse kann ein wichtiger Baustein zur Diagnosesicherung sein [14]; so können die notwendige Anzahl der geforderten Herde erreicht und andere pathologische Prozesse differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden. In der Mehrzahl der Fälle wird bei Patienten mit klinischer spinaler Erstsymptomatik eine spinale MRT durchgeführt. Bei Vorliegen einer primären zerebralen Symptomatik geschieht dies oft nicht, obwohl asymptomatische spinale Läsionen zum Zeitpunkt des ersten Schubs häufig sind [10, 11]. Die Prävalenz von Myelonläsionen bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (KIS) ist zwar geringer [15, 16], dennoch ist die Durchführung einer spinalen MRT zur Diagnosesicherung, d. h. dem Nachweis einer asymptomatischen spinalen Läsion, gerade bei KIS-Patienten mit einer geringen zerebralen Läsionslast vertretbar [17]. Dies gilt auch für Patienten mit radiologisch isoliertem Syndrom (RIS), ein Syndrom, das durch den inzidentellen Nachweis MS-typischer zerebraler Läsionen ohne aktuelle bzw. anamnestiche neurologische Symptome definiert ist [18]. Spinale Läsionen bei RIS-Patienten erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer späteren MS-Manifestation [19]. Der Nachweis von Myelonläsionen ist außerdem zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen neuroinflammatorischen Erkrankungen und insbesondere bei älteren Patienten mit V. a. eine MS wertvoll, da anders als im Zerebrum mikroangiopathische altersassoziierte Veränderungen im Rückenmark untypisch sind [20].

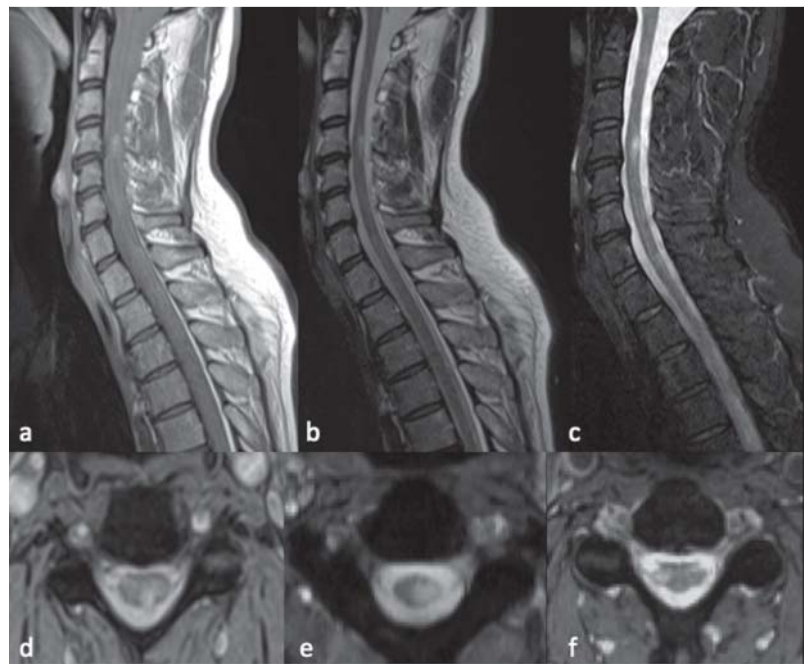


Abb. 2 Spinale MRT-Befunde bei MS. Typischerweise im zervikalen Myelon gelegene T2-Läsionen, die deutlicher auf der protonengewichteten Aufnahme **a** und auf der sagittalen STIR **c** zur Darstellung kommen. Die Läsionen befinden sich häufiger in den dorsalen und lateralen Anteilen des Myelonquerschnitts (axiale T2w; **d–e**).

MRT im Rahmen der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung bei MS

▼ Diagnose

Die Systematik der MRT-Befunde greift auf das Prinzip der räumlichen und zeitlichen Dissemination zurück, die in der klinischen Diagnosestellung seit 1965 [21] etabliert ist.

DIS Die Kriterien der „räumlichen“ Dissemination (DIS) leiten sich aus Studienergebnissen ab, die Aussagen zur Wahrscheinlichkeit der frühen Konversion zur definitiven MS und Akkumulation von Behinderung von Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (KIS) erlauben [22–24]. Wesentliche Bestandteile der MR-Kriterien sind die Anzahl, die Lokalisation, das Kontrastmittel-Aufnahmeverhalten der Läsionen und der Nachweis neu auftretender Läsionen im Verlauf der Erkrankung.

KIS

KIS definiert den ersten Schub, der mit einer monofokalen oder multifokalen klinischen Präsentation einhergeht, die typischerweise den Nervus opticus, den Hirnstamm oder das Rückenmark beteiligt.

DIT In den letzten Jahren wurden die Kriterien der „zeitlichen“ Dissemination (DIT) wiederholt geändert und basierend auf den Ergebnissen der MAGNIMS-Gruppe weiter vereinfacht [25].



McDonald-Kriterien 2010	
räumliche Dissemination (DIS)	<p>≥ 1 T2-Läsion in mindestens 2 der 4 Regionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – periventriculär – juxtakortikal – infratentoriell – spinal <p>(symptomatischer Hirnstamm und spinale Läsionen werden nicht mitgezählt)</p>
zeitliche Dissemination (DIT)	<p>a) gleichzeitiger Nachweis asymptomatischer KM-anreichernder und nicht anreichernder T2-Läsionen in einer Untersuchung oder</p> <p>b) Nachweis einer neuen T2-Läsion und/oder KM-anreichernder Läsion in einem Folge-MRT (unabhängig vom zeitlichen Abstand zwischen den Untersuchungen)</p>

Tab. 1 Revidierte, aktuell gültige MRT-Kriterien nach McDonald [2].

Nach den aktuellen Empfehlungen kann der gleichzeitige Nachweis von einer asymptomatischen KM-aufnehmenden Läsion und weiteren Läsionen in der T2-Wichtung bereits in einer einzigen MRT-Untersuchung für die Erfüllung der DIT-Kriterien herangezogen werden.

Eine MRT-Folgeuntersuchung zur Diagnosesicherung ist in diesem Fall nicht mehr notwendig. Durch die 2010 eingeführte Liberalisierung der MRT-Kriterien in Hinblick auf das Kriterium der DIT kann bei 30–50% der Patienten mit einem klassischen KIS mit einer frühzeitigeren MS-Diagnosestellung und damit verbundenen Möglichkeit einer frühzeitigeren Therapieinitiation ausgegangen werden. Die aktuellen MRT-Kriterien sind in **Tab. 1** zusammengefasst.

Läsionsbeurteilung Das Erkennen und die sichere Zuordnung von neuen und älteren Läsionen in MRT-Verlaufsuntersuchungen bilden eine wesentliche Grundlage der Diagnosekriterien. Zur Verbesserung einer einheitlichen Befundung wurden Kriterien für das jeweilige sequenzspezifische Läsionserscheinungsbild definiert [26–28].

Für T2-gewichtete Läsionen gilt, dass grundsätzlich nur Läsionen auf PD- oder T2-gewichteten Bildern gewertet werden sollten, die eine Mindestgröße von 3 mm und größer aufweisen.

Das Signalverhalten einer Läsion in PD/T2-Wichtung sollte generell höher sein, als das der angrenzenden grauen Substanz. Als neue Läsion wird ein neu zur Darstellung kommender Bezirk mit hohem, nicht artifiziell hervorgerufenem Signal in PD-Wichtung definiert. Eine Übereinstimmung mit dem T2-Bild ist nicht zwingend erforderlich, wird aber als notwendig bei Läsionen in der hinteren Schädelgrube erachtet.

Beurteilung einer Größenprogredienz im zeitlichen Verlauf [27]

Basierend auf der Ausgangsgröße einer Läsion gilt:

- ▶ Für Läsionen größer als 5 mm Durchmesser: mindestens 100% Größenzunahme im zeitlichen Verlauf oder falls nicht erfüllbar, Nachweis der Größenzunahme auf mindestens 2 angrenzenden Schichten
- ▶ Für Läsionen kleiner als 5 mm sollten beide o. g. Kriterien erfüllt sein.

Die Grundlage für die Beurteilung einer Größenprogredienz im zeitlichen Verlauf bilden Sequenzen mit einer Schichtdicke von 3–5 mm. Einheitliche Kriterien für 3D-Sequenzen mit deutlich verbesserter geometrischer Läsionsabbildung und Schichtdicken um 1 mm wurden bislang noch nicht definiert. Es bleibt daher fraglich, ob die bisher gültige Mindestgröße einer MS-Läsion von 3 mm in Zukunft weiter Bestand haben wird.

Hypointense Läsionen Hypointense Läsionen werden auf nativen T1-gewichteten Spin-Echo-Sequenzen beurteilt. Bezugspunkte für die Signalintensität der Läsionen sind auch hier die angrenzenden Gewebeklassen von grauer und weißer Substanz. Hierbei sollte die Läsion hypointenser als die umgebende weiße Substanz zur Darstellung kommen bzw. iso- bis hypointenses Signalverhalten relativ zur grauen Substanz aufweisen [28].

Kontrastmitteleinsatz Für die Identifizierung kontrastmittelaufnehmender Läsionen gilt, dass eine Läsion als ein gut abgrenzbarer signalreicher Bezirk in der T1-gewichteten Sequenz zur Darstellung kommt. Falsch positive Befunde, z. B. durch Gefäße oder den Plexus choroideus, sollten sicher ausgeschlossen werden. Die Läsion sollte auch auf der korrespondierenden PD/T2-Sequenz zu identifizieren sein. Zwingend erforderlich ist dies jedoch nur im Bereich der hinteren Schädelgrube bzw. im Temporallappen [26].

Aus der Notwendigkeit, bestmöglich vergleichbare MRT-Untersuchungen zur Diagnosestellung zu erhalten, wurden Vorschläge zum Untersuchungsaufbau der kranialen und spinalen Untersuchungstechnik bei MS-Patienten vorgestellt, um eine systematische Nutzung im klinischen Einsatz zu fördern [29–32].

Differenzialdiagnostische Probleme Die diagnostischen MRT-Kriterien erlauben jedoch keine differenzialdiagnostische Abgrenzung der MRT-Befunde im Hinblick auf andere Pathologien wie z. B. die Neuromyelitis optica, neoplastische oder paraneoplastische Erkrankungen oder andere chronisch inflammatorische ZNS-Erkrankungen. Die Aussagekraft der für die MS gültigen MRT-Kriterien beruht ausschließlich auf der prognostischen Beziehung der detektierten MS-Herde in Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit eines frühen 2. klinischen Schubes und der Entwicklung einer späteren Behinderung [33] und sollten daher nur bei Patienten mit einem KIS Anwendung finden. Da das Verfah-



ren eine wesentlich frühere Diagnose ermöglicht, müssen weitere paraklinische Zusatzuntersuchungen in Ergänzung zu der klinischen Manifestation berücksichtigt werden, um phänomenologisch ähnliche aber differenzialdiagnostisch relevante Erkrankungen zu unterscheiden [34, 35]. Die Kriterien können daher nur sinnvoll angewendet werden, wenn keine klinischen oder paraklinischen Hinweise auf andere ZNS-Erkrankungen vorliegen.

Verlaufsbeurteilung

Therapiebewertung Ein Zusammenhang von kernspintomografisch nachweisbarer MS-Aktivität und Behinderungsprogression wurde in vielen Studien beschrieben [35–40]. Aufgrund der sich in den letzten Jahren deutlich erhöhenden Anzahl unterschiedlicher Therapiemöglichkeiten, nicht zuletzt jedoch aufgrund der Möglichkeit unterschiedlich intensiver Therapieoptionen, wurden in der Vergangenheit verschiedene Mehrfaktorenmodelle vorgestellt, anhand derer eine Entscheidungsfindung hinsichtlich einer Therapiefortführung oder Therapieumstellung abgeleitet werden kann [41–44]. Allgemein wird eine kernspintomografische Verlaufsbeurteilung zur Therapieevaluierung nach 6–12 Monaten empfohlen [42, 44]. Hierbei ist jedoch auch der vermutete Wirkungseintritt der Therapie zu berücksichtigen, um falsch positive Befunde zu minimieren.

Kriterien Als MRT-Aktivitätskriterium wird eine im zeitlichen Verlauf neu zur Darstellung kommende kontrastmittelanreichernde Läsion bzw. eine neue oder sich deutlich vergrößernde T2-Läsion angesehen. Im Gegensatz zu den klinischen Parametern wie EDSS oder der Anzahl neuer Schübe ist die subklinische kernspintomografisch detektierbare Krankheitsaktivität für sich genommen derzeit kein hinreichendes alleiniges Kriterium zur Intensivierung einer Therapie.

Die subklinische kernspintomografisch detektierbare Krankheitsaktivität muss stets in Kombination mit den klinischen Symptomatik gesehen und interpretiert werden.

Es zeigt sich, dass, obwohl die maximale Anzahl von Läsionen, aus der sich ein fehlender bzw. unzureichender Therapieerfolg ableiten ließe, schwankt, sich dennoch darstellen lässt, dass ab einer Zunahme von ≥ 3 Läsionen innerhalb der ersten 12 Monate in Abhängigkeit der klinischen Befunde die Umstellung von einer Basistherapie auf eine intensivierte Therapie (Eskalationstherapie) bei schubförmiger MS erwogen werden sollte [42–44].

MRT-Untersuchung im Rahmen einer therapieassoziierten PML

Die MRT-Untersuchung ist die wichtigste paraklinische Untersuchungsmethode zur Detektion einer therapieassoziierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) [45]. Das Risiko einer PML steigt mit der Therapiedauer mit Natalizumab und wurde ebenfalls im Zusammenhang mit anderen immunmodulatorischen Therapien beschrieben [46, 47]. Verglichen mit der HIV-assoziierten PML, kann sich die Natalizumab-assoziierte PML im MRT heterogen, fluktuierend und mit erheblichen Anzeichen entzündlicher Aktivität einschließlich einer subkortikalen und kortikalen Beteiligung darstellen [48, 49].

Die frühe und verlässliche Detektion einer PML ist besonders bei asymptomatischen Patienten von großer Bedeutung, um ein Überleben bzw. den bestmöglichen funktionellen Zustand durch Therapieabbruch und weitere Maßnahmen zu erreichen.

In einer retrospektiv untersuchten Serie von 40 Natalizumab-assoziierten Fällen lagen die meisten Läsionen subkortikal. Bei der ersten MRT-Untersuchung waren die Läsionen bereits größer als 3 cm im Durchmesser mit einer klaren Abgrenzung zum Kortex und einer unscharf definierten Läsionsgrenze zur weißen Substanz. Eine Kontrastmittelanreicherung fand sich in 40% der Läsionen [48]. Die wichtigsten Sequenzen zur Erfassung und Verlaufsbeurteilung im Rahmen einer PML sind in **Tab. 2** zusammengefasst.

Fehlerquellen bei nicht standardisierter MRT-Untersuchung

Voraussetzung für die valide Bildgebung ist eine bestmögliche Vergleichbarkeit longitudinaler MRT-Untersuchungen. Hierzu existieren in der Literatur nationale und internationale Empfehlungen [29–32].

Eine systematische Vorgehensweise mittels eines „standardisierten MRT-Protokolls“ trägt entscheidend zur Qualitätssteigerung in der Versorgung von MS-Patienten bei.

Tab. 2 MRT-Protokoll zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML).

Sequenz	Nutzen
axiale FLAIR	hohe Sensitivität in der Erfassung der PML-Läsion
axiale DWI mit ADC-Berechnung	Diffusionsrestriktion durch Zellschwellung im akuten Stadium der PML-Läsionen
axiale PD/T2	in Ergänzung zur FLAIR sinnvoll v. a. bei infratentorieller Läsionslokalisierung
axiale T1 post KM	zur Erfassung einer möglichen Kontrastmittelaufnahme zu Beginn aber auch als Verlaufskontrolle im Rahmen des IRIS

Sequenz	etabliert	Ausblick	Rationale
T1-gewichtet	axial, (T)SE, 3 mm	isotrope 3D-T1w (1 × 1 × 1 mm)	Standard für Atrophiebestimmung
FLAIR	axial und sagittal 2D-FLAIR, 3 mm	isotrope 3D-FLAIR (1 × 1 × 1 mm)	reduziert Positionierungsfehler, kann axiale und sag. FLAIR ersetzen, Grundlage für Läsionssegmentierung
PD/T2w	axial 2D-PD/T2-TSE, 3 mm	–	–
		Double-Inversion Recovery (DIR) oder phasensensitive Inversion	Nachweis intrakortikaler Läsionen in der Diagnosefindung und im Verlauf der Erkrankung
T1-gewichtet nach KM-Applikation	axial, (T)SE, 3 mm	isotrope 3D-T1w (1 × 1 × 1 mm) nach KM-Applikation	verbesserte räumliche Darstellung von KM-aufnehmenden Läsionen

Tab. 3 MRT-Sequenzen im Rahmen einer standardisierten MR-Untersuchung.

Ein standardisiertes Vorgehen hilft

- ▶ die Variabilität der Untersuchungen im Verlauf zu reduzieren,
- ▶ eine sichere Identifikation von Patienten mit neuer subklinischer Krankheitsaktivität vorzunehmen und
- ▶ falsch positive Befunde zu reduzieren.

Die Folge eines nicht standardisierten Vorgehens ist eine eingeschränkte Aussagefähigkeit der vergleichenden Untersuchungen.

Fehlerquellen einer MRT-Untersuchung bei MS-Diagnose und Verlauf

Fehlende Standardisierung der:

- ▶ Sequenzen/Sequenzparameter zur Abbildung der MS-Läsionen
- ▶ Feldstärke der MRT-Geräte
- ▶ Schichtpositionierung
- ▶ Schichtdicke
- ▶ Anflutungszeit des Kontrastmittels bzw. der Kontrastmitteldosis

Kontrastmittel

Dosierung Eine pathologische KM-Aufnahme in T1-gewichteten Untersuchungen hat sich in Therapiestudien bezüglich der Beurteilung als relativ leicht standardisierbar erwiesen [50, 51]. Obwohl eine 2- oder 3-fache KM-Dosis (Gadoliniumchelate) eine höhere Empfindlichkeit bei der Darstellung einer Blut-Hirn-Schrankenstörung zeigt [52], hat sich daraus sowohl für Therapiestudien als auch für die klinische Praxis kein erhöhter Nutzen ergeben. Neue KM mit höherer Relaxivität werden meist mit gewichtsadaptierter Dosierung eingesetzt, sodass in der Praxis vergleichbare Effekte zu konventionellem KM erzielt werden [53].

Der Einsatz von Kontrastmittel stellt einen wichtigen Bestandteil der Diagnosekriterien dar, dennoch sollte die KM-Gabe im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen bei gesicherter Diagnose immer einer Risiko/Nutzen-Abwägung folgen. Dies ist umso wichtiger, da jüngste Studien einen

Zusammenhang zwischen häufigen wiederholten Kontrastmittelapplikationen und Signalintensitätsveränderungen in Kerngebieten des Gehirns – als möglicher Ausdruck einer vermehrten Gadoliniumablagerung – vermuten lassen [54, 55]. Die klinische Relevanz solcher Ablagerungen ist bislang unklar <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm455386.htm>. Unverträglichkeit gegenüber dem Kontrastmittel sowie eine Nierenfunktionseinschränkung stellen Kontraindikationen in Hinblick auf die KM-Gabe dar.

MT-Puls Andere Maßnahmen wie die Verwendung zusätzlicher Magnetisierungstransfer (MT)-Pulse haben sich in der Praxis wegen der schwer kalkulierbaren Effekte und schlechten Vergleichbarkeit für KM-unterstützte Untersuchungen nicht durchgesetzt und werden daher nicht mehr empfohlen. Sie bergen vielmehr die Gefahr, dass auch inaktive Läsionen fälschlich als KM-aufnehmende imponieren, weshalb bei Verwendung des MT-Kontrastes eine Vergleichsaufnahme mit MT vor KM-Applikation gefordert werden müsste [53].

Wartezeit Um eine ausreichende Anflutung des Kontrastmittels zur Darstellung der Blut-Hirn-Schrankenstörung zu gewährleisten, hat sich eine Mindestwartezeit von 5 Minuten nach Injektion des KM vor der Durchführung der T1-gewichteten Sequenz bewährt. Hierzu sollten v. a. konventionelle Spin-Echo-T1-gewichtete Sequenzen eingesetzt werden. Die notwendige Wartezeit kann durch Akquisition einer Doppel-Echo-PD/T2-gewichteten Sequenz sinnvoll genutzt werden.

Ohne Einschränkung der Aussagekraft der T2-gewichteten Bildgebung kann das Kontrastmittel vor oder während (maschinelle Injektion) der Datenakquisition verabreicht werden. Etablierte MRT-Sequenzen im Rahmen der MS-Diagnostik und -Verlaufskontrolle sind in **Tab. 3** zusammengefasst.

Apparative Voraussetzungen

Geräte unterschiedlicher Hersteller sowie unterschiedliche Feldstärken bieten in der Regel nicht beeinflussbare Bedingungen [56]. Wie in der Vergangenheit [57, 58] lässt sich auch bei dem derzeitigen Generationswechsel von 1.5T- hin zu 3T-Geräten durch die deutliche Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses ein gesteigerter Läsionsnachweis feststellen. In der Literatur schwanken die Angaben hierzu zwischen 10–40% mehr Läsionen in T2-gewichteten 2D-Sequenzen [59–61], bzw. für KM-anreichernde Läsionen in der T1-Wichtung zwischen 10–20% [59, 61]. Trotz dieser Überlegenheit im Nachweis fokaler zerebraler MS-Läsionen haben sich dadurch bislang noch keine Vorteile in einer frühzeitigeren Diagnosestellung bei Patienten mit Verdacht auf eine MS nachweisen lassen können [62]. Möglicherweise werden zukünftige Studien diese Ergebnisse durch die Verwendung eines modifizierten MRT-Protokolls z. B. durch Einsatz von hochauflö-



senden 3D-Sequenzen in Ergänzung mit Techniken zur Darstellung fokaler kortikaler Läsionen, nicht aufrechterhalten können. Ein standardisiertes MRT-Protokoll für 3T-Geräte, welches die aktuellen Möglichkeiten der Hochfeld-Bildgebung ausnutzt, steht bislang jedoch noch aus.

Ausblick

3D mit isotroper Voxelgröße Im zunehmenden Maße finden 3D-Sequenzen mit isotroper Voxelgröße (in der Regel $1 \times 1 \times 1$ mm) Einzug in die neuroradiologische Diagnostik.

3D-Sequenzen haben den Vorteil, dass sie bei hoher Ortsauflösung ein deutlich besseres Signal/Rausch- und Kontrast/Rausch-Verhältnis aufweisen als herkömmliche 2D-Sequenzen.

Die isotrope Voxelgröße erlaubt eine annähernd verlustfreie Schichtreformatierung in alle 3 Raumrichtungen (► **Abb. 3**), was zum einen die Läsionsdetektion erleichtert und sicherer macht, zum anderen die Anfertigung von mehreren unterschiedlich orientierten Sequenzen überflüssig macht. Ferner können Repositionierungsfehler, wie sie durch unzulängliche Planung von 2D-Sichten auftreten, deutlich minimiert werden. Erste Studien im Rahmen der MS weisen auf einen deutlich höheren Läsionsnachweis mit Vorteilen in der Detektion von juxtakortikalen, temporalen und infratentoriellen Läsionen im Vergleich zu 2D-Sequenzen hin [63–65].

Atrophiequantifizierung Die 3-dimensionale Akquisition von T1-gewichteten Bildern gilt jetzt schon als Standardsequenz zur Erfassung der zerebralen Atrophie bei MS [66]. Die Implementierung von 3D-Protokollen in die klinische Routine könnte daher den Informationsgewinn der MRT hier deutlich erhöhen und den Weg zur Implementierung der Atrophiequantifizierung – als bislang stärksten Prognosemarker im Rahmen der MS – ebnen. Dieser Parameter wird derzeit immer stärker in Hinblick auf eine bestmögliche Krankheitskontrolle als übergeordnetes Therapieziel bei der MS gefordert. Hierzu wurde in der Vergangenheit der Begriff NEDA (No Evidence of Disease Activity) eingeführt, welcher die Freiheit von klinisch und kernspintomografisch messbarer Krankheitsaktivität beschreibt [67]. Gerade die MRT-Untersuchung nimmt bei diesem Konzept einen unverzichtbaren Stellenwert ein, was die Notwendigkeit in Hinblick auf standardisierte Verlaufsuntersuchungen weiter bekräftigt [68].

Kortikale Pathologie Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der MR-Sequenzen erlauben nicht nur die Darstellung von Informationen, die bereits aus histopathologischen Untersuchungen bekannt sind, sondern haben mit speziellen Se-

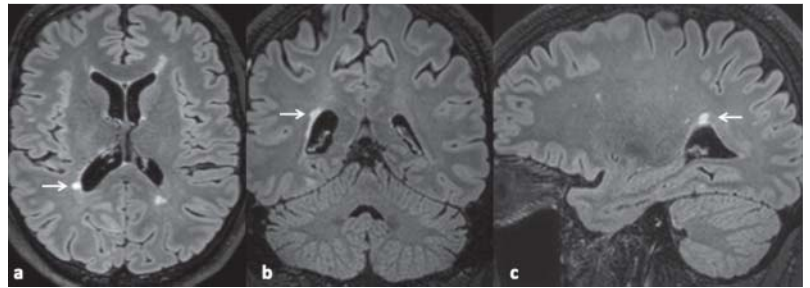


Abb. 3 3-dimensionale hochaufgelöste FLAIR-Sequenz ($1 \times 1 \times 1$ mm) in **a** axialer, **b** koronarer und **c** sagittaler Schichtreformatierung. Einzelne Läsionen lassen sich so sicherer in allen 3 Ebenen identifizieren (Pfeil).

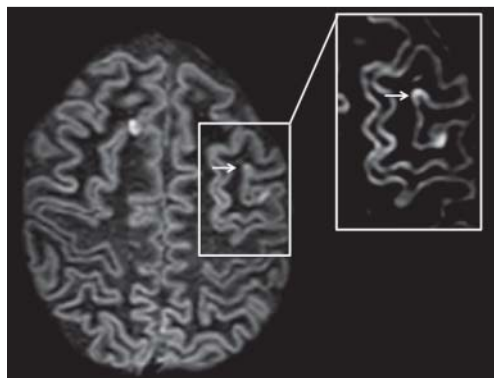
quenzen zur neuen „im MRT detektierbaren“ MS-Pathologie beigetragen. Insbesondere die Abbildung kortikaler Pathologien hat in den letzten Jahren enorm an Bedeutung gewonnen [69, 70]. Neben der Erkenntnis, dass atrophische Veränderungen der grauen Substanz schon frühzeitig im Krankheitsverlauf auftreten und relevante Prädiktoren hinsichtlich der Krankheitsprogression sind [32, 71, 72], kommt dem Nachweis einer kortikalen Beteiligung eine zunehmende Bedeutung bei. Kortikale Läsionen können sensitiv auf sog. Double-Inversion-Recovery (DIR)-Sequenzen nachgewiesen werden (► **Abb. 4**), bei denen neben der Signalreduktion der Zerebrospinalflüssigkeit auch eine Signalreduktion der weißen Substanz induziert wird [73]. Bisherige Ergebnisse zeigen jedoch, dass nur ein geringer Teil der kortikalen Veränderungen kernspintomografisch sichtbar gemacht werden kann [74, 75].

Kortikale Läsionen Kortikale Läsionen finden sich in unterschiedlicher Ausprägung innerhalb der MS-Verlaufstypen, wobei eine Akkumulation der Läsionen über die Zeit hin angenommen wird. Klinisch scheinen kortikale Läsionen für die Entwicklung körperlicher und kognitiver Einschränkungen bei der MS eine hohe Relevanz zu haben [76, 77] und ferner von prognostischer Wertigkeit hinsichtlich der Konversion von RRMS zu SPMS [78] zu sein. Erste Ergebnisse, den Nachweis kortikaler Läsionen als weiteren diagnostischen Baustein in bisherige MR-Kriterien zu implementieren, liegen bereits vor. Hierbei zeigte sich eine verbesserte Genauigkeit hinsichtlich der räumlichen Dissemination, nicht jedoch hinsichtlich der zeitlichen Dissemination [79]. Das Fehlen einheitlicher Sequenzprotokollempfehlungen limitiert jedoch derzeit den weiteren Einsatz dieser Methode in der klinischen Routine [80]. Inwieweit der Nachweis kortikaler Läsionen in der differenzialdiagnostischen Abklärung weiterhelfen kann, wird derzeit intensiv untersucht [81, 82].

Die Implementierung neuer Sequenzprotokolle zur Erfassung kortikaler Pathologien mit der Möglichkeit, neurodegenerative Prozesse genauer analysieren zu können, könnte den Stellenwert der MRT in der klinischen Versorgung von MS-Patienten weiter erhöhen.



Abb. 4 Kortikale Läsion. Axiale Double Inversion Recovery Sequenz (DIR) mit Nachweis einer kortikalen Läsion im linken Gyrus frontalis medius (Pfeil, Ausschnitt).



Ein Vorschlag für ein zukunftssträchtiges MRT-Protokoll ist in [Tab. 3](#) aufgeführt.

Spezifische Läsionsdarstellung Weitere innovative Forschungsansätze konzentrieren sich derzeit auf die Identifizierung MS-typischer Läsionscharakteristika. Von besonderem Interesse ist dabei die Visualisierung der perivenösen Ausrichtung von MS-Läsionen mittels Hochfeld- und Ultra-Hochfeld-Bildgebung [83]. Die Darstellung spezifischer Läsionsmorphologien mittels hämsensitiver Sequenzen (T2*- und susceptibilitätsgewichtete Bildgebung; SWI) zeigt für die MS eine charakteristische venozentrische Lagebeziehung der MS-Plaques mit Nachweis einer zentralen Vene innerhalb der Mehrzahl von MS-Läsionen [84–86]. Der Nachweis venozentrischer Läsionen könnte ein vielversprechender Marker für die differenzialdiagnostische Abgrenzung der MS gegenüber anderen MS-ähnlichen ZNS-Erkrankungen sein [87–89], obwohl auch kontroverse Ergebnisse vorliegen [90]. Prospektive Studien bei MS und anderen Erkrankungen mit größerer Fallzahl sowie die Schaffung einheitlicher Kriterien hinsichtlich der Beurteilung einer venozentrischen Lage sind notwendig, um die Praxisrelevanz dieser Methoden weiter beurteilen zu können.

Fazit



Die konventionelle MRT-Untersuchung mit standardisierten Sequenzen und Untersuchungsabläufen an gleichen oder zumindest bezüglich der Feldstärke vergleichbaren MRT-Scannern bildet die Grundlage der MR-Diagnostik und Verlaufsbeobachtung bei MS. Der MRT-Untersuchung wird innerhalb der Diagnosekriterien eine übergeordnete Rolle zugesprochen, wobei im gleichen Zuge andere diagnostische Maßnahmen innerhalb der formalen Kriterien an Boden verlieren.

Die Durchführung einer kompletten Diagnostik mit Labor, neurophysiologischer Untersuchung und Liquordiagnostik ist trotz der in bestimmten Konstellationen fehlenden Vorgaben unumstritten. Ebenfalls unbestritten ist, dass die Entwicklung der Erkrankung als ein Kontinuum begriffen werden muss und dass das Erreichen einer bestimmten de-

tektierbaren Läsionszahl im MRT keine paradigmatische Aussage bezüglich der Diagnose zulässt. Bei der jedoch mittlerweile geringen Anzahl der zu erreichenden Läsionen, die zu einer Diagnosestellung führen kann, und der immer größeren Therapieoptionen mit zum Teil schwererem Nebenwirkungspotenzial ist es umso mehr angeraten, Kriterien und Verfahren anzuwenden, um Fehlerquellen zu minimieren. Die initiale MRT im Rahmen der Diagnosefindung und die MRT im Verlauf der Erkrankung sollten einem einheitlichen Standard folgen, um die im MRT detektierbaren Aktivitätsänderungen der Erkrankung, wie sie innerhalb der Diagnosekriterien formuliert sind bzw. der NEDA postuliert werden, sicher beurteilen zu können. Darüber hinaus erlaubt ein standardisiertes Protokoll eine bessere Beurteilung differenzialdiagnostischer Prozesse im Verlauf. Vor dem Hintergrund therapieassoziiertter Nebenwirkungen, wie der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie, nimmt die MRT als sensitivstes paraklinisches Untersuchungsverfahren eine wichtige Schlüsselrolle ein.

Eine standardisierte konventionelle MRT-Untersuchung ist daher ein wichtiger Surrogatmarker der klinischen Entwicklung bei der MS und eine unabdingbare Voraussetzung für ein effizientes Therapiemonitoring. Der Einsatz neuer innovativer Sequenzen zur Detektion kortikaler oder venozentrischer Läsionen könnten in der Zukunft zu einer spezifischeren Abklärung der MS mittels MRT beitragen. Prospektive Studien fehlen bislang jedoch, um die Wertigkeit dieser Methoden in der klinischen Routine weiter zu untermauern.

Interessenkonflikt: Prof. Dr. Carsten Lukas erhielt Honorare für Vorträge und Mitarbeit in Advisory Boards von Bayer Vital GmbH, Biogen Idec GmbH, Genzyme, Novartis Pharma GmbH, Sanofi Aventis Deutschland GmbH, und Teva GmbH und erhielt Forschungsunterstützung von Merck-Serono GmbH, Bayer Vital GmbH, Teva GmbH und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, „Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)“, 01GI0914). Er hat eine W2-Stiftungsprofessur für MS Imaging gefördert durch die Novartis-Stiftung inne.

Prof. Dr. Michael Sailer erhielt Honorare für Vorträge und Mitarbeit in Advisory Boards von Bayer Vital GmbH, Biogen Idec GmbH, Genzyme, Novartis Pharma GmbH, Sanofi Aventis Deutschland GmbH, und Teva GmbH und erhielt Forschungsunterstützung von Merck-Serono GmbH, Bayer Vital GmbH, Biogen Idec GmbH und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, „Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)“, 01GI0917). Er hat eine W2-Stiftungsprofessur für Restaurative Neurologie gefördert durch die Teva GmbH und MEDIAN Kliniken inne.



Literatur

- 1 McDonald WI, Compston A et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127
- 2 Polman CH, Reingold SC et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology* 2011; 69: 292–302
- 3 Wiendl H, Toyka KV et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *Journal of neurology* 2008; 255: 1449–1463
- 4 Vigeveno RM, Wiebenga OT et al. Shifting imaging targets in multiple sclerosis: from inflammation to neurodegeneration. *JMRI* 2012; 36: 1–19
- 5 Gass A, Filippi M et al. The contribution of MRI in the differential diagnosis of posterior fossa damage. *J Neurol Sci* 2000; 172 (Suppl 1): S43–S49
- 6 Miller DH, Filippi M et al. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2004; 56: 273–278
- 7 Palmer S, Bradley WG et al. Subcallosal striations: early findings of multiple sclerosis on sagittal, thin-section, fast FLAIR MR images. *Radiology* 1999; 210: 149–153
- 8 Fazekas F, Barkhof F et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53: 448–456
- 9 Weier K, Mazraeh J et al. Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2012; 18: 1560–1569
- 10 Lycklama G, Thompson A et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2003; 2: 555–562
- 11 Bot JC, Barkhof F et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology* 2004; 62: 226–233
- 12 Coret F, Bosca I et al. Early diffuse demyelinating lesion in the cervical spinal cord predicts a worse prognosis in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2010; 16: 935–941
- 13 Lavdas E, Mavroidis P et al. Reduction of motion, truncation and flow artifacts using BLADE sequences in cervical spine MR imaging. *Magnetic resonance imaging* 2015; 33: 194–200
- 14 Sombekke MH, Wattjes MP et al. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology* 2013; 80: 69–75
- 15 O'Riordan JI, Losseff NA et al. Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 353–357
- 16 Brex PA, O'Riordan JI et al. Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS. *Neurology* 1999; 53: 1184–1190
- 17 Okuda DT, Mowry EM et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72: 800–805
- 18 Okuda DT, Mowry EM et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011; 76: 686–692
- 19 Bot JC, Barkhof F et al. Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging. *Radiology* 2002; 223: 46–56
- 20 Schumacker GA, Beebe G et al. Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1965; 122: 552–568
- 21 Barkhof F, Filippi M et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059–2069
- 22 Tintore M, Rovira A et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003; 60: 27–30
- 23 Swanton JK, Rovira A et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet neurology* 2007; 6: 677–686
- 24 Montalban X, Tintore M et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 74: 427–434
- 25 Barkhof F, Filippi M et al. Improving interobserver variation in reporting gadolinium-enhanced MRI lesions in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49: 1682–1688
- 26 Molyneux PD, Miller DH et al. Visual analysis of serial T2-weighted MRI in multiple sclerosis: intra- and interobserver reproducibility. *Neuroradiology* 1999; 41: 882–888
- 27 van Walderveen MA, Truyen L et al. Development of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance images in multiple sclerosis: relation to inflammatory activity. *Arch Neurol* 1999; 56: 345–351
- 28 Gass A, Radu EW et al. [MRI follow-up in multiple sclerosis. A guideline for quality assurance]. *Rofo* 1999; 170: 581–586
- 29 Filippi M, Rocca MA et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006; 13: 313–325
- 30 Simon JH, Li D et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 455–461
- 31 Sailer M, Fischl B et al. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 1734–1744
- 32 Korteweg T, Tintore M et al. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 221–227
- 33 Sailer M, Fazekas F et al. [Cerebral and spinal MRI examination in patients with clinically isolated syndrome and definite multiple sclerosis]. *Rofo* 2008; 180: 994–1001
- 34 Dalton CM, Brex PA et al. New T2 lesions enable an earlier diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Annals of neurology* 2003; 53: 673–676
- 35 Weiner HL, Guttmann CR et al. Serial magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: correlation with attacks, disability, and disease stage. *J Neuroimmunol* 2000; 104: 164–173
- 36 Brex PA, Ciccarelli O et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 158–164
- 37 Sormani MP, Bruzzi P et al. MRI metrics as surrogate markers for clinical relapse rate in relapsing-remitting MS patients. *Neurology* 2002; 58: 417–421
- 38 Sormani MP, Bonzano L et al. Surrogate endpoints for EDSS worsening in multiple sclerosis. A meta-analytic approach. *Neurology* 2010; 75: 302–309
- 39 Sormani MP, Stubinski B et al. Magnetic resonance active lesions as individual-level surrogate for relapses in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 541–549
- 40 Sormani MP, Arnold DL et al. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2014; 75: 43–49
- 41 Freedman MS, Patry DG et al. Treatment optimization in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2004; 31: 157–168
- 42 Rio J, Comabella M et al. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 230–237
- 43 Sormani M, Rio J et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 605–612
- 44 Stangel M, Penner IK et al. Multiple Sclerosis Decision Model (MSDM): Entwicklung eines Mehrfaktorenmodells zur Beurteilung des Therapie- und Krankheitsverlaufs bei schubförmiger Multipler Sklerose. *Akt Neurol* 2013; 40: 486–493
- 45 Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Current Opinion in Neurology* 2014; 27: 260–270
- 46 Warnke C, Menge T et al. Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy: what are the causal factors and can it be avoided? *Archives of Neurology* 2010; 67: 923–930
- 47 Bloomgren G, Richman S et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *The New England journal of medicine* 2012; 366: 1870–1880
- 48 Yousry TA, Pelletier D et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Annals of neurology* 2012; 72: 779–787
- 49 Wattjes MP, Richert ND et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Multiple Sclerosis* 2013; 19: 1826–1840

- 50 Tas MW, Barkhol F et al. The effect of gadolinium on the sensitivity and specificity of MR in the initial diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 259–264
- 51 Kappos L, Moeri D et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet* 1999; 353: 964–969
- 52 Filippi M, Yousry T et al. Comparison of triple dose versus standard dose gadolinium-DTPA for detection of MRI enhancing lesions in patients with MS. *Neurology* 1996; 46: 379–384
- 53 Fazekas F, Soelberg-Sorensen P et al. MRI to monitor treatment efficacy in multiple sclerosis. *Journal of neuroimaging* 2007; 17 (Suppl 1): 50S–55S
- 54 Kanda T, Fukusato T, Matsuda M et al. Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Radiology* 2015; 276: 228–232
- 55 Stojanov DA, Aracki-Trenkic A, Vojinovic S et al. Increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1W magnetic resonance images in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with cumulative dose of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent, gadobutrol. *Eur Radiol* 2015; DOI: 10.1007/s00330-015-3879-9
- 56 Filippi M, van Waesberghe JH et al. Interscanner variation in brain MRI lesion load measurements in MS: implications for clinical trials. *Neurology* 1997; 49: 371–377
- 57 Schima W, Wimberger D et al. [The importance of magnetic field strength in the MR diagnosis of multiple sclerosis: a comparison of 0.5 and 1.5 T]. *RoFo* 1993; 158: 368–371
- 58 Lee DH, Vellet AD et al. MR imaging field strength: prospective evaluation of the diagnostic accuracy of MR for diagnosis of multiple sclerosis at 0.5 and 1.5 T. *Radiology* 1995; 194: 257–262
- 59 Sicotte NL, Voskuhl RR et al. Comparison of multiple sclerosis lesions at 1.5 and 3.0 Tesla. *Invest Radiol* 2003; 38: 423–427
- 60 Bachmann R, Reilmann R et al. FLAIR imaging for multiple sclerosis: a comparative MR study at 1.5 and 3.0 Tesla. *European radiology* 2006; 16: 915–921
- 61 Wattjes MP, Lutterbey GG et al. Higher sensitivity in the detection of inflammatory brain lesions in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis using high field MRI: an intraindividual comparison of 1.5 T with 3.0 T. *Eur Radiol* 2006; 16: 2067–2073
- 62 Barkhof F, Pouwels PJ et al. The Holy Grail in diagnostic neuroradiology: 3T or 3D? *European radiology* 2011; 21: 449–456
- 63 Tan IL, Pouwels PJ et al. Isotropic 3D fast FLAIR imaging of the brain in multiple sclerosis patients: initial experience. *Eur Radiol* 2002; 12: 559–567
- 64 Patzig M, Burke M et al. Comparison of 3D cube FLAIR with 2D FLAIR for multiple sclerosis imaging at 3 Tesla. *RoFo* 2014; 186: 484–488
- 65 Gramsch C, Nensa F et al. Diagnostic value of 3D fluid attenuated inversion recovery sequence in multiple sclerosis. *Acta radiologica* 2015; 56: 622–627
- 66 Vrenken H, Jenkinson M et al. Recommendations to improve imaging and analysis of brain lesion load and atrophy in longitudinal studies of multiple sclerosis. *Journal of neurology* 2012; 260: 2458–2471
- 67 Bevan CJ, Cree BA. Disease activity free status: a new end point for a new era in multiple sclerosis clinical research? *JAMA Neurology* 2014; 71: 269–270
- 68 Rotstein DL, Healy BC et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurology* 2015; 72: 152–158
- 69 Calabrese M, Rocca MA et al. A 3-year magnetic resonance imaging study of cortical lesions in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67: 376–383
- 70 Geurts JJ, Calabrese M et al. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2012; 11: 1082–1092
- 71 Fisher E, Lee JC et al. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Annals of neurology* 2008; 64: 255–265
- 72 Fisniku LK, Chard DT et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2008; 64: 247–254
- 73 Redpath TW, Smith FW. Technical note: use of a double inversion recovery pulse sequence to image selectively grey or white brain matter. *Br J Radiol* 1994; 67: 1258–1263
- 74 Geurts JJ, Bo L et al. Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 572–577
- 75 Seewann A, Kooi EJ et al. Postmortem verification of MS cortical lesion detection with 3D DIR. *Neurology* 2012; 78: 302–308
- 76 Calabrese M, Agosta F et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1144–1150
- 77 Calabrese M, Filippi M et al. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 438–444
- 78 Calabrese M, Romualdi C et al. The changing clinical course of multiple sclerosis: A matter of grey matter. *Ann Neurol* 2013; 74: 76–83
- 79 Filippi M, Rocca MA et al. Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 1988–1994
- 80 Geurts JJ, Roosendaal SD et al. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. *Neurology* 2011; 76: 418–424
- 81 Absinta M, Rocca MA et al. Patients with migraine do not have MRI-visible cortical lesions. *Journal of neurology* 2012; 259: 2695–2698
- 82 Calabrese M, Oh MS et al. No MRI evidence of cortical lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2012; 79: 1671–1676
- 83 Kremenchutzky M. Venocentric lesions: an MRI marker of MS? *Front Neurol* 2013; 4: 98
- 84 Tan IL, van Schijndel RA et al. MR venography of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1039–1042
- 85 Tallantyre EC, Morgan PS et al. A comparison of 3T and 7T in the detection of small parenchymal veins within MS lesions. *Investigative radiology* 2009; 44: 491–494
- 86 Mistry N, Dixon J et al. Central Veins in Brain Lesions Visualized With High-Field Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Neurology* 2013; 70: 623
- 87 Tallantyre EC, Dixon JE et al. Ultra-high-field imaging distinguishes MS lesions from asymptomatic white matter lesions. *Neurology* 2011; 76: 534–539
- 88 Sinnecker T, Dorr J et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79: 708–714
- 89 Wuerfel J, Sinnecker T et al. Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2012; 18: 1592–1599
- 90 Lummel N, Boeckh-Behrens T et al. Presence of a central vein within white matter lesions on susceptibility weighted imaging: a specific finding for multiple sclerosis? *Neuroradiology* 2011; 53: 311–317

CME-Fragen **Magnetresonanztomografie bei Patienten mit Multipler Sklerose: Relevanz in der Diagnose und Verlaufsbeurteilung**

1 Welche Aussage ist falsch? Typische spinale Befunde bei MS umfassen

- A eine häufigere Läsionslokalisation im zervikalen Myelon.
- B längerstreckige Myelonläsionen mit einer Ausdehnung von mindestens 3 Wirbelkörpersegmenten.
- C fokale und diffuse Myelonveränderungen.
- D die Schwellung des Myelons im Rahmen einer akuten entzündlichen Kontrastmittelaufnehmenden Läsion.
- E Nachweis atrophischer Veränderung im späteren Krankheitsverlauf.

2 Welche Aussage zu kortikalen Läsionen trifft zu? Kortikale Läsionen

- A sind am besten auf T2-gewichteten Bildern identifizierbar.
- B sind neben der klinischen Behinderung auch mit kognitiven Einschränkungen assoziiert.
- C werden mittels MRT nahezu vollständig abgebildet.
- D sind bei der Neuromyelitis optica häufig abgrenzbar.
- E sind bei den MS-Subtypen annähernd gleich verteilt.

3 Welche Region im ZNS ist nicht Bestandteil der in den McDonald-Kriterien 2010 integrierten MRT-Kriterien?

- A juxtakortikal
- B infratenoriell
- C kallosal
- D spinal
- E periventrikulär

4 Welche Aussage ist falsch?

- A Kontrastmittelanreicherung beruht auf einer entzündlich bedingten Störung der Blut-Hirn-Schranke.
- B Infratentorielle Läsionen lassen sich besonders gut auf 2D-FLAIR-Bildern identifizieren.
- C Hypointense T1-Läsionen können durch ein Ödem hervorgerufen werden.
- D Bei länger bestehender Kontrastmittelanreicherung sollte die Diagnose einer MS kritisch überprüft werden.
- E MS-Läsionen können einen Tumor imitieren.

5 Welche Aussage ist falsch?

- A Bei einer kernspintomografischen Verlaufskontrolle sollte ein Wechsel zwischen 1.5T- und 3T-MRT-Geräten weitestgehend vermieden werden.
- B Bei 3D-Sequenzen erlaubt die isotrope Voxelgröße eine annähernd verlustfreie Schichtreformatierung in allen 3 Raumrichtungen, was die Läsionsdetektion erleichtern kann.
- C Der Begriff NEDA (No Evidence of Disease Activity) beschreibt die Freiheit von klinisch und kernspintomografisch messbarer Krankheitsaktivität.
- D Das Auftreten einer neuen einzelnen aktiven MS-Läsion im Verlauf rechtfertigt einen Therapiewechsel auch ohne begleitende klinische Symptomatik.
- E Double-Inversion-Recovery (DIR)-Sequenzen führen zu einer Signalreduktion der Zerebrospinalflüssigkeit und der weißen Substanz.

6 Welche Aussage ist richtig?

- A Die MRT ist die wichtigste Untersuchung hinsichtlich eines Therapieerfolgs.
- B Eine PML tritt im Verlauf nur unter der Behandlung mit Natalizumab auf.
- C Die subklinische Krankheitsaktivität kann höher sein als die klinisch fassbare Krankheitsaktivität.
- D Eine kernspintomografische Beurteilung des Therapieerfolgs sollte frühestens 24 Monate nach Initiierung einer Basistherapie erfolgen.
- E Auf eine standardisierte Bildgebung im Verlauf kann verzichtet werden.

7 Welche Aussage hinsichtlich der 2010 revidierten McDonald-Kriterien ist falsch?

- A Zur Erfüllung der DIS-Kriterien dient der Nachweis von > 1 T2-Läsion in mindestens 2 von 4 ZNS-Arealen.
- B Symptomatische Läsionen in Rückenmark und Hirnstamm gehen nicht in die Läsionsanzahl mit ein.
- C Ein Kontrastmittelanreicherung ist zwingend erforderlich in Hinblick auf eine DIS.
- D Bei gleichzeitigem Vorhandensein einer asymptomatischen KM-anreichernden Läsion und einer nicht anreichernden T2-Läsion zu einem Zeitpunkt sind die Kriterien für eine DIT erfüllt.
- E Der Nachweis neuer Läsionen zur Erfüllung der DIT ist nicht an ein striktes zeitliches Intervall gebunden.

8 Welche Aussage ist richtig? Folgende MRT-Befundkonstellation muss vorliegen, um eine örtliche Dissemination nach den McDonald-Kriterien 2010 zu erfüllen:

- A ≥ 9 T2w-Läsionen
- B ≥ 6 T2w-Läsionen und ≥ 1 KM-anreichernde Läsion
- C ≥ 1 T2w-Läsion in 3 der 4 Bereiche (periventrikulär, juxtakortical, infratentoriell und spinal)
- D ≥ 1 T2w-Läsion in 2 der 4 Bereiche (periventrikulär, juxtakortical, infratentoriell und spinal)
- E ≥ 2 T2w-Läsionen davon 1 KM-anreichernde

9 Welche Aussage ist richtig?

- A Die Form und die Lage der Läsion im cMRT erlaubt eine sichere Zuordnung zu einer „MS-Läsion“.
- B Ein normales MRT bei Patienten mit einem KIS reduziert das MS-Konversionsrisiko zur MS auf $< 5\%$.
- C Die Anzahl der Läsionen ist prädiktiv für die Konversion zur definiten MS.
- D Bei cMRT-Untersuchung soll jede Sequenz nur in einer Ausrichtung durchgeführt werden (T2 – axial, T1 – koronar, FLAIR – sagittal).
- E Diagnosekriterien 2010: T2w-Läsionen im Rückenmark können als zusätzliche Läsion zu den zerebralen Läsionen addiert werden.

10 Welche Aussage zu MS-Läsionen ist richtig?

- A MS-Läsionen im Rückenmark betreffen häufiger die ventralen Abschnitte.
- B Akute hypointese T1-Läsionen sind durch strukturelle Veränderungen des Gewebes bedingt.
- C Der Nachweis von MS-Läsionen kann durch Geräte mit höherer Feldstärke deutlich verbessert werden.
- D Diffuse Veränderungen im Rückenmark lassen sich sehr sensitiv mittels T2-gewichteter Sequenzen darstellen.
- E Black Holes sollten hyperintens in Relation zur weißen Substanz zur Darstellung kommen.

CME.thieme.de

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.