

MRT IN DER DIAGNOSE UND VERLAUFSBEOBACHTUNG DER MULTIPLER SKLEROSE

Prof. Dr. Dr. Mike P. Wattjes

Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie
Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover

VNR: 2760909011902880018 | Gültigkeit: 23.05.2022 – 23.05.2023

1 EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist mit mehr als zwei Millionen Betroffenen weltweit die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) bei jungen Erwachsenen [GBD 2016 Neurology Collaborators 2019, Reich et al. 2018]. In Deutschland leiden mehr als 250.000 Menschen an einer MS, dabei sind Frauen zwei- bis dreimal häufiger als Männer betroffen. In der Regel manifestiert sich die Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Bei ca. 80 % der Erwachsenen und allen pädiatrischen MS-Fällen ist die schubförmig remittierende Verlaufsform (*Relapsing-Remitting MS*, RRMS) die initiale Manifestation der Erkrankung und kann im weiteren Verlauf in einen sekundär progredienten Verlauf (SPMS) übergehen [Hemmer et al. 2021].

Eine Minderheit der erwachsenen Patient*innen (ca. 20 %) entwickelt eine primär progrediente Verlaufsform der MS (PPMS). Eine frühzeitige und akkurate Diagnose sowie die damit verbundene frühe und effiziente Behandlung können helfen, das Fortschreiten der MS und eine Behinderungsprogression zu minimieren. Neben den klinischen Untersuchungen, der Liquoruntersuchung und der klinischen Neurophysio-

logie spielt die Magnetresonanztomografie (MRT) des Gehirns und des Rückenmarks eine entscheidende Rolle bei der initialen Diagnosestellung sowie auch der Verlaufsbeobachtung der MS.

Diese CME-Fortbildung informiert über das klinisch relevante Wissen zu diesem Thema. Einen wesentlichen Schwerpunkt stellt der standardisierte Einsatz der MRT-Bildgebung dar, welcher nicht nur die Bildakquisition, sondern auch die richtige Indikationsstellung, die Scanintervalle und die Bildinterpretation und -befundung umfasst. Darüber hinaus soll die Rolle der MRT für die prognostische Einschätzung der Erkrankung besprochen werden. Dies betrifft insbesondere die Erfassung der Läsionslast sowie die inflammatorische Krankheitsaktivität zu Beginn der Erkrankung und die Prädiktion von Langzeitbehinderung und der individuellen Krankheitsprogression einschließlich der Entwicklung einer SPMS. Insbesondere wird auf den Einsatz der MRT in der klinischen Praxis eingegangen. Zum Abschluss werden jedoch auch noch die Möglichkeiten und Herausforderungen des Einsatzes quantitativer MRT-Methoden besprochen und ein Ausblick in die Zukunft gegeben.

2 MRT IN DER DIAGNOSTIK DER MS

2.1 LÄSIONEN

Die Ätiologie der MS ist nicht eindeutig geklärt. Phänotypisch ist das frühe Krankheitsstadium der MS durch eine multifokale und zeitliche disseminierte entzündliche Demyelinisierung im Gehirn und Rückenmark gekennzeichnet. Ein wesentliches histopathologisches Merkmal ist dabei die sogenannte perivaskuläre Entzündung mit Migration von Entzündungszellen im Bereich der Venolen durch die Blut-Hirn-Schranke ins Hirnparenchym. Dabei kommt es multifokal zu einer Infiltration von Lymphozyten und Makrophagen, was zu einer inflammatorischen Demyelinisierung führt, gefolgt von späterem Verlust von Myelin, dem Oligodendrozytenuntergang und neuro-axonaler Schädigung. Die inflammatorisch aktive RRMS ist daher insbesondere durch das Vorhandensein von aktiven demyelinisierten Läsionen im ZNS charakterisiert, die eine starke Infiltration von Entzündungszellen aufweisen.

In der MRT lassen sich diese Läsionen als T2-hyperintense (helle) Areale (syn. Läsionen) darstellen, mit einer zentralen Vene als Zeichen der perivaskulären Inflammation (*Central Vein Sign*) [Filippi et al. 2018]. Typische T2-gewichtete, fokale MS-Läsionen sind rund bzw. oval und haben einen Durchmesser von mindestens drei Millimetern bis zu mehr als einem oder zwei Zentimetern. Sie weisen häufig ein sogenanntes perivaskuläres Verteilungsmuster auf und sind typischerweise häufig infratentoriell, spinal, juxtakortikal bzw. kortikal oder periventrikulär lokalisiert, können jedoch auch in der tiefen weißen Substanz auftreten. Aktive bzw. neu auftretende Läsionen im Hirn zeigen häufig aufgrund einer mit der MS einhergehenden Störung der Blut-Hirn-Schranke eine Anreicherung von Gadolinium-(Gd-)haltigen Kontrastmitteln. Gd aufnehmende Läsionen können im Gehirn und weniger häufig im Rückenmark auftreten. Da neue Läsionen abhängig von der inflammatorischen Aktivität nur über einen überschaubaren Zeitraum von wenigen Tagen bis wenigen Wochen (typischerweise weniger als vier Wochen) Gd aufnehmen, kann diese Messung die Unterscheidung

zwischen neuen und alten Läsionen ermöglichen [Filippi et al. 2019]. Zu beachten ist, dass sich Gd-haltige Kontrastmittel abhängig vom verwendeten Gd-Chelatkomplex (v. a. lineare Gd-Kompositionen) im Gehirn ablagern können. Daher sollten nur noch makrozyklische Gd-Kompositionen verwendet und nur für bestimmte Indikationen eingesetzt werden [EMA 2017, Wattjes et al. 2021].

2.2 MCDONALD-DIAGNOSEKRITERIEN FÜR DIE MS

In den letzten 20 Jahren hat die MRT bei der Diagnostik der MS zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die aktuellen McDonald-Kriterien ermöglichen mit dem Nachweis einer örtlichen Läsionsdissemination sowie dem simultanen Nachweis von schrankengestörten (Kontrastmittel anreichernden) und nicht schrankengestörten Läsionen die Diagnose einer MS auf Basis einer einzigen MRT-Untersuchung. Dies hat maßgeblich zu einer frühzeitigen und sicheren Diagnose und einem frühzeitigen Therapiestart beigetragen. Die Diagnose MS kann gestellt werden, wenn die neurologische Untersuchung unter Zuhilfenahme der MRT und der Liquoruntersuchung den Nachweis einer örtlichen und zeitlichen Dissemination der Erkrankungsaktivität erbringt und andere Krankheitsursachen durch eine gründliche Differenzialdiagnostik ausgeschlossen wurden (syn. „*concept of no better explanation*“). Bei einem typischen zeitlichen Verlauf der Symptomatik (z. B. zwei zeitlich und klinisch unabhängigen Schüben) ist es weiterhin möglich, die örtliche und zeitliche Dissemination rein klinisch zu definieren. Allerdings ist dies gegenwärtig in der klinischen Routine ungebräuchlich und verzögert dadurch unnötig die Diagnosestellung und somit auch den Therapiebeginn.

Das Kriterium der örtlichen Dissemination ist erfüllt, wenn jeweils mindestens eine T2-Läsion in mindestens zwei MS-typischen Lokalisationen nachweisbar ist. Bezüglich der zeitlichen Dissemination gibt es unter Einbeziehung der MRT zwei Möglichkeiten, wie dieses Kriterium erfüllt werden kann:

1. Beim Nachweis des gleichzeitigen Vorliegens von Läsionen mit und ohne Schrankenstörung. Diese Konstellation kann auch in der initialen MRT erfüllt sein, sodass eine einzige MRT für die Diagnose-sicherung ausreicht.

2. Beim Auftreten einer neuen T2 und/oder Gd aufnehmenden Läsion in einer weiteren Verlaufs-MRT (unabhängig vom Zeitpunkt der Baseline-MRT) [Thompson et al. 2018].

Im Gegensatz zu vorangegangenen Kriterien wird sowohl für die örtliche als auch für die zeitliche Dissemination keine Unterscheidung zwischen asymptomatischen und symptomatischen Läsionen mehr vorgenommen. Wenn Patient*innen mit einem klinisch isolierten Syndrom (KIS) das Kriterium für eine örtliche Dissemination erfüllen und es keine andere Erklärung für ihre Symptome gibt, kann der Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor als Ersatz für die zeitliche Dissemination dienen [Thompson et al. 2018].

Für die Diagnose von Patient*innen mit Verdacht auf eine PPMS wird eine mindestens einjährige klinische Progression gefordert, die unabhängig von Schüben aufgetreten ist, sowie die Erfüllung von mindestens zwei der drei folgenden Kriterien:

1. mehr als eine T2-hyperintense Läsion in mehr als einer MS-typischen Lokalisation in der MRT des Gehirns (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell),

2. mehr als zwei spinale T2-hyperintense Läsionen und

3. Nachweis von oligoklonalen Banden in der Liquoranalyse [Thompson et al. 2018].

Einen Überblick, wann welche Kriterien zum Einsatz kommen, gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: McDonald-Kriterien für die Diagnose von MS; modifiziert nach [Thompson et al. 2018].

| Klinische Präsentation | Zur Diagnose benötigte Zusatzdaten |
|---|---|
| ≥ 2 Schubereignisse und klinisch objektiver Nachweis von ≥ 2 Läsionen oder klinisch objektiver Nachweis einer Läsion plus anamnestic Evidenz für früheres Schubereignis | Keine |
| ≥ 2 Schubereignisse und klinisch objektiver Nachweis einer Läsion | Nachweis der örtlichen Dissemination durch: – ≥ 1 T2-Läsion in ≥ 2 MS-typischen Regionen (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell, spinal) oder – Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation in einer anderen Lokalisation |
| 1 Schubereignis und klinisch objektiver Nachweis von ≥ 2 Läsionen | Nachweis der zeitlichen Dissemination durch: – gleichzeitigen Nachweis Gd-anreichernder und nicht anreichernder Läsionen oder – eine neue T2- und/oder Gd-anreichernde Läsion im Follow-up-MRT oder – Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation ODER – Nachweis von oligoklonalen Banden in der Liquoranalyse |

Fortsetzung Tabelle 1: McDonald-Kriterien für die Diagnose von MS; modifiziert nach [Thompson et al. 2018].

| Klinische Präsentation | Zur Diagnose benötigte Zusatzdaten |
|---|--|
| 1 Schubereignis und klinisch objektivierbarer Nachweis einer Läsion | <p>Nachweis der örtlichen Dissemination durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 T2-Läsion in ≥ 2 MS-typischen Regionen (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell, spinal) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation in einer anderen Lokalisation <p>PLUS</p> <p>Nachweis der zeitlichen Dissemination durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gleichzeitigen Nachweis Gd-anreichernder und nicht anreichernder Läsionen <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine neue T2- und/oder Gd-anreichernde Läsion im Follow-up-MRT <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis von oligoklonalen Banden in der Liquoranalyse |
| Chronisch-progredienter Verlauf mit Verdacht auf MS | <p>Klinische Progression über mindestens ein Jahr (prospektive oder retrospektive Evaluation) plus zwei von drei der folgenden Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nachweis der örtlichen Dissemination zerebral durch ≥ 1 T2-Läsion in mindestens einem der Areale periventrikulär, kortikal/juxtakortikal oder infratentoriell 2. ≥ 2 T2-spinale Läsionen 3. Nachweis von oligoklonalen Banden in der Liquoranalyse |

Gd: Gadolinium; MRT: Magnetresonanztomografie

2.3 STANDARDISIERTES MRT-AKQUISITIONSPROTOKOLL

Die Standardisierung der MRT-Bildakquisition des Gehirns und Rückenmarks sowie deren Interpretation ist von entscheidender Notwendigkeit für die Diagnosestellung, die prognostische Einschätzung des/der individuellen Patient*in und für das Krankheitsmonitoring. Um den Einsatz der MRT zur Diagnose, Prognose und Verlaufskontrolle von Menschen mit MS zu verbessern und die Anwendung in der Praxis zu vereinfachen, wurde 2021 eine neue internationale Leitlinie zum standardisierten Einsatz der MRT bei Patient*innen mit MS veröffentlicht, welche Empfehlungen der *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis Study Group* (MAGNIMS), des *Consortium of Multiple Sclerosis Centres* (CMSC) und der *North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative* (NAIMS) vereinigt. Generell sollte die Bildakquisition für Referenz- und Follow-up-Untersuchungen so vollständig wie möglich standardisiert erfolgen, was eine identische Feldstärke sowie identische Sequenzparameter, eine örtliche Auflösung und Repositionierung einschließt. Damit ist ein valider Vergleich der Aufnahmen im zeitlichen Verlauf

möglich. Bei Patient*innen mit einer erstmaligen klinischen Manifestation, die suggestiv für das Vorliegen einer chronisch entzündlichen ZNS-Erkrankung ist, sollte die Bildgebung kontrastmittelverstärkte MRT des Gehirns und des gesamten Rückenmarks beinhalten.

Für die zerebrale Bildgebung wird mittlerweile die Verwendung von dreidimensionalen (3D) Aufnahmen gegenüber den zweidimensionalen (2D) Aufnahmen bevorzugt (insbesondere bei *Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery*-[FLAIR-] und T1-gewichteten Sequenzen), da diese 2D-Akquisitionstechniken überlegen sind (z. B. weniger artefaktanfällig, verbesserte Läsionsdetektionsrate). Aufgrund ihrer hohen Sensitivität gilt dabei die sagittale 3D-FLAIR-Akquisition als wichtigste Sequenz für die Diagnose und Überwachung der MS. In Zentren, die nicht in der Lage sind, 3D-FLAIR-Aufnahmen in ausreichend hoher Qualität zu akquirieren, können qualitativ hochwertige 2D-Pulssequenzen (d. h. ≤ 3 mm Schichtdicke und keine Lücke zwischen den Schichten) eine akzeptable Alternative darstellen [Wattjes et al. 2021]. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die bei der Bildgebung des Gehirns empfohlenen und optionalen MRT-Sequenzen.

Tabelle 2: Standardisiertes MRT-Protokoll des Gehirns; modifiziert nach [Wattjes et al. 2021].

| | MS-Diagnose | Bewertung der Krankheitsaktivität und Therapieeffizienz | Sicherheitsmonitoring |
|---|--|--|--|
| Axiale T2-gewichtete (TSE oder FSE) Sequenzen | Empfohlen | Empfohlen (optional, wenn hochwertige sagittale 3D T2-gewichtete FLAIR und multiplanare Rekonstruktion in axialer und sagittaler Ebene verfügbar sind) | Empfohlen (optional, wenn hochwertige sagittale 3D T2-gewichtete FLAIR und multiplanare Rekonstruktion in axialer und sagittaler Ebene verfügbar sind) |
| Sagittale T2-gewichtete FLAIR-Aufnahme (vorzugsweise 3D; Fettunterdrückung ist optional) | Empfohlen | Empfohlen | Empfohlen |
| Axiale T2-gewichtete FLAIR-Aufnahme (unnötig, wenn eine sagittale 3D-FLAIR-Aufnahme mit multiplanarer Rekonstruktion erstellt wird; Fettunterdrückung ist optional) | Empfohlen | Empfohlen | Empfohlen |
| Diffusionsgewichtete Bildgebung | Optional | Optional (sollte für die Differenzialdiagnose berücksichtigt werden) | Empfohlen |
| DIS oder PSIR zur Detektion kortikaler oder juxtakortikaler Läsionen | Optional | Optional | Optional |
| Hochauflösende T1-gewichtete Sequenzen (isotrope 3D-Erfassung; zur quantitativen Beurteilung des Hirnvolumens) | Optional | Optional | Nicht erforderlich |
| Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung | Optional zur Beurteilung des zentralen Venenzeichens | Nicht erforderlich | Nicht erforderlich |

DIS: *Double Inversion Recovery*; FLAIR: *Fluid Attenuated Inversion Recovery*; FSE: *Fast-Spin-Echo*; MRT: *Magnetresonanztomografie*; PSIR: *Phase Sensitive Inversion Recovery*; TSE: *Turbo-Spin-Echo*

Bei Aufnahmen des Gehirns sollte immer ein MRT-Scanner mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla (T) eingesetzt werden [Wattjes et al. 2021]. Grundsätzlich bieten 3T-Aufnahmen eine höhere Detektionsrate für MS-Läsionen als solche mit einer Feldstärke von 1,5 T und sollten daher präferenziell verwendet werden. Allerdings gibt es keine Hinweise darauf, dass der Einsatz eines 3T-Scanners zu einer früheren Diagnose der MS führt [Hagens et al. 2018]. Die Verwendung eines MRT-Scanners mit einer Feldstärke von 7 T wird in der klinischen Praxis hingegen nicht empfohlen, da 7T-MRT-Scanner nicht breit verfügbar sind und Bildakquisition sowie -interpretation spezielles Fachwissen erfordern und daher der Einsatz derzeit nur in der Forschung eine Rolle spielt. Zur Erfassung der zeitlichen Dissemination und zum Ausschluss von alternativen Diagnosen spielen MRT-Aufnahmen mit

Kontrastmittel weiterhin eine wichtige Rolle. Auch wenn höhere Kontrastmitteldosen eine höhere Anzahl von Gd-haltigen MS-Läsionen sichtbar machen, wird u. a. wegen der Diskussion um die Gd-Ablagerungen in der tiefen grauen Substanz und aus Kostengründen eine Standarddosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht empfohlen. Die Zeitspanne zwischen Kontrastmittelgabe und T1-gewichteter Aufnahme sollte nicht kürzer als fünf Minuten (idealerweise zehn Minuten) sein. Eine praktische und kosteneffektive Strategie, um diese Zeitspanne nutzen zu können, ist die Verabreichung von intravenösem Kontrastmittel vor der Akquisition von T2-gewichteten und FLAIR-Sequenzen und die Akquisition der T1-gewichteten Kontrastmittelaufnahme am Ende des Protokolls (Abbildung 1) [Wattjes et al. 2021].

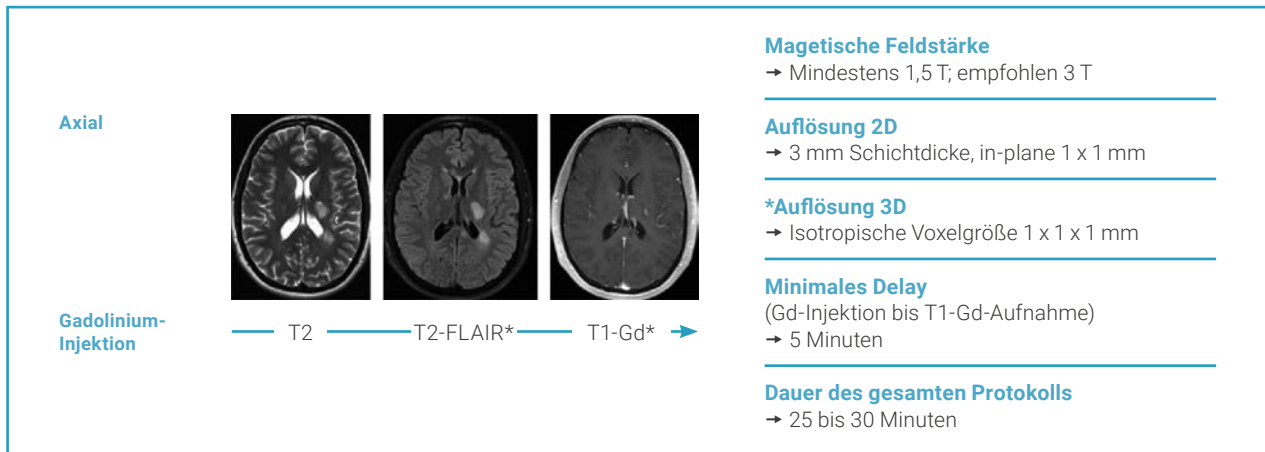


Abbildung 1: Empfohlenes Vorgehen für MRT-Aufnahmen des Gehirns; modifiziert nach [Penner et al. 2021, Wattjes et al. 2021]. FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery; Gd: Gadolinium; MRT: Magnetresonanztomografie, T: Tesla

Ebenso wie die zerebrale MRT dient auch die Bildgebung des Rückenmarks dem Nachweis der örtlichen und zeitlichen Dissemination sowie dem Ausschluss alternativer Diagnosen. Das standardisierte spinale MRT-Protokoll sollte dabei mindestens zwei der folgenden drei sagittalen Sequenzen beinhalten: T2-gewichtetes Spin-Echo oder Fast-Spin-Echo (FSE)/Turbo-Spin-Echo (TSE) mit moderat langen Echozeiten, Protonendichte-gewichtetes Echo (FSE oder TSE) oder *Short Tau Inversion Recovery* (STIR). Im Rahmen der Erstdiagnostik wird zudem eine sagittale T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz (FSE oder TSE) nach Kontrastmittelgabe empfohlen. Wenn sowohl Hirn- als auch Rückenmark-Scans in der gleichen Sitzung durchgeführt werden, sollte diese Sequenz vorzugsweise nach der kontrastmittelverstärkten MRT des Gehirns durchgeführt werden. Generell gilt, dass sagittale MRT-Aufnahmen idealerweise das gesamte Rückenmark umfassen und nicht nur das zervikale Myelon. Im Gegensatz zur zerebralen Bildgebung gibt es bei der spinalen MRT keinen Hinweis darauf, dass eine höhere Feldstärke zu einer verbesserten Detektion von MS-Läsionen im Rückenmark führt. Entsprechend ist der Einsatz eines 1,5T-Scanners als ausreichend zu betrachten [Stankiewicz et al. 2009, Wattjes et al. 2021].

Bei Patient*innen mit einem KIS, bei denen im ersten MRT-Scan die Kriterien für örtliche und zeitliche Dissemination nicht erfüllt wurden, wird eine klinische

Nachbeobachtung sowie eine Follow-up-MRT des Gehirns sechs bis zwölf Monate nach der ersten MRT empfohlen, um neue Krankheitsaktivität zu identifizieren und damit die Diagnose gemäß den Diagnosekriterien zu stellen. Hierfür ist keine erneute Kontrastmittelgabe notwendig, da das Kriterium der zeitlichen Dissemination anhand der Detektion neuer T2-Läsionen erfüllt ist [Wattjes et al. 2021].

Obwohl die Bildgebungsmerkmale der Läsionen im Sehnerv bei Kindern und Erwachsenen helfen können, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen von den Sehnervläsionen bei MS zu unterscheiden, hat die zunehmende Verfügbarkeit und höhere Spezifität diagnostischer Antikörpertests dazu geführt, dass die MRT des Sehnervs als diagnostisches Hilfsmittel an Bedeutung verliert. Eine MRT-Untersuchung des Sehnervs ist für die Routinediagnostik der MS daher im Allgemeinen nicht erforderlich und bleibt speziellen Indikationen in der Differenzialdiagnose (z. B. atypischer Optikusneuritis) vorbehalten [Petzold et al. 2014, Wattjes et al. 2021]. Liegt eine entsprechende Indikation vor, sollte ein standardisiertes MRT-Akquisitionsprotokoll des Sehnervs mit axialen und koronalen fettunterdrückten T2-gewichteten Sequenzen sowie fettunterdrückten kontrastmittelverstärkten T1-gewichteten Sequenzen durchgeführt werden [Petzold et al. 2014, Wattjes et al. 2021].

2.4 RELEVANZ DER MRT BEI DER DIFFERENZIALDIAGNOSE

Die Diagnose der MS ist bei Patient*innen mit einer typischen klinischen Präsentation in der klinischen Praxis häufig schnell und sicher zu stellen. Wie oben ausführlich dargestellt, ist auf Basis der 2017-McDonald-Kriterien eine frühzeitige Diagnosestellung mithilfe einer einzigen MRT-Untersuchung des Gehirns und des Rückenmarks möglich. Obgleich die 2017-McDonald-Kriterien eine frühzeitige und sichere MS-Diagnose erlauben, ist zu beachten, dass andere neurologische Erkrankungen (MS-Differenzialdiagnosen) sich klinisch und bildgebend mit ähnlichen Befunden präsentieren und formell auch die MS-Diagnosekriterien falsch positiv erfüllen können. Wichtige MS-Differenzialdiagnosen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Wichtige Differenzialdiagnosen der MS; modifiziert nach [Dekker und Wattjes 2017, Geraldes et al. 2018].

Andere Autoimmunerkrankungen

- Behçet-Syndrom
- Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)
- Sarkoidose
- Sjögren-Syndrom
- Susac-Syndrom

Zerebrale Kleingefäßerkrankungen

- CADASIL-Syndrom
- Morbus Fabry

Weitere

- Migräne
- Neuroborreliose
- Psychogene Erkrankungen

Neben sorgfältiger Anamnese, neurologischer Untersuchung und Liquordiagnostik können verschiedene MRT-Parameter beim Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen helfen. Die spinale MRT spielt eine wichtige Rolle in der Differenzialdiagnostik, da der Nachweis von entzündlichen Läsionen im Rückenmark ein wesentliches Merkmal der MS ist, um diese von wichtigen Differenzialdiagnosen wie beispielsweise vaskulären Erkrankungen (z. B. Migräne, *Ischemic Small Vessel Disease*/Mikroangiopathie) zu unterscheiden [Bot et al. 2002]. Spinale Anomalien sind jedoch kein exklusives Alleinstellungsmerkmal der MS. So sind die NMOSD und die anti-MOG-Enzephalomyelitis, wichtige Differenzialdiagnosen der MS, ebenfalls mit spinalen Auffälligkeiten

assoziiert. Sowohl die NMOSD als auch die anti-MOG-Enzephalomyelitis betreffen vorzugsweise zentral die graue Substanz des Myelons und sind als Differenzialdiagnose insbesondere bei Kindern sehr wichtig [Fadda et al. 2021, Marignier et al. 2021]. Ein typisches Merkmal der NMOSD sind lange, drei oder mehr Wirbelsegmente umspannende Läsionen (*Longitudinally Extensive Transverse Myelitis*, LETM), insbesondere zentral lokalisiert und die zentrale graue Substanz betreffend, während bei einer MS üblicherweise kurzstreckige spinale Läsionen auftreten. Allerdings können letztere auch bei Patient*innen mit NMOSD auftreten [Fang et al. 2020, Flanagan et al. 2015] und sind daher nicht zum Ausschluss dieser Differenzialdiagnose geeignet. Bei Verdacht auf NMOSD sollte die differenzialdiagnostische Abklärung neben der MRT-Bildgebung daher auch immer eine Liquorpunktion sowie eine serologische Antikörperdiagnostik beinhalten [Hemmer et al. 2021].

Der Nachweis des sogenannten zentralen Venenzeichens als Ausdruck der MS-typischen perivaskulären Inflammation ist ein vielversprechender Marker für die Abgrenzung der MS gegen wichtige Differenzialdiagnosen [Sinnecker et al. 2019]. Dieses zentrale Venenzeichen ist nur zu einem deutlich geringeren Anteil bei Patient*innen mit NMOSD, systemischen Autoimmunerkrankungen (z. B. Behçet-Syndrom), zerebrovaskulären Erkrankungen, Susac-Syndrom oder Migräne [Geraldes et al. 2018, Sati et al. 2016] zu finden, während die Mehrzahl der MS-Läsionen sehr wohl ein zentrales Venenzeichen aufweist.

In Kasten 1 sind die wesentlichen von der NAIMS definierten Eigenschaften aufgeführt, die eine zentrale Vene auf T2*-gewichteten Aufnahmen aufweisen muss [Sati et al. 2016]. Die Darstellung von zentralen Venen kann mittels Verwendung von T2*- oder suszeptibilitätsgewichteten Sequenzen (SWI) in Kombination mit FLAIR-Sequenzen erfolgen, um sogenannte FLAIR*-Bilder zu erzeugen (vorzugsweise mit einem 3T-MRT-System und ohne Kontrastmittelgabe). Die optimierten Pulssequenzen zur Erkennung dieses Zeichens sind jedoch noch nicht in großem Umfang auf allen MRT-Systemen in ausreichender Qualität verfügbar und die Interpretation erfordert eine entsprechende Expertise. Daher sollte dieser Marker nicht grundsätzlich in der klinischen Routine bei jedem/jeder Patient*in angewendet werden [Wattjes et al. 2021]. Lässt sich bei

Kasten 1: Radiologische Definition einer zentralen Vene; modifiziert nach [Sati et al. 2016].

- Erscheint als dünne hypointense Linie oder kleiner hypointenser Punkt
- Kann in mindestens zwei zueinander senkrechten MRT-Ebenen sichtbar gemacht werden und erscheint in mindestens einer Ebene als dünne Linie
- Hat einen kleinen Durchmesser (< 2 mm)
- Verläuft teilweise oder vollständig durch die Läsion
- Ist zentral in der Läsion positioniert (d. h. in etwa gleichem Abstand zu den Rändern der Läsion und an nicht mehr als zwei Stellen durch den Rand verlaufend), unabhängig von der Form der Läsion

Läsionen zusätzlich ein Randsaum (*Paramagnetic Rim Lesion*, PRL) darstellen, ist die Diagnose MS wahrscheinlich. PRL sind ein Ausdruck der Ansammlung eisenhaltiger Mikroglia/Makrophagen am Läsionsrand nach Abklingen der akuten Entzündung und spiegeln somit die chronische Entzündung wider. Die Darstellung

von PRL ist mit einer hohen Spezifität für MS-Läsionen assoziiert, erfordert jedoch Aufnahmen mit hoher Auflösung. Künftige prospektive multizentrische Studien sollten die Rolle von PRL als diagnostischer Biomarker weiter validieren, bevor eine routinemäßige Anwendung möglich ist [Maggi et al. 2020].

3 MRT IN DER PROGNOTISCHEN EINSCHÄTZUNG

Neben dem Einsatz in der Diagnostik hat die MRT einen wichtigen Stellenwert bei der prognostischen Einschätzung des Verlaufs der MS. Sowohl das Ausmaß der Läsionslast sowie die Lokalisation (z. B. Hirnstammläsionen und kortikale Läsionen) und die Persistenz inflammatorischer Krankheitsaktivität haben einen prädiktiven Wert hinsichtlich der Konversion zu einer klinisch gesicherten MS sowie der Langzeitbehinderung und der individuellen Krankheitsprogression.

So ist inzwischen gut belegt, dass die T2-Läsionslast in der Baseline-MRT beim ersten neurologischen Ereignis den Übergang von einem KIS zu einer klinisch gesicherten MS prognostizieren kann [Fisniku et al. 2008a, Tintore et al. 2020]. Während die Mehrzahl (> 80 %) der KIS-Patient*innen mit mindestens einer T2-Läsion in der initialen Aufnahme innerhalb von 20 Jahren eine klinisch gesicherte MS entwickelt, ist dies nur bei 20 % der KIS-Patient*innen ohne Läsion in der initialen Aufnahme der Fall [Fisniku et al. 2008a]. Mit einer hohen T2-Läsionslast zu Beginn der Erkrankung steigt zudem das Risiko einer Langzeitbehinderung. In einer Verlaufsstudie konnte gezeigt werden, dass mehr als 20 T2-Läsionen und mehr als zwei kontrastmittel-

aufnehmende Läsionen in der Baseline-MRT eine gute Vorhersagekraft für einen aggressiven Verlauf der MS, d. h. einen EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) ≥ 6 nach zehn Jahren, aufweisen [Tintore et al. 2020]. Von Relevanz scheint neben der Läsionslast auch die Läsionslokalisierung zu sein.

So haben infratentorielle (v. a. den Hirnstamm betreffende) Läsionen einen starken Einfluss auf die Langzeitbehinderung. Das Vorhandensein von mindestens einer Hirnstammläsion in einer initialen MRT-Aufnahme erhöht sowohl das Risiko einer Konversion vom KIS zur MS als auch das Risiko der zukünftigen Behinderung [Tintore et al. 2010]. Neben den zerebralen Läsionen können auch spinale Läsionen wertvolle Informationen bezüglich der prognostischen Einschätzung liefern. So erhöht das Vorhandensein von spinalen Läsionen das Konversionsrisiko von einem KIS zu einer MS um das 2- bis 2,6-Fache, unabhängig von Faktoren wie Hirnläsionen, und stellen damit einen relevanten prognostischen Faktor dar [Arrambide et al. 2018]. Darüber hinaus ist die Präsenz von spinalen Läsionen zu Beginn der Erkrankung ein wesentlicher Risikofaktor für die Behinderungsprogression [Brownlee et al. 2019,

Dekker und Wattjes 2017]. Insbesondere asymptomatische Rückenmarksläsionen tragen wesentlich zur Progression der MS-bedingten Behinderung in den ersten fünf Jahren bei [Brownlee et al. 2019].

Unbehandelt geht eine RRMS häufig in eine SPMS über. Dieser Übergang ist meist fließend und wird in den meisten Fällen nicht rechtzeitig bemerkt, so dass die Diagnose rückwirkend gestellt wird. Initiale MRT-Befunde können jedoch bereits früh einen Hinweis auf die potenzielle Entwicklung einer SPMS geben. So zeigen longitudinale Studiendaten, dass sowohl eine über drei Jahre persistierende inflammatorische Krankheitsaktivität (gemessen mittels kontrastmittelaufnehmender Läsionen) als auch spinale Läsionen in der Baseline-MRT mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer SPMS nach 15 Jahren sowie einer Verschlechterung des EDSS assoziiert waren

[Brownlee et al. 2019]. Eine 30-jährige Verlaufsstudie konnte zudem aufzeigen, dass insbesondere infratentorielle Läsionen in der Baseline-MRT zusammen mit Läsionen der tiefen weißen Substanz im ersten Krankheitsjahr starke Prädiktoren für die Entwicklung einer SPMS darstellen [Chung et al. 2020].

Ebenfalls relevant für die prognostische Einschätzung hinsichtlich der Entwicklung einer SPMS scheinen kortikale Läsionen zu sein. In einer Kohorte, die über einen Zeitraum von 30 Jahren nachverfolgt wurde, war die Anzahl an kortikalen Läsionen zu Krankheitsbeginn der wichtigste Faktor, welcher Patient*innen mit späterer SPMS von solchen mit einer RRMS unterschied. Die kortikalen Läsionen waren dabei über den Krankheitsverlauf sowohl mit neurologischen als auch kognitiven Symptomen assoziiert [Haider et al. 2021].

4 RELEVANZ DER MRT IM ROUTINEMONITORING

4.1 BEWERTUNG DER THERAPIEEFFIZIENZ BEI PATIENT*INNEN MIT RRMS

Die Messung der subklinischen Krankheitsaktivität mittels MRT ist ein wichtiger Faktor bei der Bewertung der Therapieeffizienz und sollte regelmäßig durchgeführt werden. Dabei gilt das wesentliche Augenmerk dem Gehirn. Die MRT-Bildgebung des Rückenmarks wird hingegen aufgrund der technischen Herausforderungen bezüglich der Bildakquisition und der damit zusammenhängenden vergleichsweise schwierigen Bildinterpretation nicht für das Routinemonitoring empfohlen.

Generell gilt, dass eine MRT-Aufnahme zur Bewertung der Therapieeffizienz immer mit einer Referenzuntersuchung abgeglichen werden sollte, welche möglichst vor Beginn oder Wechsel einer Therapie aufgenommen wurde. Eine weitere MRT-Aufnahme sollte ca. sechs bis zwölf Monate nach Beginn der Therapie durchgeführt werden, um den Wirkungseintritt der Therapie zu berücksichtigen (Re-Baseline). Für die weitere Bewertung des Therapieansprechens über die Zeit wird empfohlen, einmal pro Jahr eine MRT-Aufnahme anzufertigen. Bei klinisch symptomatischen Patient*innen können

ggf. MRT-Untersuchungen in kürzeren Zeitintervallen und mit Kontrastmittel erfolgen, während bei klinisch stabilen Patient*innen nach den ersten Behandlungsjahren längere Intervalle in Betracht gezogen werden können, insbesondere wenn kein Sicherheitsmonitoring (s. Kapitel 5) erforderlich ist [Wattjes et al. 2021]. Der Nachweis persistierender entzündlicher Aktivität trotz immunmodulatorischer Therapie ist suggestiv für ein Therapieversagen, ein Therapiewechsel ist zu erwägen.

Voraussetzung für das Monitoring von MS-Patient*innen ist die Standardisierung der Bildakquisition, -interpretation und -befundung, um eine unnötige Variabilität zwischen Untersuchungen zu vermeiden und MRT-Aufnahmen miteinander vergleichen zu können. Es sollte möglichst immer ein Gerät mit identischer Feldstärke genutzt werden, unter Verwendung identischer Schichtpositionierung, Pulssequenzen und räumlicher Auflösung. Einen Überblick über die beim Monitoring empfohlenen und optionalen MRT-Sequenzen gibt Tabelle 2. Im Vergleich zur Diagnostik bietet sich hier ein verkürztes MRT-Protokoll ohne schwere T2-gewichtete Sequenzen mit sagittalem 3D-FLAIR, einschließlich multiplanarer Rekonstruktionen in axialer Ebene und,

in ausgewählten Fällen, kontrastmittelverstärkten T1-gewichteten Sequenzen an [Wattjes et al. 2021].

Im Gegensatz zu früheren Empfehlungen sollten aufgrund von Sicherheitsbedenken [Traboulee und Li 2016] wiederholte Gd-Gaben im Rahmen des routinemäßigen Monitorings vermieden werden. Entsprechend sollte der Einsatz von Kontrastmitteln auf Patient*innen beschränkt werden, bei denen der Nachweis oder die Bestätigung einer aktuellen klinischen Krankheitsaktivität für Behandlungsentscheidungen (z. B. für die Einleitung oder Eskalation einer Therapie) erforderlich ist, vor allem dann, wenn kein Referenzscan verfügbar ist oder wenn die Beurteilung der Krankheitsaktivität auf der Grundlage aktiver T2-Läsionen (neue oder 50 % größtenprogrediente T2-Läsionen) schwierig ist (z. B. bei hoher Läsionslast) [Wattjes et al. 2021].

Bei hoher Läsionslast können jedoch auch Subtraktionstechniken helfen, die Sensitivität zu erhöhen [Eichinger et al. 2019] und somit die Sensitivität in der Detektion subklinischer inflammatorischer Krankheitsaktivität zu verbessern und den Einsatz von Kontrastmitteln zu minimieren. Neue computergestützte automatische Segmentierungsmethoden können zukünftig ebenfalls dazu beitragen, die Detektionsgenauigkeit von MS-Läsionen zu erhöhen [Galletto Pregliasco et al. 2018]. Zwar hat die Forschung hier in den vergangenen Jahren erhebliche Fortschritte gemacht, bisher existiert jedoch keine ausreichende Validierung, um diese Methoden derzeit flächendeckend in der klinischen Routine anzuwenden.

Neben dem Nachweis von Läsionen wäre eine routinemäßige Erfassung der Hirnatrophie im klinischen Alltag wünschenswert, was jedoch eine stringente Standardisierung der Bildakquisition und die Einbeziehung multipler potenzieller Einflüsse (z. B. Alterungsprozess, Alkohol etc.) bei der Interpretation erfordert (s. Kapitel 6). Aufgrund dieser Herausforderungen und der Schwierigkeit einer korrekten klinischen Interpretation volumetrischer Daten wird die Hirnatrophie als Marker für die Therapieeffizienz derzeit für die klinische Routine nicht empfohlen [Sastre-Garriga et al. 2020, Wattjes et al. 2021].

4.2 MONITORING DER SPMS

Hinsichtlich der Bildgebung bleibt auch bei länger zurückliegender MS-Diagnose eine jährliche Erfassung der MRT-Aktivität anhand aktiver T2-Läsionen Minimalstandard [Penner et al. 2021]. Allerdings muss bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden, dass die SPMS sich phänotypisch anders präsentiert als die frühe RRMS. Die für die RRMS typischen aktiven inflammatorischen Läsionen in der weißen Substanz treten im Rahmen der SPMS seltener auf und andere Läsionstypen sowie eine verstärkte Rückenmarksbeteiligung und Beteiligung der kortikalen und tiefen grauen Substanz und damit verbundene fortschreitende neurodegenerative Veränderungen (Atrophie) treten in den Vordergrund. Während bei SPMS-Patient*innen mit aufgesetzten Schüben (aktive SPMS) noch relativ viele inflammatorische Läsionen zu finden sind, überwiegen bei den Verläufen ohne aufgesetzte Schübe inaktive Läsionen [Frischer et al. 2015].

Der Einsatz von Kontrastmitteln für die Rückenmarksdiagnostik ist limitiert, da Rückenmarksläsionen bei SPMS-Patient*innen vergleichsweise selten Kontrastmittel anreichern. Der Gebrauch wird daher hauptsächlich auf die Phänotypisierung der SPMS (aktiv oder inaktiv) beschränkt und nur empfohlen, wenn innerhalb des letzten Jahres keine aktuelle MRT-Aufnahme erstellt wurde und die gewonnenen Informationen die Behandlungsentscheidungen beeinflussen [Wattjes et al. 2021]. Im Gegensatz zur RRMS ist die SPMS durch eine ZNS-intrinsische Entzündungsaktivität bei häufig MR-tomographisch geschlossener Hirnschranke (seltenerer Nachweis Kontrastmittel-anreichernder Läsionen) charakterisiert.

Sich vergrößernde Läsionen (*Slowly Expanding Lesions* oder auch *Smoldering Lesions* genannt) gelten als eines der neuropathologischen Kennzeichen dieser chronischen irreversiblen ZNS-Inflammation. Die Zentren dieser Läsionen sind vollständig demyelinisiert, während sich um die Läsion ein Rand aktivierter Mikroglia/Makrophagen befindet, deren chronische Aktivierung zu einem langsamen Wachstum dieser sogenannten chronisch inaktiven/aktiven Läsionen und damit zu einer fortschreitenden Schädigung des ZNS führt

[Elliott et al. 2019, Frischer et al. 2015]. Studiendaten zeigen, dass ein hoher Anteil dieser Läsionen mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert ist, sodass deren Detektion Patient*innen mit einer aggressiveren Erkrankung identifizieren könnte [Luchetti et al. 2018]. Aufgrund der langsamen Progredienz dieser Läsionen und der notwendigen Standardisierung der Bildakquisition (insbesondere Repositionierung, Auswahl der Pulssequenzen) ist derzeit eine routinemäßige Anwendung dieses Markers in der klinischen Praxis allerdings fraglich [Penner et al. 2021].

Neben der veränderten Läsionspathologie in der weißen Substanz ist bei Patient*innen mit SPMS zudem eine verstärkte kortikale Demyelinisierung zu beobachten [Calabrese et al. 2007]. Zwar werden bereits bei der RRMS Läsionen in der grauen Substanz nachgewiesen, die Ausprägung ist bei Patient*innen mit SPMS jedoch deutlich stärker. So zeigen Studiendaten, dass die Veränderungen im Frühstadium der MS eher weniger stark ausgeprägt sind, während es in späteren Krankheitsstadien zu einer Akzeleration der Schädigung der kortikalen grauen Substanz kommt [Mainero et al. 2015]. Klinisch korrelieren kortikale Läsionen mit der Behinderungsprogression sowie kognitiven Einschränkungen [Calabrese et al. 2007, Calabrese et al. 2011]. Im Gegensatz zu den für die RRMS typischen Läsionen in der weißen Substanz, die sich mittels kon-

ventioneller MRT darstellen lassen, ist die Darstellung von kortikalen Läsionen eine Herausforderung. Die Sensitivität der Detektion kortikaler Läsionen kann durch höhere magnetische Feldstärken sowie durch den Einsatz spezieller Pulssequenzen wie z. B. der *Double Inversion Recovery* (DIR) oder *Phase Sensitive Inversion Recovery* (PSIR) erhöht werden [de Graaf et al. 2013, Simon et al. 2010]. Mit fortschreitendem Krankheitsprozess kommt es bei den Betroffenen zu einer zunehmenden kortikalen Atrophie, welche auf neurodegenerativen Vorgängen beruht.

Dieser Vorgang ist für die Prädiktion von Krankheitsprogression, insbesondere dem kognitiven Leistungsabfall [Eijlers et al. 2018], relevant. Patient*innen mit SPMS weisen im Vergleich zu Patient*innen mit RRMS zudem eine deutlich ausgeprägte Akzeleration der spinalen Läsionslast und der spinalen Atrophie auf, welche mit einem schnelleren Voranschreiten der Behinderung assoziiert ist [Lukas et al. 2013]. Die Erhebung neurodegenerativer Vorgänge in Gehirn und Rückenmark mittels MRT bedarf jedoch einer umfangreichen Standardisierung, bevor eine Implementierung in die klinische Routine erfolgen kann [Hemmer et al. 2021, Sastre-Garriga et al. 2020]. Der routinemäßige Einsatz der spinalen MRT zum Monitoring von Patient*innen mit SPMS ist daher möglich, erfordert aber ein hohes Maß an Standardisierung und Expertise hinsichtlich der Bildakquisition.

5 MRT FÜR DAS SICHERHEITSMONITORING

In den vergangenen Jahren wurde eine zunehmende Anzahl neuer krankheitsmodifizierender Therapeutika zur Behandlung der MS zugelassen. Die Auswahl von Immuntherapeutika auf der Grundlage ihres potenziellen Nutzens muss jedoch auch immer gegen Verträglichkeit, Sicherheit und schwerwiegende Nebenwirkungen der neuen Medikamente abgewogen werden. Unerwünschte Ereignisse der neuen krankheitsmodifizierenden Therapeutika umfassen sowohl infektiöse als auch nicht infektiöse Komplikationen, die innerhalb oder außerhalb des ZNS auftreten können. Dazu gehören die Reaktivierung einer Primärinfektion mit häufig vorkommenden Erregern wie z. B. dem John-Cunningham-Virus (JCV) oder Herpesviren sowie zerebrovaskuläre

Ereignisse oder tumefaktive Läsionen. Die Erkennung der spezifischen MRT-Muster hinsichtlich möglicher Komplikationen ist für eine rechtzeitige Diagnose und den Beginn einer angemessenen Therapie von entscheidender Bedeutung. Für eine detaillierte Beschreibung der potenziellen, jedoch in den meisten Fällen sehr seltenen Nebenwirkungen und die Rolle der MRT-Bildgebung wird aufgrund der beschränkten Länge dieses Artikels auf eine kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit verwiesen [Wijburg et al. 2021]. Im Folgenden wird daher nur auf die Bedeutung der MRT bei der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) eingegangen, der wichtigsten therapieassoziierten opportunistischen Infektion des ZNS, die durch

eine Reaktivierung des JCV entsteht. Diese therapie-assoziierte Nebenwirkung ist aufgrund der relativ hohen Inzidenz insbesondere bei Patient*innen, die mit Natalizumab behandelt werden, relevant. Aber auch für andere MS-Therapeutika, wie z. B. Dimethylfumarat oder Fingolimod, wurde das Auftreten von PML-Fällen berichtet, wenn auch wesentlich seltener als unter Natalizumab [Berger 2017, Gieselbach et al. 2017]. Die frühe Detektion einer PML im asymptomatischen Stadium ist von hoher Relevanz, da dadurch das Überleben und der funktionelle Zustand der Patient*innen verbessert werden können [Dong-Si et al. 2014].

Es wird empfohlen, bei Patient*innen mit einem erhöhten PML-Risiko (seropositiv für JCV, Natalizumab-Behandlungsdauer ≥ 18 Monate und hoher Anti-JCV-Antikörper-Index [$> 0,9$] oder vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva) regelmäßige MRT-Untersuchungen (z. B. alle drei bis vier Monate) durchzuführen. Auch nach einer Therapieumstellung von Natalizumab auf eine andere Therapie ist weiterhin Vorsicht geboten, da es immer noch zur Entwicklung einer PML kommen kann (*Carry-over-Effekt*). Daher wird eine verstärkte Pharmakovigilanz mit häufiger MRT-Überwachung alle drei bis vier Monate bis zu einem Jahr nach Beginn der neuen Behandlung empfohlen.

Das MRT-Protokoll sollte FLAIR-Sequenzen und T2-gewichtete sowie diffusionsgewichtete Aufnahmen einschließen. Stehen hochwertige 3D-FLAIR-Sequenzen zur Verfügung, so sind konventionelle T2-gewichtete Sequenzen optional (Tabelle 2). Bei Verdacht auf PML sollte das MRT-Protokoll um eine kontrastverstärkte T1-gewichtete Bildgebung erweitert werden [Wattjes et al. 2021]. Im Vergleich zur HIV-assoziierten PML zeichnet sich die Natalizumab-assoziierte PML insbesondere in den frühen Stadien relativ häufig (30 – 40 %) durch das Auftreten von Läsionen mit Kontrastmittelanreicherung aus, was auf die inflammatorische Charakteristik der PML hinweist [Wattjes et al. 2013, Wattjes et al. 2015, Yousry et al. 2012]. Die Unterscheidung zwischen einer asymptomatischen PML-Läsion und einer neuen MS-Läsion ist von hoher klinischer Relevanz, kann jedoch mit diagnostischen Herausforderungen verbunden sein. Hilfestellung bietet hierbei eine MRT-Studie, die zeigen konnte, dass sich die beiden Läsionstypen in verschiedenen Merkmalen unterscheiden. So waren punktförmige T2-Läsionen sowie eine Beteiligung der kortikalen grauen Substanz mit PML-Läsionen assoziiert, während das Auftreten von fokalen Läsionen und eine periventrikuläre Lokalisation für eine neue MS-Läsion sprechen [Wijburg et al. 2016]. Einen Überblick über wichtige MRT-Befunde bei Natalizumab-assoziiierter PML gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: Charakteristika einer Natalizumab-assoziierten PML; modifiziert nach [Wattjes und Raab 2018].

| Multisequenz-Protokoll zur PML-Diagnostik und -Klassifizierung | |
|---|---|
| Größe | Frühes Stadium: fokale Läsion < 1 cm Größe Spätes Stadium: fokale oder multifokale Läsionen bis zu > 3 cm Größe |
| Lokalisation | Frontal > parietookzipital > temporal; selten: infratentoriell oder tiefe graue Substanz Subkortikale weiße Substanz mit Einbeziehung der U-Fasern Kortikale graue Substanz häufig mit betroffen |
| Signalintensität | FLAIR und T2: hyperintens T1: isointens (frühes Stadium), hypointens (spätere Stadien) DWI: hyperintens T1 KM: Kontrastanreicherung in ca. 30 % der Fälle als Zeichen von Inflammation |
| Läsionscharakteristiken | Scharfe Grenze zum Kortex, unscharf zur weißen Substanz Kleine T2-Läsionen („ <i>punctuate pattern</i> “, „ <i>milky way</i> “) in der Nähe der eigentlichen PML-Läsion Keine Atrophie, keine Raumforderung |

DWI: Diffusionsgewichtete MRT; FLAIR: *Fluid Attenuated Inversion Recovery*; KM: Kontrastmittel; MRT: Magnetresonanztomografie; PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie

6 QUANTITATIVE MRT-METHODEN

6.1 ATROPHIE UND VOLUMETRISCHE MESSUNGEN

Neben der inflammatorischen Krankheitsaktivität spielen neurodegenerative Aspekte eine wesentliche Rolle bei der MS. Fokale und diffuse axonale Schädigungen führen zu einem schleichenden Verlust der grauen und weißen Substanz (Atrophie) im Gehirn und Rückenmark, welcher über das altersnormale Maß hinausgeht und vornehmlich in späteren bzw. fortgeschrittenen MS-Stadien phänotypisch evident wird. Dennoch sind neurodegenerative Aspekte der Erkrankung wie axonale Schädigung und Volumenminderung bereits in frühen Krankheitsstadien, häufig sogar schon bei Erkrankungsbeginn, messbar [De Stefano et al. 2010].

Klinisch äußert sich die chronisch fortschreitende Neurodegeneration der kortikalen grauen Substanz und des Thalamus häufig anders als die schubförmig einsetzende entzündliche Krankheitsaktivität und ist vorrangig durch fortschreitende kognitive Einschränkungen, Fatigue und schleichend progressive körperliche Behinderung gekennzeichnet. Die Abnahme des globalen Hirnvolumens unter besonderer Berücksichtigung der kortikalen und tiefen grauen Substanz (z. B. Thalamus) korreliert signifikant mit der Behinderungsprogression [De Stefano et al. 2018, Fisher et al. 2008, Fisniku et al. 2008b, Popescu et al. 2013, Zivadinov et al. 2016].

Die Erfassung des Hirnvolumenverlusts im frühen Stadium der Erkrankung könnte daher einen guten Prädiktor für die zukünftige Behinderung darstellen. Zudem besteht auch ein Zusammenhang mit kognitiven Beeinträchtigungen. Patient*innen mit RRMS weisen sowohl ein niedrigeres Hirnvolumen als auch ein geringeres Volumen der neokortikalen grauen Substanz auf, wenn bei ihnen kognitive Defizite nachweisbar sind, verglichen mit Patient*innen mit unauffälliger kognitiver Performance [Calabrese et al. 2009]. Die kortikale Atrophie lässt sich bei Patient*innen mit kognitiven Einschränkungen bereits frühzeitig nachweisen

[Amato et al. 2004] und stellt wahrscheinlich einen guten Prädiktor für zukünftige kognitive Störungen dar [Calabrese et al. 2009]. Neben der Hirnatrophie ist auch die Rückenmarksatrophie ein relevanter Faktor für die Prädiktion der Krankheitsprogression. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass bereits ein 1%iger Anstieg der jährlichen Rate der Rückenmarksatrophie das Risiko einer Behinderungsprogression um 28 % erhöht [Tsaykas et al. 2018]. Um die Krankheitslast bei MS-Patient*innen besser einschätzen zu können, kann sowohl eine initiale Messung des globalen Hirnvolumens als auch die Messung der spinalen Atrophie erwogen werden. Die Erfassung von regionaler Atrophie (z. B. des Thalamus oder kortikaler Areale) wird hingegen derzeit nur für Forschungszwecke empfohlen [Sastre-Garriga et al. 2020].

Zur volumetrischen Quantifizierung stehen verschiedene vollautomatische Auswerteverfahren von MRT-Aufnahmen zur Verfügung. Diese lassen sich in zwei Kategorien einteilen:

- Bei den **segmentierungsbasierten Verfahren** wird das Volumen des Hirnparenchyms oder von Unterregionen des Gehirns für einen Zeitpunkt abgeschätzt. Das Ergebnis wird meist in einer Volumeneinheit (z. B. in ml) angegeben. Diese Verfahren ermöglichen keine direkte Bewertung der volumetrischen Veränderungen im Laufe der Zeit und werden meist für Querschnittsuntersuchungen verwendet. Durch diese Art der Untersuchung können Gruppenunterschiede zu einem bestimmten Zeitpunkt festgestellt werden.
- Bei den **registrierungsbasierten Verfahren** wird die Änderung des Hirnvolumens über zwei oder mehrere Zeitpunkte berechnet. Das Ergebnis wird oft als prozentuale Verlustrate (in %) angegeben. Mit dieser Methode kann die Entwicklung von Hirnvolumenverlusten über einen längeren Zeitraum verfolgt werden, weshalb diese Art von Software in Längsschnittanalysen verwendet wird [Sastre-Garriga et al. 2020].

Es ist zu beachten, dass bei der Anwendung der Software und Interpretation der Ergebnisse verschiedene technische Aspekte der Bildaufnahme und -quantifizierung die Messung von Hirn- und Rückenmarksvolumina beeinflussen. Hierzu gehören sowohl scannerbedingte Herausforderungen (u. a. Intrascanner-Variabilität, Bewegungsartefakte, Patient*innenpositionierung im Scanner) als auch physiologische und MS-bezogene Faktoren (u. a. Alter, Geschlecht, Hydratationsstatus, Tageszeit, Steroidgebrauch und MS-bezogene Parenchymveränderungen). Damit die volumetrische Messung in der klinischen Praxis umgesetzt werden kann, müssen diese potenziellen Fehlerquellen berücksichtigt und angemessen gehandhabt werden. Bevor dies jedoch routinemäßig implementiert werden kann, bedarf es weiterer Forschung, um die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Messungen zu gewährleisten. Entsprechend wird eine regelmäßige Erfassung der Hirn- und Rückenmarksatrophie zur Bewertung des Therapieeffekts in der klinischen Routine derzeit nicht empfohlen und ist klinischen Studien vorbehalten [Sastre-Garriga et al. 2020].

6.2 MASSUNG VON NEUROPROTEKTION UND -REPARATUR

Die Therapielandschaft für MS hat sich in den letzten Jahren erheblich gewandelt und neue krankheitsmodifizierende Medikamente ermöglichen inzwischen sowohl eine Neuroprotektion als auch teilweise die Aktivierung von Reparaturmechanismen (z. B. Remyelinisierung). Konventionelle MRT-Sequenzen sind in Bezug auf diese Gewebeeränderungen ungeeignet und bieten nur einen begrenzten Einblick in die komplexen morphologischen Vorgänge. Neuere bildgebende Techniken könnten zukünftig die bestehenden konventionellen Methoden ergänzen, indem sie spezifischere Informationen zu Neuroprotektion und -reparatur liefern. Es gibt eine Reihe vielversprechender Methoden mit unterschiedlichen Stärken und Nachteilen, u. a. Magnetisierungstransfer-Bildgebung (MTR), Diffusions-Tensor-Bildgebung, SWI oder Myelin-Wasser-Bildgebung [Enzinger et al. 2015, Oh et al. 2019]. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Vorteile und Limitationen der derzeit vielversprechendsten Techniken.

Tabelle 5: Vorteile und Limitationen von vielversprechenden MRT-Techniken zur Erfassung von Neuroprotektion und -reparatur; modifiziert nach [Oh et al. 2019].

| MRT-Technik | Vorteile | Limitationen |
|--|--|--|
| Magnetisierungs-transfer-Bildgebung | Implementierbar auf den meisten handelsüblichen Scannern, angemessene Erfassungszeiten, hohe Präzision, einfacher Algorithmus für die Verarbeitung nach der Erfassung, angemessene Stichprobengrößen für klinische Studien | Nicht ganz spezifisch für Myelin, nichtlineare Beziehung zur Myelindichte, Kalibrierung zwischen und innerhalb von Scannern erforderlich |
| Diffusions-Tensor Bildgebung | Empfindlich für den Myelingeht, messbare Wiederherstellung, potenzieller Nutzen in multi-zentrischen Einrichtungen | Geringe Spezifität, mühsame Datenerfassung und -analyse |
| Myelin-Wasser-Bildgebung | Hohe Spezifität für Myelin, wenn bzgl. Veränderungen des Gesamtwassergehalts korrigiert wird, gute Zuverlässigkeit innerhalb und zwischen den Standorten, Reproduzierbarkeit auf verschiedenen Plattformen | Historisch gesehen, relativ lange Erfassungszeiten, geringeres Signal-Rausch-Verhältnis |
| Suszeptibilitäts-gewichtete Sequenzen | Hohe räumliche Auflösung und hohes Signal-Rausch-Verhältnis | Variable Erfassungsprotokolle mit unterschiedlicher Empfindlichkeit; Ergebnisse können durch Veränderungen in benachbarten Strukturen beeinflusst werden („nichtlokale Effekte“), Nachbearbeitung von Standard-3D-Multiecho-Gradientenechodaten erforderlich |
| Leptomeningeales Enhancement | Kann bei fortschreitender Krankheit und subpialer Entzündung von Bedeutung sein | Klärung der optimalen Sequenzparameter und der Prävalenz bei MS erforderlich |

MRT: Magnetresonanztomografie

Derzeit bleiben diese Methoden aufgrund des relativ hohen Zeitaufwands und der Schwierigkeit einer ausreichenden Standardisierung jedoch noch der klinischen Forschung vorbehalten, eine Anwendung in der klinischen Praxis wird nicht empfohlen [Oh et al. 2019]. Für die neuere Generation der MS-Therapeutika, welche sich primär auf Neuroprotektion und Remyelinisierung richten, werden diese Methoden zur

Bewertung der Wirksamkeit jedoch von entscheidender Bedeutung sein. Gute Daten liegen z. B. für Siponimod vor, einen Wirkstoff, der zur Behandlung von aktiver SPMS zugelassen ist. Hier zeigte die Phase-III-Studie EXPAND, dass es unter Siponimod vermutlich zu einer Remyelinisierung im Gehirn kommt (gemessen mittels MTR) [Arnold 2020]. Weitere klinische Studien sind notwendig, um die Evidenzlage auszuweiten.

7 FAZIT

Die MRT ist ein wichtiges Instrument im Rahmen der Diagnose und Verlaufskontrolle von Patient*innen mit MS. Dank technischer Fortschritte hat die MRT bei der Diagnostik der MS immer mehr an Bedeutung gewonnen, sodass unter Umständen mittels der McDonald-Kriterien nur durch eine einzige MRT-Untersuchung die Diagnose MS gestellt werden kann. Zur Vermeidung von Fehldiagnosen ist allerdings eine strikte Standardisierung der MRT-Protokolle Voraussetzung. Um diese Standardisierung zu ermöglichen und die Anwendung der Bildgebung in der Praxis zu vereinfachen, wurde 2021 eine neue internationale Leitlinie zum standardisierten Einsatz der MRT bei Patient*innen mit MS veröffentlicht. Die Dokumentation der Krankheitsaktivität im Gehirn ist jedoch nicht nur für Diagnose und prognostische Einschätzung relevant, sondern insbesondere auch für die Bewertung der Therapieeffizienz. Es wird empfohlen, ca. sechs

bis zwölf Monate nach Beginn einer Therapie eine MRT-Aufnahme anzufertigen und anschließend regelmäßig einmal pro Jahr MRT-Verlaufsuntersuchungen durchzuführen, wobei die Intervalle an die individuelle Erkrankungssituation angepasst werden sollten. Die regelmäßige MRT-Untersuchung dient auch dazu, unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten frühzeitig zu identifizieren. Während für Patient*innen mit RRMS etablierte MRT-Parameter zur Dokumentation der Krankheitsaktivität bestehen, stellt sich die SPMS phänotypisch anders dar, sodass die konventionelle Bildgebung hier nur limitiert eingesetzt werden kann. Spezielle Pulssequenzen, (Ultra-)Hochfeld-MRT sowie quantitative MRT-Methoden können hier zukünftig eine wesentliche Rolle spielen. Allerdings ist zunächst eine Standardisierung dieser Techniken notwendig, um die vielversprechenden Methoden in die klinische Routine zu überführen.

8 LITERATUR

- Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, et al.** Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63(1):89 – 93
- Arnold DL.** S40.006: Magnetization transfer imaging in secondary progressive multiple sclerosis patients treated with siponimod: Results from the phase 3 EXPAND study AAN, 2020.
- Arrambide G, Rovira A, Sastre-Garriga J, et al.** Spinal cord lesions: a modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. *Mult Scler* 2018;24(3):301 – 12
- Berger JR.** Classifying PML risk with disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2017;12:59 – 63
- Bot JC, Barkhof F, Lycklama à Nijeholt G, et al.** Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging. *Radiology* 2002;223(1):46 – 56
- Brownlee WJ, Altmann DR, Prados F, et al.** Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Brain* 2019;142(8):2276 – 87
- Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, et al.** Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007;64(10):1416 – 22
- Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al.** Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66(9):1144 – 50
- Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, et al.** Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2011;11(3):425 – 32
- Chung KK, Altmann D, Barkhof F, et al.** A 30-Year clinical and magnetic resonance imaging observational study of multiple sclerosis and clinically isolated syndromes. *Ann Neurol* 2020;87(1):63 – 74
- de Graaf WL, Kilsdonk ID, Lopez-Soriano A, et al.** Clinical application of multi-contrast 7-T MR imaging in multiple sclerosis: increased lesion detection compared to 3 T confined to grey matter. *Eur Radiol* 2013;23(2):528 – 40
- De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, et al.** Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology* 2010;74(23):1868 – 76
- De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, et al.** Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. *Mult Scler* 2018;24(2):222 – 6
- Dekker I, Wattjes MP.** Brain and spinal cord MR imaging features in multiple sclerosis and variants. *Neuroimaging Clin N Am* 2017;27(2):205 – 27
- Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al.** Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neuro* 2014;1(10):755 – 64
- Eichinger P, Schön S, Pongratz V, et al.** Accuracy of unenhanced MRI in the detection of new brain lesions in multiple sclerosis. *Radiology* 2019;291(2):429 – 35
- Eijlers AJC, van Geest Q, Dekker I, et al.** Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain* 2018;141(9):2605 – 18
- Elliott C, Wolinsky JS, Hauser SL, et al.** Slowly expanding/evolving lesions as a magnetic resonance imaging marker of chronic active multiple sclerosis lesions. *Mult Scler* 2019;25(14):1915 – 25
- EMA.** EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/European_Commission_final_decision/WC500240575.pdf, abgerufen am: 20.07.2021
- Enzinger C, Barkhof F, Ciccarelli O, et al.** Nonconventional MRI and microstructural cerebral changes in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2015;11(12):676 – 86
- Fadda G, Armangue T, Hacoen Y, et al.** Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurol* 2021;20(2):136 – 49
- Fang W, Zheng Y, Yang F, et al.** Short segment myelitis as the initial and only manifestation of aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286419898594
- Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al.** Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):43
- Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, et al.** Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain* 2019;142(7):1858 – 75
- Fisher E, Lee JC, Nakamura K, et al.** Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol* 2008;64(3):255 – 65
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al.** Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008a;131(Pt 3):808 – 17
- Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, et al.** Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008b;64(3):247 – 54
- Flanagan EP, Weinschenker BG, Krecke KN, et al.** Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol* 2015;72(1):81 – 7
- Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al.** Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol* 2015;78(5):710 – 21
- Galletto Pregliasco A, Collin A, Guéguen A, et al.** Improved detection of new MS lesions during follow-up using an automated MR coregistration-fusion method. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018;39(7):1226 – 32
- GBD 2016 Neurology Collaborators.** Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18(5):459 – 80
- Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F, et al.** The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nat Rev Neurol* 2018;14(4):199 – 213
- Gieselbach RJ, Muller-Hansma AH, Wijburg MT, et al.** Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with fumaric acid esters: a review of 19 cases. *J Neurol* 2017;264(6):1155 – 64
- Hagens MHJ, Burggraaff J, Kilsdonk ID, et al.** Three-Tesla MRI does not improve the diagnosis of multiple sclerosis: a multicenter study. *Neurology* 2018;91(3):e249-e57
- Haider L, Prados F, Chung K, et al.** Cortical involvement determines impairment 30 years after a clinically isolated syndrome. *Brain* 2021;144(5):1384 – 95
- Hemmer B, Bayas A, Berthele A, et al.** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. 2021. <https://dgn.org/leitlinien/>, abgerufen am: 19.07.2021
- Luchetti S, Fransen NL, van Eden CG, et al.** Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol* 2018;135(4):511 – 28
- Lukas C, Sombekke MH, Bellenberg B, et al.** Relevance of spinal cord abnormalities to clinical disability in multiple sclerosis: MR imaging findings in a large cohort of patients. *Radiology* 2013;269(2):542 – 52

- Maggi P**, Sati P, Nair G, et al. Paramagnetic rim lesions are specific to multiple sclerosis: an international multicenter 3T MRI study. *Ann Neurol* 2020;88(5):1034 – 42
- Mainero C**, Louapre C, Govindarajan ST, et al. A gradient in cortical pathology in multiple sclerosis by in vivo quantitative 7 T imaging. *Brain* 2015;138(Pt 4):932 – 45
- Marignier R**, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol* 2021;20(9):762 – 72
- Oh J**, Ontaneda D, Azevedo C, et al. Imaging outcome measures of neuroprotection and repair in MS: a consensus statement from NAIMS. *Neurology* 2019;92(11):519 – 33
- Penner IK**, Gass A, Schreiber H, et al. Neuropsychologische und Magnetresonanztomographie(MRT)-Diagnostik bei sekundär progredienter Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 2021; 10.1007/s00115-021-01118 – 9
- Petzold A**, Wattjes MP, Costello F, et al. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nat Rev Neurol* 2014;10(8):447 – 58
- Popescu V**, Agosta F, Hulst HE, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(10):1082 – 91
- Reich DS**, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018;378(2):169 – 80
- Sastre-Garriga J**, Pareto D, Battaglini M, et al. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nat Rev Neurol* 2020;16(3):171 – 82
- Sati P**, Oh J, Constable RT, et al. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol* 2016;12(12):714 – 22
- Simon B**, Schmidt S, Lukas C, et al. Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla. *Eur Radiol* 2010;20(7):1675 – 83
- Sinnecker T**, Clarke MA, Meier D, et al. Evaluation of the central vein sign as a diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019;76(12):1446 – 56
- Stankiewicz JM**, Neema M, Alsop DC, et al. Spinal cord lesions and clinical status in multiple sclerosis: a 1.5 T and 3 T MRI study. *J Neurol Sci* 2009;279(1-2):99 – 105
- Thompson AJ**, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17(2):162 – 73
- Tintore M**, Rovira A, Arrambide G, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010;75(21):1933 – 8
- Tintore M**, Arrambide G, Otero-Romero S, et al. The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: looking back to recognize aggressive MS. *Mult Scler* 2020;26(13):1658 – 69
- Trabousee A**, Li D. Addressing concerns regarding the use of gadolinium in a standardized MRI protocol for the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37(12):E82-e3
- Tsagkas C**, Magon S, Gaetano L, et al. Spinal cord volume loss: a marker of disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2018;91(4):e349-e58
- Wattjes MP**, Richert ND, Killestein J, et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler* 2013;19(14):1826 – 40
- Wattjes MP**, Vennegoor A, Steenwijk MD, et al. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(7):793 – 8
- Wattjes MP**, Raab P. Zerebrale und spinale Bildgebung der Multiplen Sklerose: ein Update. *Akt Neurol* 2018;45:29 – 43
- Wattjes MP**, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2021; 10.1016/s1474-4422(21)00095 – 8
- Wijburg MT**, Witte BI, Vennegoor A, et al. MRI criteria differentiating asymptomatic PML from new MS lesions during natalizumab pharmacovigilance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(10):1138 – 45
- Wijburg MT**, Warnke C, McGuigan C, et al. Pharmacovigilance during treatment of multiple sclerosis: early recognition of CNS complications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(2):177 – 88
- Yousry TA**, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012;72(5):779 – 87
- Zivadinov R**, Hojnacki D, Bergsland N, et al. Effect of natalizumab on brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients over 5 years. *Eur J Neurol* 2016;23(6):1101 – 9



Die Lernkontrollfragen lassen sich online unter <https://cmemedipoint.de/neurologie/mrt-bei-ms/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Aussage zur Multiplen Sklerose (MS) ist richtig?

- A) Weltweit leiden mehr als zwei Millionen Menschen an MS.
- B) In Deutschland leiden ca. 50.000 Menschen an MS.
- C) Männer sind zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Frauen.
- D) In der Regel manifestiert sich die Erkrankung nach dem 40. Lebensjahr.
- E) 80 % der Betroffenen entwickeln eine primär progrediente Verlaufsform der MS (PPMS).

2. Welche Aussage zu Läsionen bei MS ist falsch?

- A) Fokale MS-Läsionen sind häufig rund bzw. oval.
- B) Fokale MS-Läsionen haben häufig ein sogenanntes perivaskuläres Verteilungsmuster.
- C) Typische Lokalisationen von MS-Läsionen sind infratentoriell, spinal, juxtakortikal bzw. kortikal oder periventrikulär lokalisiert.
- D) Neue Läsionen nehmen über einen Zeitraum von drei bis vier Monaten Gadolinium (Gd) auf.
- E) Gd aufnehmende Läsionen können im Gehirn und weniger häufig im Rückenmark auftreten.

3. Welche Aussage zu den McDonald-Kriterien ist falsch?

- A) Eine Diagnose kann bei entsprechenden klinischen Symptomen auf Basis einer einzigen MRT-Untersuchung erfolgen.
- B) Zur Erfüllung der örtlichen Dissemination müssen mindestens drei T2-Läsionen in mindestens zwei MS-typischen Lokalisationen nachweisbar sein.
- C) Beim Nachweis des gleichzeitigen Vorliegens von Läsionen mit und ohne Schrankenstörung ist das Kriterium der zeitlichen Dissemination erfüllt.
- D) Beim Auftreten einer neuen T2 und/oder Gd aufnehmenden Läsion in einer weiteren Verlaufs-MRT ist das Kriterium der zeitlichen Dissemination erfüllt.
- E) Sowohl bei der örtlichen als auch zeitlichen Dissemination wird keine Unterscheidung zwischen asymptomatischen und symptomatischen Läsionen vorgenommen.

4. Welches der folgenden ist **kein** Kriterium für die Diagnose von Patient*innen mit Verdacht auf eine PPMS?

- A) Klinische Progression über mindestens ein Jahr
- B) Mehr als eine T2-hyperintense Läsion in mehr als einer MS-typischen Lokalisation in der MRT des Gehirns (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell)
- C) Mehr als zwei spinale T2-hyperintense Läsionen
- D) Nachweis von oligoklonalen Banden in der Liquoranalyse
- E) Gleichzeitiger Nachweis Gd anreichernder und nicht anreichernder Läsionen

5. Welche Aussage zur zerebralen Bildgebung ist richtig?

- A)** Die 3D-FLAIR-Akquisition gilt als wichtigste Sequenz für die Diagnose und Überwachung der MS.
- B)** Bei Aufnahmen des Gehirns sollte immer ein MRT-Scanner mit einer Feldstärke von mindestens 3 Tesla (T) eingesetzt werden.
- C)** Der Einsatz eines 3T-Scanners führt im Vergleich zur Verwendung eines 1,5T-Scanners zu einer früheren Diagnose der MS.
- D)** Bei Kontrastmittelverwendung wird eine Standarddosis von 0,5 mmol/kg Körpergewicht empfohlen.
- E)** Die Zeitspanne zwischen Kontrastmittelgabe und T1-gewichteter Aufnahme sollte nicht länger als fünf Minuten sein.

6. Welche Aussage zum zentralen Venenzeichen ist falsch?

- A)** Das zentrale Venenzeichen (*Central Vein Sign*) repräsentiert die MS-typische perivaskuläre Inflammation.
- B)** Die Mehrzahl der MS-Läsionen weist ein zentrales Venenzeichen auf.
- C)** Die Darstellung einer zentralen Vene kann mittels Verwendung von T2*- oder suszeptibilitätsgewichteten Sequenzen (SWI) in Kombination mit FLAIR-Sequenzen erfolgen.
- D)** Die Darstellung sollte vorzugsweise mit einem 3T-MRT-System erfolgen und erfordert keine Gabe von Kontrastmittel.
- E)** Die Darstellung zentraler Venen sollte grundsätzlich bei allen Patient*innen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der klinischen Routine angewendet werden.

7. Welche Aussage zur MRT in der prognostischen Einschätzung ist richtig?

- A)** Ca. 50 % der Patient*innen mit einem klinisch isolierten Syndrom (KIS) mit mindestens einer T2-Läsion in der initialen Aufnahme entwickeln innerhalb von 20 Jahren eine klinisch gesicherte MS.
- B)** Weniger als 5 % der KIS-Patient*innen ohne Läsion in der initialen Aufnahme entwickeln innerhalb von 20 Jahren eine klinisch gesicherte MS.
- C)** Eine hohe T2-Läsionslast zu Beginn der Erkrankung erhöht das Risiko einer Langzeitbehinderung.
- D)** Die Läsionslokalisation hat keinen Einfluss auf das Risiko einer zukünftigen Behinderung.
- E)** Asymptomatische Rückenmarksläsionen haben keine prognostische Relevanz.

8. Zu welchem Zeitpunkt wird eine sogenannte Re-Baseline-MRT-Aufnahme zur Bewertung des Therapieeffekts empfohlen?

- A)** Einen Monat nach Beginn der Therapie
- B)** Zwei Monate nach Beginn der Therapie
- C)** Drei Monate nach Beginn der Therapie
- D)** Vier Monate nach Beginn der Therapie
- E)** Sechs Monate nach Beginn der Therapie

9. Welche Aussage zur sekundär progredienten MS (SPMS) ist falsch?

- A)** Bei SPMS-Patient*innen ohne Schübe finden sich überwiegend aktive Läsionen.
- B)** Der Einsatz von Kontrastmitteln für die Rückenmarksdagnostik ist limitiert, da Rückenmarksläsionen bei SPMS-Patienten vergleichsweise selten Kontrastmittel anreichern.
- C)** Die SPMS ist durch eine ZNS-intrinsische Entzündungsaktivität bei häufig MR-tomographisch geschlossener Hirnschranke charakterisiert.
- D)** Bei Patient*innen mit SPMS ist eine verstärkte kortikale Demyelinisierung zu beobachten.
- E)** Patient*innen mit SPMS weisen eine deutlich ausgeprägte spinale Atrophie auf.

10. Welcher der folgenden Parameter ist kein Risikofaktor für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML)?

- A)** Seropositiv für das John-Cunningham-Virus (JCV)
- B)** Vorherige Behandlung mit Glatirameracetat
- C)** Natalizumab-Behandlungsdauer ≥ 18 Monate
- D)** Anti-JVC-Antikörper-Index $> 0,9$
- E)** Vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. Dr. Mike P. Wattjes

Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorare für Beratung und Vorträge von: Novartis Pharma GmbH, Biogen, Biologix, BMS, Celgene, Gen Ilac, Merck Serono, Sanofi-Aventis, Roche, Imcyse, Springer, Bayer Healthcare, Elsevier und Teva

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Maren Klug & Cristina Garrido
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 15.240 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.