

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar

**Stellenwert der Magnetresonanztomographie für Diagnose, Verlaufskontrolle  
und Prognose der Multiplen Sklerose – Eine Literaturlauswertung**

**Eva Yvonne Barbara Freiin von Harder und von Harmhove**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Prof. Dr. Dr. Chr. Franke
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Die Dissertation wurde am 12.04.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.12.2007 angenommen.

## **Inhalt**

1. Zielsetzung der Arbeit, Grundlagen
2. Medizinhistorischer Überblick zur MS
3. Epidemiologie
4. Ätiologie und Pathogenese
5. Diagnose
6. Bildgebung mit konventioneller MRT
7. Expanded Disability Status Scale
8. „Klinik/MRT-Paradox“
  - 8.1. „Wasser-Karte“
  - 8.2. „Stumme“ und „eloquente“ Regionen
  - 8.3. „Schwarzer Löcher“
  - 8.4. Spinale Läsionen
  - 8.5. Okkulte Schäden in der weißen Substanz
  - 8.6. Perfusionsstörungen der weißen Substanz
  - 8.7. Okkulte Schäden in der grauen Substanz
  - 8.8. Kompensationsmechanismen
  - 8.9. Besonderheiten der primär progressiven Verlaufsform
  - 8.10. Hirnatrophie
  - 8.11. Messung der Klinik
  - 8.12. Reduktion aktiver Läsionen ohne klinische Verbesserung
  - 8.13. Neuropsychologische Defizite
  - 8.14. Zwischenergebnis zum Klinik/MRT-Paradox
9. Stellenwert der konventionellen MRT für die Diagnose
  - 9.1. Poser- und McDonald-Kriterien
    - 9.1.1. Poser-Kriterien

- 9.1.2. McDonald-Kriterien
- 9.2. Poser- und McDonald-Kriterien im Vergleich
- 9.3. Zwischenergebnis
- 10. Stellenwert der konventionellen MRT für die Verlaufskontrolle
  - 10.1 Verlaufskontrolle behandelter Patienten
  - 10.2 Verlaufskontrolle unbehandelter Patienten
- 11. Stellenwert der konventionellen MRT für die Krankheitsprognose
  - 11.1. Prognose bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom
  - 11.2. Prognose nach Diagnosestellung
- 12. Konventionelle MRT aus Sicht des Patienten
- 13. Kosten
- 14. Neue Techniken
  - 14.1. Überblick zu den neuen Techniken
  - 14.2. Neue Techniken und klinische Praxis
- 15. Diskussion
  - 15.1. Konventionelle MRT zur Diagnostik
  - 15.2. Konventionelle MRT zur Verlaufskontrolle
    - 15.2.1. Verlaufskontrolle bei behandelten Patienten
    - 15.2.2. Verlaufskontrolle bei unbehandelten Patienten
  - 15.3. Konventionelle MRT zur Prognose
    - 15.3.1. Prognose bei Patienten mit klinisch isolierten Symptomen
    - 15.3.2. Prognose nach Diagnosestellung
- 16. Ergebnis
- 17. Zusammenfassung
- 18. Literatur

## 1. Zielsetzung der Arbeit, Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie (MRT) besitzt im klinischen Alltag einen hohen Stellenwert für die Diagnose der Multiplen Sklerose (MS). Auch für die Verlaufskontrolle wird sie - meist im Jahresabstand - als Routineuntersuchung eingesetzt. Während die neueren MRT-Techniken bislang vorrangig der Forschung dienen, wird die Praxis von der konventionellen MRT bestimmt. Dabei ist bekannt, dass die MS-spezifischen Veränderungen des zentralen Nervensystems mit der konventionellen MRT nur teilweise erfasst werden und die Korrelation zwischen Klinik und der im MRT gemessenen Läsionslast niedrig ist (60). So erleiden unbehandelte Patienten etwa 4 – 5 neue im MRT erkennbare Läsionen pro Jahr (77), aber weniger als eine von 10 solcher neuen Läsionen ist mit neuen klinischen Symptomen assoziiert (39). Dieses, aber auch das umgekehrte Phänomen mit zunehmend ausgeprägten klinischen Beeinträchtigungen bei fehlender Zunahme des Läsionsvolumens wird als Klinik/MRT-Paradox bezeichnet (33). Begrifflich kann man in Frage stellen, ob allein das Auseinanderfallen von Klinik und MRT-Befunden bereits einen „Widerspruch“ darstellt. Die Etablierung der Bezeichnung ist aber insofern zutreffend, als ein Paradox als scheinbarer Widerspruch, der sich bei genauerer Analyse auflöst, definiert ist. Ein Teil der Gründe für die geringe Korrelation zwischen Klinik und der im konventionellen MRT feststellbaren Läsionslast ist bereits bekannt und wird mit der vorliegenden Arbeit anhand der aktuellen Forschungsergebnisse dargestellt. Die einschlägige Literatur wird zu der Frage ausgewertet, welcher klinisch-neurologische Erkenntnis-

gewinn nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft für

- Diagnostik,
- Verlaufskontrolle

und

- Prognose

der Erkrankung mit der konventionellen MRT tatsächlich verbunden ist.

Sodann wird untersucht, welche physischen und psychischen Belastungen für die Patienten mit dem routinemäßigen Einsatz der konventionellen MRT verbunden sind und welche Kosten hierdurch entstehen. Schließlich wird eine Auswahl neuer MRT-Techniken vorgestellt und auf die mögliche Etablierung neuer Verfahren in der täglichen Praxis eingegangen. Im Rahmen der Diskussion wird erörtert, welcher routinemäßige Einsatz der konventionellen MRT im klinischen Alltag von der Datenlage gedeckt ist und in einem angemessenen Verhältnis zu den Belastungen für den Patienten und den Kosten steht.

Die Sichtung der einschlägigen wissenschaftlichen Arbeiten zu diesem Thema erfolgte über die Medline-Datenbank.

## **2. Medizinhistorischer Überblick zur MS**

Der Pathologe Jean Cruveilhier (1791 - 1873) beschrieb bereits im Jahr 1835 Flecken von harter Konsistenz im Gehirn. Die Erkrankung führte er auf eine unterdrückte Schweißsekretion zurück und ordnete sie dem rheumatischen Formenkreis zu (85).

Dem Neurologen Jean-Martin Charcot (1825 – 1893) fielen bei seinem Dienstmädchen die Symptome eines ungewöhnlichen Zitterns und einer ab-

gehackt wirkenden Sprechweise auf. Er formulierte die berühmte Charcot'sche MS-Trias, bestehend aus Nystagmus, Intentionstremor und skandierender Sprache, die früher als charakteristisch für die MS galt, jedoch nur in etwa 15 % der Fälle vorkommt. Außerdem fiel ihm auf, dass die junge Frau trotz Fortschreitens der Erkrankung heiter, sogar überschwänglich erschien. Charcot fügte seiner Symptom-Trias die Euphorie hinzu. Heute ist bekannt, dass Euphorie selten auftritt und kein typisches Symptom der MS darstellt (7).

Charcot hielt eine seelische Mitbeteiligung bei der Krankheitsentstehung für wahrscheinlich. Er formulierte die nach heutigem Kenntnisstand nicht zu bestätigende Annahme, dass MS durch Kummer, Ärger und Lebenskrisen ausgelöst wird (67).

Der deutsche Nervenarzt Leopold Ordenstein (1835 – 1902) wertete die Krankenakten von Charcot aus und promovierte 1868 über die Multiple Sklerose („Sur la Paralyse agitante et la sclérose en plaques généralisée“). Mit Hilfe von Charcot beschrieb er Symptome und Pathologie und grenzte die MS von anderen Erkrankungen wie der Paralysis agitans ab (59).

### **3. Epidemiologie**

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Bis heute steht eine kurative Therapie nicht zur Verfügung. Die Krankheit tritt in den USA und in Europa häufiger auf als in südlichen Ländern (Nord-Süd- bzw. Kalt-Warm-Gefälle), wobei Migrationstudien

gezeigt haben, dass die Zeit vor der Pubertät für das geographische Risiko entscheidend ist (62).

MS ist die häufigste neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter. Sie manifestiert sich zumeist im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt, nur in 12 % aller Fälle beginnt die Erkrankung erst nach Erreichen des 50. Lebensjahres und in nur 7 % bereits vor dem 20. Lebensjahr, dabei seltenst im Kleinkindalter (62). Inwieweit Symptomatik, Verlauf und therapeutische Beeinflussbarkeit altersabhängige Besonderheiten bei Kindern aufweisen, ist noch unklar (1).

Da die Multiple Sklerose keine meldepflichtige Erkrankung ist, stehen in Deutschland nur Schätzungen über die Zahl der Erkrankten zur Verfügung. Die Multiple Sklerose Gesellschaften gehen von ca. 120.000 Multiple Sklerose-Erkrankten in Deutschland, 500.000 in Europa und 2,5 Mio. weltweit aus (25). Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland liegt nach den Ergebnissen eines 2001 von der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft initiierten MS-Registers bei 2700 bis 3000 pro Jahr (47).

Typische Symptome der Erkrankung sind Gefühlsstörungen (Taubheit, Kribbeln, Pelzigkeit, Brennen, Schwellungsgefühl, Panzergefühl), abnorme allgemeine körperliche Erschöpfbarkeit („Fatigue“), Lähmungen in den Armen oder in den Beinen und Sehstörungen (Doppel- oder Schleiersehen, Gesichtsfeldausfälle, nachlassende Sehkraft, Augenschmerzen). Auch Drehschwindel, Ohnmachten, Krampfanfälle und Schmerzen können auftreten sowie Koordinationsstörungen beim Sprechen und Schlucken sowie Blasen- und Mastdarmfunktionsbeeinträchtigungen. Häufig treten außerdem kognitive Störungen auf (7). Daneben geht mit der MS eine Vielzahl unterschiedlicher

und seltener bis seltenster Symptome und atypischer Erscheinungsformen einher wie etwa das sogenannte Fremdsprachen-Syndrom. Als Beispiel sei auf einen Fallbericht aus dem Jahr 2004 verwiesen, wonach bei einer 52-jährigen Engländerin Episoden auftraten, während derer sie neben anderen neurologischen Symptomen mit einem holländischen Akzent sprach. Ihre Sprachänderung und die MRT-Bildgebung (tiefe Läsionen im Corpus callosum, im linken Parietallappen und im linken Frontallappen) stimmten mit früheren Fallberichten über das Fremdsprachen-Syndrom bei MS überein (3).

Unter klinischen Gesichtspunkten werden die schubförmig remittierende (80 - 85 % der Fälle) und die primär chronisch progrediente (15 - 20 % der Fälle) sowie die sekundär progrediente Verlaufsform unterschieden. Zum Teil wird eine neue Klassifizierung angeregt (88). Die Einteilung in schubförmig und primär bzw. sekundär progressiv wird derzeit jedoch bei allen Untersuchungen und Studien als üblich zugrunde gelegt.

Die schubförmige Verlaufsform betrifft Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer. Bei wenigen Patienten kommt es nach Rückbildung der Symptome zu einem u.U. sogar jahrzehntelang benignen Verlauf mit anhaltender Remission oder blanden Schüben, dies allerdings bei älteren Patienten seltener als bei jüngeren. Der größere Teil der Patienten, insbesondere bei einer hohen Schubrate erholt sich nach wiederholten Schüben nur inkomplett (116) und die Erkrankung geht im weiteren Verlauf in eine schubunabhängige klinische Progression über und wird sekundär chronisch progredient (18).

Bei der primär chronisch progredienten Form dominiert das männliche Geschlecht leicht. Dieser Verlaufstyp zeichnet sich dadurch aus, dass die ersten Symptome meist erstmals nach dem 40. Lebensjahr auftreten (115).



Die erste Auswertung des von der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft initiierten MS-Registers aus dem Jahr 2005 kommt zu dem Ergebnis, dass ca. 1/3 der Patienten nach 13-jähriger Krankheitsdauer bei einem mittleren Alter von 43 Jahren aus dem Erwerbsleben bereits ausgeschieden sind (44). Ca. 1/4 aller MS-Kranken sind aufgrund der Krankheit auf den Rollstuhl angewiesen. Die durchschnittliche Lebenserwartung eines Patienten mit Multipler Sklerose ist jedoch nicht wesentlich vermindert.

#### **4. Ätiologie und Pathogenese**

Die genaue Ursache der Krankheit bzw. die Frage, ob die klassische MS eine einzelne Erkrankung darstellt, oder ob die verschiedenen Verlaufsformen auch unterschiedliche Krankheitsentitäten repräsentieren, ist bis heute nicht geklärt. Unklar ist auch die Beziehung der MS zu den selteneren entzündlich-demyelinisierenden ZNS-Syndromen wie z.B. der akuten disseminierten Enzephalomyelitis (88).

Derzeit wird von einer multifaktoriellen Entstehung ausgegangen. Als begünstigender Faktor scheint Vererbung eine Rolle zu spielen (123). Bei Verwandten ersten Grades erhöht sich das Risiko, an einer MS zu erkranken von 0,1 % in der Normalbevölkerung auf 2 % und die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen beträgt ca. 20 % gegenüber ca. 5 % bei zweieiigen Zwillingen und Geschwistern (28). Im Hinblick auf die aber absolut gesehen eher geringe Erkrankungskonkordanz bei monozygoten Zwillingen formuliert Poser (2004) die Hypothese, dass es eine systemische Anlage für die MS gibt und

der Ausbruch das Hinzutreten krankheitsauslösender Umweltbedingungen erfordere (84).

Unabhängig von dieser Theorie werden als Auslöser Traumata von Schädel und Rückenmark sowie die Infektion mit neurotopen Viren diskutiert, letzteres da bei fast allen MS-Betroffenen Antikörper gegen Masern-, Röteln- und Varizella Zoster-Viren nachweisbar sind. Eine Studie aus Mexiko konnte eine Korrelation mit der Varizellen-Infektion belegen, musste aber offen lassen, ob die virale Aktivität eine Rolle bei der Ätiopathogenese spielt oder als Epiphänomen mit einem Schub einhergeht (74).

Nach derzeitigem Wissensstand kommt es bei der Erkrankung zu einer zellulär und humoral vermittelten Autoimmunreaktion gegen Myelin und/oder Oligodendrozyten. Es entstehen perivenoläre Entzündungsherde mit Aktivierung von Makrophagen und Mikroglia, Proliferation und Hyperplasie von Astrozyten, Ödementwicklung, De- und Remyelinisierung sowie axonaler Schädigung (123). Im Verlauf geht die Entzündungsaktivität zurück, die fibrilläre Gliose überwiegt und es entstehen gliotische zellarme chronisch inaktive Plaques. Die Läsionslast steigt bei MS-Patienten jährlich durchschnittlich um 5 – 10 % pro Jahr (79). Nach der sogenannten axonalen Hypothese wird die MS nicht als primär entzündlich-demyelinisierende Erkrankung verstanden, die die Axone erst in der Spätphase schädigt. Denn histopathologisch sind bereits nach wenigen Wochen irreversible axonale Transsektionen in aktiven Entzündungsherden nachweisbar, die der entzündlichen Aktivität proportional sind (34, 111, 112). Nach der axonalen Hypothese sind sämtlich neurologischen Ausfälle und Funktionsstörungen bereits auf den frühen Untergang von Axonen zurückzuführen (23).

Ferretti et al. (2006) haben Leukozyten von MS-Patienten als Modellzellen mit denen einer Kontrollgruppe vergleichend untersucht. Nach ihren Ergebnissen waren bei den Leukozyten der MS-Patienten mehr freie Radikale und reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies nachzuweisen als bei der Kontrollgruppe. Dies stützt die Annahme, dass oxidativer Stress bei der Erkrankung eine wesentliche Rolle spielt (31).

Die Autoaggression konzentriert sich auf das zentrale Nervensystem. Eine Vorhersage, an welchen Stellen Leukozyten die Blut-Hirn-Schranke überwinden und Schädigungen im Gehirn oder Rückenmark hervorrufen werden, ist nicht möglich. Je nach Lokalisation der Läsionen finden sich verschiedene Symptome und unterschiedliche Ausfallerscheinungen.

Die große Variabilität der beschädigten Gewebe und die individuell unterschiedliche Progredienz der Krankheit führen dazu, dass grundsätzlich kein Patient mit dem anderen symptomatisch vergleichbar ist und es die unterschiedlichsten Verlaufsformen gibt.

Blasen- und Mastdarmstörungen sind häufig, die übrigen vegetativen Funktionen bleiben im Regelfall erhalten, es kann aber zur vollständigen Lähmung der motorischen Nerven und damit zum Verlust der muskulären Kontrollfunktionen kommen. Außerdem werden sehr häufig neuropsychologische Störungen beobachtet.

## **5. Diagnose**

Trotz Verfügbarkeit bildgebender und laborchemischer, insbesondere immunologischer Untersuchungsmethoden ist auch heute für die Diagnose einer

MS die Kombination aus schubweise oder progredient auftretenden Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems und multilokulärer Symptomatik entscheidend (86). Eine Methode für den direkten Nachweis der Multiplen Sklerose wurde bislang nicht entwickelt (123). Ein beweisender histologischer Befund aus Gehirn oder Rückenmark erfolgt, wenn überhaupt, nur im Rahmen von Obduktionen. Die Diagnose wird daher durch Zusatzuntersuchungen gesichert.

Bei der Computertomographie und der MRT zeigt sich die MS vor allem durch charakteristische runde Läsionen, die sich im MRT durch paramagnetische Kontrastmittel noch verdeutlichen lassen. Für die Diagnostik der Multiplen Sklerose spielt die Computertomographie heute kaum noch eine Rolle, da Plaques in der Computertomographie nur in sehr späten und ausgeprägten Stadien sichtbar werden und kleine Entzündungen nicht sicher dargestellt werden können.

Deshalb wurde die Computertomografie von der MRT abgelöst. Mittels der seit den 80ziger Jahren im klinischen Alltag etablierten MRT können selbst kleine Entzündungsherde durch Änderungen des Magnetfeldes hervorgehoben werden.

Evozierte Potentiale des visuellen, akustischen, somatosensiblen und motorischen Systems ermöglichen Aussagen über die Störungen der Nervenleitfähigkeit (27).

Mit MRT und evozierten Potentialen können auch klinisch stumme Läsionen im zentralen Nervensystem nachgewiesen werden.

Eine erhöhte Leukozytenzahl im Liquor stellt einen wesentlichen Indikator für die Diagnose der MS dar. Dies gilt auch für den Nachweis oligoklonaler Banden und eine positive Masern-, Röteln-, Zoster-Antikörper-Reaktion.

Differentialdiagnostisch müssen Erkrankungen des ZNS mit ähnlichem klinischem Erscheinungsbild ausgeschlossen werden (13).

Auch heute gibt es noch Fälle, bei denen weder anhand der Klinik noch mittels MRT eine eindeutige Diagnose gestellt werden kann. Einen für die Diagnose der Multiplen Sklerose absolut typischen oder spezifischen Bildbefund gibt es nicht. MS-verdächtige Befunde können bei Patienten mit den verschiedensten Erkrankungen und sogar bei neurologisch völlig gesunden Personen gefunden werden. Differentialdiagnosen von Läsionen der weißen Substanz die eine MS im MRT vortäuschen können sind insbesondere Vaskulitiden, Hochdruckerkrankungen, subkortikale arteriosklerotische Leukoencephalopathie, ZNS-Borreliose und Neurosarkoidose (69). In Fällen einer einzelnen Läsion ist differentialdiagnostisch unter anderem an eine Spondylomyelopathie, eine Tumorerkrankung im Frühstadium und an Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis zu denken (80).

Anfang der 80ziger Jahre hat eine amerikanische Arbeitsgruppe die nach dem verantwortlichen Autor benannten sogenannte Poser-Kriterien zur Feststellung der MS formuliert (89). Nach diesen Kriterien wird die Diagnose mittels klinischer und laborunterstützter Befunde als „sicher“ oder „wahrscheinlich“ gestellt.

Im Jahr 2001 verabschiedete und veröffentlichte der International Panel of Diagnosis of MS unter dem Vorsitz von McDonald vom Royal College of Physicians, London, neue Diagnosekriterien (66). Dabei wurde Wert darauf ge-

legt, dass diese Kriterien für die Praxis des neurologischen Alltags geeignet sind. Ein wesentliches Merkmal ist die Verlagerung des diagnostischen Schwerpunktes auf die MRT-Bildgebung, die bei der Formulierung der Poser-Kriterien 1983 noch nicht zum routinemäßigen Einsatz kam. Die Diagnosekriterien von McDonald et al. und Poser werden unter Ziffer 10. im einzelnen dargestellt.

## **6. Bildgebung mit konventioneller MRT**

Die Bildgebung mittels konventioneller MRT beruht darauf, dass Atomkerne mit ungerader Protonen- und/oder Neutronenzahl wie Wasserstoff in einem starken Magnetfeld ihren Kernspin in Richtung dieses Feldes ausrichten. Strahlt man Hochfrequenz in den ausgerichteten Atomspin, wird er gegen das Magnetfeld abgelenkt. Bricht die Hochfrequenzstrahlung ab, "fällt" der Atomspin in seine ursprüngliche Lage im Magnetfeld zurück und strahlt hierbei die aufgenommene Hochfrequenz wieder ab. Diese Frequenz ist in ihrem Zeitverhalten für unterschiedliche Gewebearten spezifisch. Sie wird durch Spulen aufgefangen und mittels Computer analysiert und zu Bilddaten verarbeitet. Im Rahmen konventioneller Techniken werden T1- und T2-gewichtete sowie protonendichte MRT-Scans eingesetzt. Sie erzeugen komplementäre Bildinformationen.

T1-gewichtete Scans sind insbesondere zur Identifikation alter ZNS-Läsionen geeignet. In den T1-gewichteten Bildern sind Multiple Sklerose-Plaques hypointens und werden auch als „black holes“ (schwarze Löcher) bezeichnet. Die meistens scharf berandeten Herde werden als Ausdruck irreversiblen Un-

tergangs von Hirngewebe mit axonaler Destruktion betrachtet (69). Aktive Läsionen mit Störungen der Blut-Hirnschranke können in der T1-Gewichtung mit Gadolinium angereichert und als helle Flächen dargestellt werden (72). Da neue Läsionen in der Regel nur über einen kurzen Zeitraum von 4 – 6 Wochen Gadolinium anreichern (110), ermöglicht diese Technik den Nachweis akuter Entzündungen. T2-gewichtete Scans einschließlich protonendichteter Scans, FLAIR etc. zeigen zwar weniger anatomische Details als T1-gewichtete Aufnahmen, dafür aber hyperintens alte und neue Läsionen. T2-gewichtete Scans werden daher bevorzugt zur Diagnose der MS eingesetzt. Das Nebeneinander von Gadolinium-anreichernden Herden und black holes als Folge des multiphasischen Verlaufs der MS erleichtert die Abgrenzung zur monophasisch verlaufenden akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis (49).

Mit protonendichten Scans lassen sich ebenfalls alte und neue Läsionen, die als helle Flecken erscheinen, und besonders gut ventrikelnaher Läsionen darstellen (48). Die Separierung von MS-Läsionen von ischämischen Läsionen wird mit zunehmendem Patientenalter schwieriger.

## **7. Expanded Disability Status Scale**

Die gebräuchlichste Beurteilungsskala zur Einschätzung MS-bedingter Behinderungen ist die so genannte Expanded Disability Status Scale (EDSS). Der amerikanischen Neurologen Kurtzke entwickelte 1961 zunächst die Disability Status Scale, auch Kurtzke-Skala genannt, die er 1983 erweiterte, um auch subtilen Veränderungen Rechnung tragen zu können. Die erweiterte

Fassung heißt Expanded Disability Status Scale (EDSS). Zunächst werden die neurologischen Funktionen des Patienten in separaten Bereichen (Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktionen, Sehfunktionen, Neuropsychologische Funktionen), den so genannten funktionellen Systemen (FS) beurteilt. Diese Beurteilung dient anschließend für die Bestimmung des klinischen Behinderungsgrades, der in Halbschritten auf einer Skala von 0 (keine Behinderung) bis 10 (Tod infolge MS) angegeben wird. Eine Progression über einen EDSS-Score von 3,5 hinaus bedeutet meist eine massive Beeinträchtigung der Lebensqualität für den Patienten, denn dieser Wert repräsentiert eine Verschlechterung der Arbeitsfähigkeit und eine zunehmende Abhängigkeit von anderen. Eine Progression über einen EDSS-Score von 6 hinaus bedeutet einen schweren Verlust an Mobilität und Unabhängigkeit. Patienten mit einem EDSS-Score von 7 oder mehr sind an einen Rollstuhl gebunden.

### **Die erweiterte Kurtzke-Skala bzw. EDSS-Skala (Expanded Disability Status Scale):**

Grad 0,0	Unauffälliger neurologischer Befund (Grad 0 in allen FS, Grad 1 im FS Psyche/Mentale Funktionen ist akzeptabel).
Grad 1,0	Keine Behinderung, minimale Abnormität in mehr als einem FS (ein FS Grad 1, davon ausgenommen Grad 1 im FS Psyche/Mentale Funktionen).
Grad 1,5	Keine Behinderung, minimale Abnormität in mehr als einem FS (mehr als ein FS Grad 1, davon ausgenommen ist Grad 1 im FS Psyche/Mentale Funktionen).
Grad 2,0	Minimale Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2, andere 0 oder 1).
Grad 2,5	Minimale Behinderung in zwei FS (zwei FS Grad 2, andere 0 oder 1).
Grad 3,0	Mäßiggradige Behinderung in einem FS (ein FS Grad 3, andere 0 oder 1); oder leichte Behinderung in drei oder vier FS (3 oder 4 FS Grad 2, andere Grad 0 oder 1), aber voll gehfähig.



- Grad 3,5 Voll gehfähig, aber mit mäßiggradiger Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder zwei FS Grad 2; oder zwei FS Grad 3; oder fünf FS Grad 2 (andere 0 oder 1).
- Grad 4,0 Voll gehfähig ohne Hilfe und Rast über mindestens 500 m. Selbstversorgend. Aktiv während ca. 12 Std. pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung (ein FS Grad 4, übrige 0 oder 1; oder Kombination niedriger Grade, die über die vorherige Stufen geltenden Kriterien hinausgehen).
- Grad 4,5 Voll gehfähig ohne Hilfe und Rast über mindestens 300 m. Aktiv während der meisten Zeit des Tages. Ganztägig arbeitsfähig, ansonsten gewisse Einschränkungen der Aktivität, benötigt minimale Hilfe. Relativ schwere Behinderung (ein FS Grad 4, übrige 0 oder 1; oder Kombination niedriger Grade, die über die vorherigen Stufen geltenden Kriterien hinausgehen).
- Grad 5,0 Gehfähig ohne Hilfe und Rast über mindestens 200 m. Behinderung schwer genug, um die Alltagsaktivitäten zu beeinträchtigen (d.h. ganztägige Arbeitsfähigkeit nur bei besonderen Vorkehrungen). Ein FS Grad 5, übrige 0 oder 1; oder Kombination niedriger Grade, die über die Stufe 4,0 geltenden Kriterien hinausgehen
- Grad 5,5 Voll gehfähig ohne Hilfe und Rast über etwa 100 m. Behinderung schwer genug, um normale Alltagsaktivitäten unmöglich zu machen. (Übliche FS-Äquivalente: Ein FS Grad 5, übrige 0 oder 1; oder Kombination niedriger Grade, die über Stufe 4,0 geltenden Kriterien hinausgehen)
- Grad 6,0 Benötigt intermittierend oder auf einer Seite konstant der Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 100 m ohne Rast zu gehen. (Übliche FS-Äquivalente: Kombination von mehr als zwei FS Grad 3+)
- Grad 6,5 Benötigt konstant beidseits Hilfsmittel (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 20 m ohne Rast zu gehen. (Übliche FS-Äquivalente: Kombination von mehr als zwei FS Grad 3+)
- Grad 7,0 Unfähig selbst mit Hilfe mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe. Im Rollstuhl aktiv ca. 12 Stunden pro Tag. (Übliche FS-Äquivalente: Kombination von mehr als zwei FS Grad 4+, selten Pyramidenbahn Grad 5 allein).
- Grad 7,5 Unfähig mehr als ein paar Schritt zu tun. An den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer. Bewegt Rollstuhl selbst, aber vermag nicht den ganzen Tag im Rollstuhl zu verbringen. Benötigt evtl. motorisierten Rollstuhl. (Übliche FS-Äquivalente: Kombination von mehr als zwei FS Grad 4+).
- Grad 8,0 Weitgehend an Bett, Stuhl und Rollstuhl gebunden, verbringt aber den Großteil des Tages außerhalb des Betts. Pflegt sich weitgehend selbständig. Meist guter Gebrauch der Arme. (Übliche FS-Äquivalente: Kombination meist von Grad 4+ in mehreren Systemen).

Grad 8,5	Weitgehend an Bett gebunden, auch während des Tages. Einigermaßen nützlicher Gebrauch der Arme, einige Selbstpflege möglich. (Übliche FS-Äquivalente: Kombination meist von Grad 4+ in mehreren Systemen).
Grad 9,0	Hilfloser Patient im Bett. Kann essen und kommunizieren. (Übliche FS-Äquivalente: Kombination meist von Grad 4+).
Grad 9,5	Gänzlich hilfloser Patient. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren. (Übliche FS-Äquivalente: Kombination praktisch ausschließlich Grad 4+).
Grad 10,0	Tod infolge MS.

Um in klinischen Studien zur MS die Progredienz der Behinderungen über den Studienzeitraum hinweg als Zielparameter der Wirksamkeit beurteilen zu können, wird häufig jeweils nach festgelegten Zeiträumen – etwa nach 3 oder nach 6 Monaten – beurteilt, ob es zu einer Progredienz der Behinderungen gekommen ist. Dieser Parameter wird als Confirmed Progression of Disability (CPD) bezeichnet. Im Allgemeinen ist eine CPD definiert als eine Erhöhung des EDSS-Scores um 1 Punkt bei einem EDSS-Baselinescore von unter 5,5 oder über 7 bzw. als Erhöhung des EDSS-Scores um 0,5 Punkte bei einem EDSS-Baselinescore zwischen 5,5 und 7.

## **8. „Klinik/MRT-Paradox“**

Wie bereits eingangs dargelegt, besteht eine geringe Korrelation zwischen den Bildbefunden und dem klinischen Ausmaß der Beeinträchtigung. Im Folgenden werden Gründe hierfür aufgezeigt.

### **8.1. Konventionelle MRT als „Wasser-Karte“**

Da die konventionelle MRT die Dichte von Hydrogen-Protonen misst, zeigt sich in der Bildgebung lediglich eine „Wasser-Karte“. T1-Hypo- und T2-Hyperintensitäten bedeuten einen erhöhten Wassergehalt des Gewebes, ohne dass die dahinter stehenden Pathologie charakterisiert werden kann. Da eine im MRT erkennbare Läsion sowohl ein Ödem wie auch eine De- oder Remyelinisierung, einen axonalen Verlust oder eine Gliose repräsentieren kann, kann mit dem Befund auch ein ganz unterschiedliches Ausmaß an neurologischer Beeinträchtigung assoziiert sein (38, 61, 103, 114).

### **8.2. „Stumme“ und „eloquente“ Regionen**

Zudem kann eine einzelne, in einem klinisch „eloquenten“ Hirnareal, wie beispielsweise im Hirnstamm oder in der Capsula interna liegende Läsion eine größere neurologische Beeinträchtigung hervorrufen als eine Vielzahl großer Läsionen in klinisch „stummen“ Regionen (10, 53). Eine im MRT feststellbare hohe Läsionslast bedeutet damit noch nicht notwendig ein hohes Maß an Funktionsbeeinträchtigung und umgekehrt.

### **8.3. „Schwarze Löcher“**

Im T1-gewichteten MRT sind akute Entzündungsherde iso- bis hypointens. Kommt es im Anschluss an die akute Entzündung zu einer Signalminderung, wird davon ausgegangen, dass es sich um eine Remyelinisierung handelt,

entwickelt sich hingegen eine dauerhaft und deutlich hypointense Plaque („black hole“) wird dies als Ausdruck ausgeprägter Zerstörung der Gewebematrix mit neuroaxonalem Verlust angesehen. Der Signalmindering bei T1-Gewichtung liegt eine Zunahme des Extrazellulärums bei vermehrtem Wassergehalt oder Untergang von Gewebselementen zugrunde, die jedoch zusätzlich durch Ödem, De- und Remyelinisierung und die Dichte des zellulären Infiltrats beeinflusst wird (49). Post mortem-Studien ergaben eine Korrelation zwischen hypointensen Läsionen im T1-Bild zur Demyelinisierung und reduzierter axonaler Dichte (10, 53), weshalb es Bestrebungen gibt, black holes als Surrogatmarker weiter zu erforschen. Derzeit gilt jedoch, dass die Identifizierung von black holes in hohem Maß vom Befunder abhängig ist (10) und zudem üblicherweise die T2-Läsionslast als Maß der Krankheitsaktivität und Referenzwert in Phase III klinischer Studien verwendet wird (69).

#### **8.4. Spinale Läsionen**

Rocca et al. (2005) sehen in der Involvierung des Rückenmarks und der im Hinblick auf die technischen Herausforderungen bislang geringen Erforschung der spinalen Pathologien eine weitere Ursache für das Auseinanderfallen von Bildgebung und Klinik (91). Spinale Läsionen können aber Begleitsymptome und Zeichen motorischer oder sensorischer Beteiligung hervorrufen (97). Bot et al. (2004) haben diagnostische Kriterien für die MS aus Rückenmarksbefunden im MRT bestimmt. Es wurden konventionelle Schädel- und spinale MRT-Aufnahmen bei 104 kurz zuvor diagnostizierten Patienten durchgeführt. Der zeitliche Abstand zwischen erstem Symptom und erster

Diagnose betrug im Mittel 18,4 Monate. Die klinische Beurteilung der Patienten umfasste Alter, Geschlecht, klinische Zeichen einer Rückenmarksbeteiligung und die Erfassung der neurologischen Ausfälle nach der EDSS. Die Autoren fanden bei 83 % der Patienten Auffälligkeiten im spinalen MRT, meist mit fokalen Läsionen. Diffuse Rückenmarksbefunde lagen bei 13 % der Patienten vor, wenn auch isoliert nur bei drei Patienten. Bei 68 von 104 Patienten (65,4 %) waren zwei oder mehrere fokale Läsionen auf Rückenmarksbildern sichtbar. Eine räumliche Disseminierung der Läsionen im Sinne der McDonald-Kriterien für das Gehirn lag nur bei 66,3 % der Patienten vor. Dieser Prozentsatz erhöhte sich nach Einschluss der Rückenmarksbefunde im MRT auf 84,6 %. Nach dieser Arbeit sind Rückenmarksbefunde im Frühstadium der Krankheit prävalent. Sie haben eine charakteristische Morphologie und können zur Früherkennung einer MS beitragen (11). Spinale MRT-Aufnahmen werden aber nicht immer durchgeführt und der Nachweis spinaler Läsionen ist aufgrund teilweise schlechter Erkennbarkeit bei kleinen Herdgrößen und der Lokalisation der Herde auch nicht unproblematisch (69).

### **8.5. Okkulte Schäden in der weißen Substanz**

Auf Obduktionen beruhende Untersuchungen ergaben eine Vielzahl auffälliger histologischer Befunde einschließlich axonalem Verlust in der weißen Substanz bei MS-Patienten, die mit konventioneller MRT nicht feststellbar waren. Es wird angenommen, dass diese Schäden in der in der konventionellen MRT normal erscheinenden weißen Substanz aber eine erhebliche Rolle

im Krankheitsverlauf und der Progression neurologischer Beeinträchtigungen spielen (35, 68, 109).

## **8.6. Perfusionsstörungen der weißen Substanz**

Law et al. (2004) untersuchten bei 17 Patienten mit schubförmig remittierender MS und bei einer gleich großen Kontrollgruppe das absolute zerebrale Blutvolumen, den absoluten zerebralen Blutfluss und die mittlere Transitzeit mittels dynamischer kontrastmittelempfindlicher Perfusions-MRT. Bei den MS-Patienten zeigte sich eine verminderte und verlangsamte Durchblutung der normal erscheinenden weißen Substanz im Vergleich zu der Kontrollgruppe (58). Ob diese in der konventionellen MRT nicht feststellbare Minderperfusion einen weiteren Grund für das Auseinanderfallen von MRT und Klinik darstellt, wurde zwar nicht explizit untersucht, ist aber naheliegend.

## **8.7. Okkulte Schäden in der grauen Substanz**

Die Sensivität konventioneller MRT ist für Läsionen der grauen Substanz deutlich niedriger als für Läsionen der weißen Substanz, da die MS-Läsionen die gleiche Signalintensität besitzen wie die graue Substanz (56). In Studien mit Positronen-Emissions-Tomographie und quantitativen MRT-Techniken konnten aber funktionell und strukturell auffällige Befunde in der im konventionellen MRT normal erscheinenden grauen Substanz bei MS-Patienten mit unterschiedlichen Phänotypen nachgewiesen werden (15, 24, 68, 95). Ob Schäden in der grauen Substanz eher körperliche Behinderungen oder kogni-

tive Beeinträchtigungen zur Folge haben, ist derzeit nicht abschließend geklärt (21).

## **8.8. Kompensationsmechanismen**

Nachhaltiges Forschungsinteresse gilt den Kompensationsmechanismen des Hirns zum Ausgleich irreversibler Gewebeschäden.

- Rocca et al. (2003) sind mit verschiedenen MRT-Techniken der bewegungsabhängigen kortikalen Aktivität und damit der Rolle der kortikalen Reorganisation zur Kompensation axonaler Pathologien bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom nachgegangen. Die Frage der kortikalen Reorganisation wurde auch unter dem Gesichtspunkt untersucht, inwieweit die im funktionellen MRT erkennbaren Veränderungen mit dem Ausmaß der insgesamt vorliegenden axonalen Schäden korrelieren. 16 rechtshändige Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom und 15 rechtshändige hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbare Probanden wurden mittels konventioneller MRT, funktioneller MRT und Protonen-MR-Spektroskopie zur Messung der N-Acetyl-Aspartat-Konzentration im gesamten Gehirn untersucht. Verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe hatten die Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom signifikant mehr Aktivität im kontralateralen primären somatomotorischen Kortex, im sekundären somatosensorischen Kortex und im inferioren Frontalgyrus. Es zeigte sich auch eine signifikant erniedrigte N-Acetyl-Aspartat-Konzentration. Die relative Aktivität des kontralateralen primären soma-

tomotorischen Kortex war stark mit der N-Acetyl-Aspartat-Konzentration korreliert. Nach Einschätzung der Autoren zeigt die Studie, dass eine axonale Pathologie und funktionale kortikale Änderungen über ein distribuiertes sensomotorisches Netzwerk bei Patienten mit klinisch isolierten Symptomen auftreten und dass diese beiden Aspekte der Erkrankung streng miteinander korrelieren. Dies legt nahe, dass eine zunehmende funktionale Rekrutierung des Kortex eine adaptive Rolle bei der Limitierung der klinischen Auswirkungen irreversibler Gewebeschäden vermittelt (93).

- Eine ähnlich besetzte Forschergruppe (Rocca et al., 2003) hat eine weitere Untersuchung zum Nachweis kortikaler Reorganisation zur Kompensation axonaler Pathologie mittels konventioneller MRT, funktionaler MRT und Diffusions-Tensor-Bildgebung durchgeführt. Hier wurde die Frage untersucht, ob die Präsenz und der Umfang struktureller Schäden, die im konventionellen MRT nicht erkennbar waren, mit dem Ausmaß der bewegungsabhängigen Muster der kortikalen Aktivität übereinstimmen. Sie verglichen die Hirnaktivität von 12 MS-Patienten mit 12 vergleichbaren nicht erkrankten Probanden während der Ausführung einfacher motorischer Aufgaben. Bei den mit der dominanten Hand - sämtliche Studienteilnehmer waren Rechtshänder - auszuführenden Aufgaben zeigte sich bei den MS-Patienten eine signifikant höhere Aktivität im ipsilateralen supplementären motorischen Areal, im ipsilateralen superioren Sulcus frontalis, im kontralateralen superioren temporären Gyrus und im Thalamus als bei der Kontrollgruppe. Dafür zeigte



sich bei der gesunden Probanden eine signifikant höhere Aktivität im medialen Teil der kontralateralen parieto-occipitalen Fissur und im ipsilateralen primär sensorischen Kortex als bei den MS-Patienten. Die Studie belegt nach Einschätzung der Autoren, dass, wenn auch weniger ausgeprägt als bei Patienten mit multiplen T2-Läsionen, bereits bei Vorliegen nur unspezifischer MRT-Befunde zunehmend ein bewegungsassoziiertes kortikales Netzwerk zur Kompensation rekrutiert wird (94).

- Auch Filippi et al. (2004) gingen unter Verwendung funktioneller MRT der Frage nach, ob bewegungsabhängige funktionale Änderungen im Gehirn bereits nachweisbar sind, wenn sich die Krankheit noch im Frühstadium befindet. Untersucht wurden 16 Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom bei vollständig normaler Extremitätenfunktion und 15 geschlechts- und altersvergleichbare Probanden. Funktionelle MRT wurde bei drei einfachen und einer komplexeren Bewegung durchgeführt. Im Vergleich zu den gesunden Probanden zeigte sich bei den MS-Patienten bei einer einfachen Bewegungsaufgabe erhöhte Aktivität im sensomotorischen Kortex, im sekundären somatosensorischen Kortex und im hinteren Frontalgyrus. Während der Ausführung der komplexen Bewegung ergab sich bei den Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose einer MS eine erhöhte Aktivität in sämtlichen Regionen, die für die motorische, sensorische und multimodale Integration zuständig sind einschließlich des Frontallappens, der Insula und des Thalamus. Komplexe Bewegungen im Vergleich zu einfachen zeigten, dass

die bewegungsassoziierte somatotopische Organisation der zerebralen Rinde und des Kleinhirns bei den Patienten mit klinischer Verdachtsdiagnose MS erhalten war. Als Ergebnis halten die Autoren fest, dass eine kortikale Umorganisation bei den Patienten auffiel, bei denen nach der Klinik eine MS wahrscheinlich war. Eine lokale synaptische Reorganisation paralleler Wege und eine Reorganisation weiter entfernter Regionen tragen nach Einschätzung der Autoren zu den beobachteten funktionellen Änderungen bei (42).

Die Kompensationsmöglichkeiten sind somit von verschiedenen bislang nicht vollständig aufgeklärten Faktoren abhängig. Mit der konventionellen MRT ist zu individuellen Kompensationsmechanismen keine Aussage möglich.

### **8.9. Primär progressive Verlaufsform ohne entzündliche Aktivität der Läsionen**

Anders als bei der schubförmig remittierenden MS treten bei der primär progressiven Verlaufsform weniger und eher kleine Läsionen auf, die kaum Kontrastmittel anreichern. Das legt nahe, dass bei der primär progredienten Verlaufsform wenig oder keine entzündliche Aktivität in den Läsionen stattfindet (30). Patienten mit dieser Verlaufsform haben aber meist ausgeprägtere neurologische Beeinträchtigungen. Nach Montalban (2005) ist aus den Studien der letzten Jahrzehnte mit neuen MRT-Techniken (z.B. Magnetisation Transfer Imaging, Diffusiongewichtetes MRT, Magnetresonanztomographie und funktionelle MRT) abzuleiten, dass es zu einer diffusen Gewebeerstörung im

ZNS einschließlich dem zervikalen Rückenmark kommt, die unterhalb der Auflösung konventioneller Bildgebung liegt (70). Ramio-Torrenta et al. (2006) konnten mittels Magnetisation Transfer Imaging Schäden in der bei konventioneller MRT-Aufnahmetechnik normal erscheinenden weißen und grauen Substanz nachweisen. Die diffusen Schädigungen sind bei der primär progressiven Verlaufsform bereits zu einem frühen Zeitpunkt mit Funktionsstörungen assoziiert und führen außerdem zu einer Beeinträchtigung der kortikalen Kompensationsmechanismen (90). So erklärt sich auch bei dieser Verlaufsform das Auseinanderfallen von MRT und Klinik (43, 92). Filippi et al. (2002) halten in einem Übersichtsartikel fest, dass die Untersuchungen mit konventioneller MRT, Diffusionstensorbildgebung und funktioneller MRT zur Pathophysiologie der primär progressiven Verlaufsform drei für das Klinik/MRT-Paradox relevante Faktoren zeigen:

- (1.) Vorhandensein von diffusen Gewebeschäden auf mikroskopischem Level,
- (2.) eine prävalente Involvierung des zervikalen Rückenmarks und
- (3.) eine Beeinträchtigung der adaptiven Kapazität des Kortex, die funktionellen Folgen der subkortikalen Strukturschäden auszugleichen (32).

### **8.10. Hirnatrophie**

Eine Vielzahl von Studien beschäftigt sich mit der Korrelation zwischen Hirnvolumen bzw. Hirn-Atrophie und Klinik bei MS (16, 21). Die Mechanismen, die zur Hirn-Atrophie führen, sind nicht vollständig aufgeklärt und die Schät-

zung des Hirnvolumens als sensitiv für die krankheitsbedingten Veränderungen wird zum Teil auch in Zweifel gezogen (10). Die im folgenden dargestellten Studien, die eine Korrelation zwischen Atrophie und Klinik feststellen und diese genauer zu erklären versuchen, stellen eine Erklärungsteilstück für das Klinik/MRT-Paradox dar, da üblicherweise nicht die Atrophie, sondern die T2-Läsionslast gemessen wird.

- De Stefano et al. (2003) führten konventionelle T1- und T2-gewichtete sowie protonendichte MRTs bei Patienten mit schubförmig remittierender Verlaufsform und bei Patienten mit primär progressiver MS sowie einer gesunden Vergleichsgruppe durch. Die mittels eines automatisierten Analyseverfahrens durch MRT ermittelten Hirnvolumina bzw. kortikalen Volumina und das Ausmaß der klinischen Beeinträchtigung wurden verglichen. Dabei zeigte sich, dass die kortikalen Volumina bei remittierend schubförmiger und primär progredienter Verlaufsform geringer als bei der gesunden Vergleichsgruppe ausfielen, dass sie aber bei beiden Patientengruppen ähnlich waren. Ein verringertes kortikales Volumen war auch bereits bei Patienten festzustellen, bei denen die Erstdiagnose noch keine fünf Jahre zurücklag. Die Daten bestätigen einen Substanzverlust der Hirnrinde bei MS-Patienten. Es sei anzunehmen, dass neokortikale Pathologien der grauen Substanz frühzeitig bei MS-Patienten sowohl mit schubförmig remittierender wie auch mit primär progressiver Verlaufsform auftreten und zu neurologischen Beeinträchtigung beitragen. Obwohl ein Teil der neokortikalen Pathologien auch sekundär auf der Basis der Entzündung weißer Substanz beruhen kön-

ne, lege das Ausmaß der Veränderungen nahe, dass insbesondere bei MS-Patienten mit primär progressiver Verlaufsform ein unabhängiger neurodegenerativer Prozess im Kortex abläuft (22).

- Bermel et al. (2003) untersuchten bei 24 MS-Patienten und 10 altersentsprechenden gesunden Probanden mittels MRT das Kaudatusvolumen, das bei den MS-Patienten um 19 % geringer ausfiel als bei den Probanden der Kontrollgruppe. Obgleich sie die Kaudusatrophie direkt auf die Erkrankung zurückführen, konnte eine Korrelation mit Krankheitsdauer, körperlicher Behinderung, Hirnatrophie oder der T1- und T2-gemessenen Läsionslast nicht bestätigt werden (9).
  
- Dalton et al. (2004) untersuchten 58 Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer MS über einen Zeitraum von 3 Jahren. Bei den 31 Patienten, bei denen im Verlauf der 3 Jahre tatsächlich eine MS nach den McDonald-Kriterien zu bestätigen war, betrug die mittlere Abnahme des Volumens der grauen Substanz 3,3 % und war signifikant größer als bei den Patienten, die keine MS entwickelten. Änderungen der grauen Substanz korrelierten hingegen wenig mit Änderungen von T2-Läsionsvolumen-Messungen. Die Ergebnisse legen nach ihrer Einschätzung nahe, dass eine progressive Atrophie der grauen Substanz schon im frühesten Stadium der schubförmigen MS auftritt und eine nur geringe Beziehung zur Läsionsakkumulation besteht. Langzeitstudien müssten jedoch noch klären, ob die frühe Atrophie der grauen Substanz körperli-

che Behinderungen oder kognitive Beeinträchtigungen zur Folge hat (21).

- Zivadinov et al. (2004) kommen in einem Übersichtsartikel zu dem Schluss, dass es sich bei der Atrophie des zentralen Nervensystems um ein Epiphenomen entzündlicher Prozesse, chronischer Demyelinisierung, axonaler Verletzung, neuronalem Verlust und der Waller-Degeneration handelt. Prospektive Studien hätten belegt, dass die Atrophie nach entzündlichen Prozesse aufträte. Gadolinium aufnehmende Läsionen hätten einen besonders hohen Vorhersagewert nach einigen aber nicht allen longitudinalen Studien zur Hirnathropie. Diskutiert wird von den Autoren auch ein Zusammenhang zwischen Eisenablagerungen im Gewebe und Atrophie. Zivadinov et al. formulieren als Ergebnis, dass aufgrund der in vielen Studien nachgewiesenen Korrelation zwischen Atrophie des zentralen Nervensystems und klinischer Beeinträchtigung, die Atrophiemessung ein geeigneter Biomarker für den Progress der MS-Erkrankung darstellen könnte (121).

Festzuhalten bleibt, dass nach mehreren Studien eine Korrelation zwischen Atrophie und Klinik besteht, eine Atrophiemessung derzeit in der Routine nicht üblich ist und eine optimale Methode zur Quantifizierung der Atrophie auch bislang nicht etabliert wurde.

## 8.11. Messung der Klinik

Das Klinik/MRT-Paradox erklärt sich aber nicht nur aus Limitierungen der bildgebenden Diagnostik mittels konventioneller MRT, sondern auch aus solchen der klinischen Beurteilung der Patienten. Wie bereits unter Ziffer 7. dargelegt gilt derzeit als etabliertester Parameter zur Beurteilung der Klinik die EDSS. Die EDSS hat allerdings den Nachteil, dass sie vor allem motorische Defizite, insbesondere der Gehfähigkeit bewertet. Auch unterliegt sie bei der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse deutlichen Schwächen, weshalb in den letzten Jahren neue klinische Skalen erprobt und vorgeschlagen wurden (19), deren Beitrag zur Überwindung der Nachteile der EDSS an Fallstudien aber noch nicht hinreichend erprobt ist (10). Eine Skala, bei der diese Entwicklung bereits weit fortgeschritten ist, stellt der Multiple Sclerosis Functional Composite-Score (MSFC) dar. Dieser setzt sich aus drei Untersuchungen zusammen: der Prüfung der Gehstrecke (Strecke-Zeit-Test), der Prüfung der Beweglichkeit und Koordination der Arme (Steck-Brett-Test) sowie einem komplexen Additionstest (Zahlen-Additionstest) zur Prüfung der Aufmerksamkeit und der Konzentrationsfähigkeit. Der MSFC erfasst also neben der Beinfunktion und der Gehfähigkeit, auch die Armfunktion und die geistigen Fähigkeiten, so dass er den Gesundheitszustand eines Patienten breiter widerspiegelt als die EDSS. Hobart et al. (2004) formulierten allerdings bei einem Vergleich der relativen Messgenauigkeit der EDSS mit dem MSFC die These, dass die Skalen, unabhängig von ihrer Qualität, grundlegend andere Manifestationen der MS messen als die MRT, es somit also auch bei Verbesserung der Messgenauigkeit beim Klinik/MRT-Paradox bleiben dürfte. Sie gruppierten 133 Pati-

enten nach den Skalen ein und führten bei allen Patienten MRT-Befunde durch. Die MSFC erwies sich zwar geeigneter als die EDSS, gruppenspezifische Unterschiede entsprechend der MRT-Marker festzustellen, beide Skalen wiesen aber letztlich nur eine geringe Korrelation mit den MRT-Befunde auf (51).

#### **8.12. Reduktion aktiver Läsionen ohne klinische Verbesserung**

Obgleich eine Reduktion der Gadolinium-anreichernder Läsionen in direktem Zusammenhang mit der Reduktion der entzündlichen Aktivität stehen dürfte, zeigen empirische Untersuchungen, dass die Erkrankung auch bei Abwesenheit von Gadolinium-Anreicherung weiterem Progress unterliegen kann (10). Der dahinter stehende Mechanismus ist nicht geklärt (81).

#### **8.13. Kognitive Defizite**

Neben den sensorischen und motorischen Beeinträchtigungen treten bei etwa 50 % der MS-Patienten auch kognitive Defizite auf. In den vergangenen Jahren wurden in vielen Studien die hierfür verantwortliche zerebrale Pathologie und ihre Kompensationsmöglichkeiten untersucht.

- Mit Fokus auf kognitive Beeinträchtigungen durch krankheitsbedingte Schäden des ZNS sind Parry et al. (2003) den oben bereits dargestellten Kompensationsmöglichkeiten des Gehirns – ebenfalls mittels funktioneller MRT - nachgegangen. Sie führten bei 10 MS-Patienten und 11



gesunden Probanden funktionale MRT-Aufnahmen durch, während diese den sogenannten Counting Stroop-Test machten. Inhalt des Tests ist folgender: Dem Probanden werden Worte für verschiedene Farben gezeigt, z.B. „blau“, „rot“, „grün“. Die Worte selbst sind farbig geschrieben und die Aufgabe lautet, nicht das Wort vorzulesen, z.B. blau, sondern die Farbe in der es geschrieben ist, z.B. rot zu nennen. Beide Gruppen zeigten ähnliche Ergebnisse, aber bei den MS-Patienten war der mediale präfrontale Kortex aktiver als bei der Kontrollgruppe, während bei dieser eine frontale Region rechts einschließlich der Basalganglien aktiver war. Die Autoren nehmen an, dass die Rekrutierung des medialen präfrontalen Kortex eine Form der adaptiven Hirnplastizität darstellt, die jedenfalls zum Teil die MS-bedingten Defizite des Hirns zu kompensieren vermag. Sie formulieren die These, dass die funktionale Plastizität durch cholinerge Agonisten moduliert wird. Sie gehen von Mechanismen wie einer "Demaskierung" latenter Pfade aus (76).

- Mainero et al. (2004) untersuchten bei Patienten mit schubförmig remittierender MS und bei einer gesunden Vergleichsgruppe mittels funktionaler MRT die Hirnaktivität während der Lösung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben. Außerdem verglichen sie die Ergebnisse der Hirnaktivitätsmessung mit dem Ausmaß der T2-Läsionen in der konventionellen MRT. Die MS-Patienten zeigten bei der Lösung der Aufgaben mehr Hirnaktivität als die gesunde Vergleichsgruppe und rekrutierten im Vergleich zu dieser auch zusätzliche Hirnareale. Bei MS-Patienten mit besseren kognitiven Funktionen war die im funktionellem MRT gemess-

sene Hirnaktivität höher. Nach dieser Untersuchung nehmen die funktionellen Änderungen in spezifischen Hirnarealen mit dem Ausmaß der Gewebeschäden zu. Es bestand eine positive Korrelation mit den T2-Läsionen. Die Autoren gehen im Sinne der bereits oben dargestellten Kompensationsmechanismen davon aus, dass die funktionellen Veränderungen Adaptionenmechanismen repräsentieren, mittels derer MS-bedingte neuronale Desorganisation oder Enthemmung kompensiert werden (64).

- Amato et al. (2004) stellten eine Korrelation zwischen kortikaler Atrophie und kognitiven Beeinträchtigungen bei Patienten mit schubförmig remittierender MS fest. 41 MS-Patienten wurden mit konventioneller T1-MRT (Hirn-Volumenschätzung mittels eines automatisierten Analyseverfahrens) untersucht und mit den Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N: es handelt sich um eine neuropsychologische Screening-Batterie, die bislang aufgrund fehlender Normwerte kaum in der Routineversorgung, sondern fast ausschließlich in Studien verwendet wird (101)) neuropsychologisch getestet. Nur bei den 23 Patienten mit schlechteren Testergebnissen (verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Konzentration und verbale Flüssigkeit) fand sich auch eine kortikale Atrophie. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass Pathologien der grauen Substanz mit der Folge einer kortikalen Atrophie bereits ab dem frühesten Zeitpunkt der Erkrankung zur Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen beitragen dürften (2).

- Benedict et al. (2004) untersuchten 37 MS-Patienten und 27 gesunde Probanden mit vergleichbaren demographischen Daten mittels MRT. Nach den festgestellten Korrelationen zwischen den neuropsychologischen Tests und der MRT-Bildgebung kamen sie zu dem Ergebnis, dass eine zentrale Atrophie stark mit neuropsychologischer Morbidität assoziiert sei. Dieses Ergebnis ließe sich nach ihrer Einschätzung möglicherweise mit einer Atrophie des Thalamus und Strukturen der tiefen grauen Substanz, die kognitive Funktionen über kortikale und subkortikale Wege vermittelt, erklären (8).
  
- Benedict et al. (2004) kommen im Rahmen eines Übersichtsartikels zu dem Ergebnis, dass die Messung von Gewebeatrophie gut mit neuropsychologischen Beeinträchtigungen korreliere und diese auch vorhergesage, wobei sie aber auf das Erfordernis weiterer Untersuchungen zum Aufschluss des genauen Zusammenhangs regionaler Hirnatrophie und kognitiver oder emotionaler Beeinträchtigungen hinweisen (7).
  
- Sweet et al. (2006) befassten sich mit Kompensationsmechanismen des verbalen Arbeitsgedächtnisses, hinsichtlich dessen MS-Patienten häufig über eine Beeinträchtigung klagen. Sie untersuchten bei 15 MS-Patienten und einer gleichgroßen Kontrollgruppe (matched pairs) das gesamte Gehirn mittels funktioneller MRT, während die Patienten und Probanden Aufgaben unterschiedlicher Schwierigkeitsgrade lösten. Die MS-Gruppe war bei der Aufgabenbewältigung zum Teil langsamer, während die Exaktheit, mit der die Aufgaben gelöst wurden, der gesun-

den Kontrollgruppe entsprach. Dabei war die Signalintensität in verschiedenen Hirnarealen, insbesondere in anterioren Regionen, einschließlich prämotorischem, supplementär motorischem, and dorsolateral präfrontalem Kortex erhöht. Als Ergebnis dieser Untersuchung bleibe unter anderem festzuhalten, dass die kompensatorischen Mechanismen bei den MS-Patienten die Ausführungsgenauigkeit bei bereits reduzierter Geschwindigkeit zu erhalten vermochten (105).

- Sanfilipo et al. (2006) haben die Korrelation von Hirnatrophie und neuropsychologischen und neuropsychiatrischen Beeinträchtigungen untersucht. Sie haben 40 Patienten mit MS im Vergleich mit alters- und geschlechtspassende Kontrollprobanden untersucht. Es wurde das Hirnvolumen mittels funktioneller MRT (unter Verwendung von SPM99, einem Programm, das ein automatisiertes Vorgehen bei der Auswertung der funktionellen MRT erlaubt) und die Läsionslast (T1-Scan und FLAIR) gemessen und eine neuropsychologische Testung durchgeführt. Als Ergebnis halten sie fest, dass die MS-Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe ein verringertes Hirnvolumen aufwies und kognitiv schwächer war (verbales und visuelles Gedächtnis, Arbeitsgeschwindigkeit und –gedächtnis) und mehr neuropsychiatrische Symptome wie Depression, dysphorische Verstimmung, Angst und Enthemmung im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Die Analyse der Daten ergab, dass die Hirnatrophie eine größere Korrelation zu neuropsychologischen und neuropsychiatrischen Beeinträchtigungen aufwies als die Läsionslast. Das Volumen der weißen Substanz stellte hierbei den bes-

ten Vorhersagewert für Arbeitsgeschwindigkeit und –gedächtnis dar, während das Volumen der grauen Substanz den besten Vorhersagewert für das verbale Gedächtnis, Euphorie und Enthemmung darstellte (99).

- Piras et al. (2006) haben im Rahmen einer Longitudinalstudie 12 Patienten mit schubförmig remittierender MS über einen Zeitraum von 8 ½ Jahren wiederholt neuropsychologisch, neuroradiologisch und neurophysiologisch getestet. Bei den Patienten verschlechterte sich im Verlauf des Beobachtungszeitraums die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, die Fähigkeit zur Aufmerksamkeit, das abstrakte Denken, die Fähigkeit Probleme zu lösen und das Gedächtnis. Die Autoren formulieren die These, dass es als Folge der MS zu einer milden kognitiven Beeinträchtigung komme, die sie als subkortikale Dyskonnektionsdemenz bezeichnen und diese von Demenzen abgrenzen, die bei Parkinson, Chorea Huntington und Progressiver supranukleärer Paralyse auftreten. Die MS-spezifische Demenz betrachten sie als die Folge eines degenerativen Prozesses der Basalganglien, die als entscheidende neuronale Schaltstelle für die Verarbeitung kognitiver Funktionen dienen. Die Läsionslast sehen die Autoren als keinen geeigneten Faktor zur Einschätzung der kognitiven Beeinträchtigung, für die sie weniger die in der konventionellen MRT sichtbaren Läsionen als vielmehr kleine, nur mit neuen Techniken detektierbare Läsionen verantwortlich machen (82).

- In diesem Sinne setzen auch Tekok-Kilic et al. (2006) in einem aktuellen Übersichtsartikel auf funktionelle MRT und neue Techniken, um durch zukünftige Forschung einen neuronalen Marker für kognitive Dysfunktion zu finden (107).

#### **8.14. Zwischenergebnis zum Klinik/MRT-Paradox**

Das sogenannte Klinik/MRT-Paradox erklärt sich also sowohl hinsichtlich motorischer und sensorischer wie auch kognitiver Beeinträchtigungen im Sinne eines Puzzles. Verschiedene Aspekte sind Ursache für das Auseinanderfallen von Klinik und üblicher Bildgebung mit konventioneller MRT, mit der üblicherweise das T2-Läsionsvolumen als Surrogatparameter für das Ausmaß der Erkrankung gemessen wird. Vor diesem Hintergrund wird im Folgenden der Frage nachgegangen, welcher Stellenwert der konventionellen MRT für Diagnose, Verlaufskontrolle und Prognose zukommt.

### **9. Stellenwert der konventionellen MRT für die Diagnose**

Anders als die Poser-Kriterien legen die McDonald-Kriterien den diagnostischen Schwerpunkt auf den Nachweis typischer Läsionen in der Magnetresonanztomographie. Daher werden zunächst die Poser- und McDonald-Kriterien gegenübergestellt und anschließend Studien dargestellt, die die Kriterien verglichen haben. Aus diesen soll der Stellenwert der konventionellen MRT für die Diagnose abgeleitet werden.

## 9.1. Poser- und McDonald-Kriterien

### 9.1.1. Poser-Kriterien

Die paraklinischen Kriterien MRT-, Elektrophysiologie- und Liquorbefunde wurden von Poser et al. 1982 eingeführt, um bereits bei einer klinisch isolierten, MS-verdächtigen Erstsymptomatik die Diagnose einer MS als „laborunterstützt“ stellen zu können. Für die klinisch gesicherte Diagnose einer MS ist nach den Poser-Kriterien jedoch ein zweiter klinischer Schub notwendig.

Zu den Kriterien im einzelnen:

#### **Klinisch *sichere* Multiple Sklerose:**

- 2 Schübe, 2 klinisch nachweisbare Läsionen
- 2 Schübe, 1 klinisch nachweisbare Läsion, 1 paraklinisch nachweisbare Läsion

#### **Laborunterstützt *sichere* Multiple Sklerose:**

- 2 Schübe, 1 klinisch oder paraklinisch nachweisbare Läsion, 1 positiver Liquorbefund
- 1 Schub, 2 klinisch nachweisbare Läsionen, 1 positiver Liquorbefund
- 1 Schub, 1 klinische und 1 paraklinische Läsion, 1 positiver Liquorbefund

#### **Klinisch *wahrscheinliche* Multiple Sklerose:**

- 2 Schübe, 1 klinisch nachweisbare Läsion
- 1 Schub, 2 klinisch nachweisbare Läsionen
- 1 Schub, 1 klinisch und 1 paraklinisch nachweisbare Läsion\*

#### **Laborunterstützt *wahrscheinliche* Multiple Sklerose:**

- 2 Schübe, 1 positiver Liquorbefund

### 9.1.2. McDonald-Kriterien

Die so genannten McDonald-Kriterien wurden im Jahr 2001 vorgeschlagen und haben seither große Akzeptanz und Verbreitung gefunden. Unter Berücksichtigung der Erfahrungsberichte und Publikationen zur Sensitivität und Spezifität dieser Kriterien für die Diagnosestellung kam es 2005 zu einer Modifikation (83). Wesentliche Änderungen betreffen die MRT-Kriterien für die Disseminierung von Läsionen über die Zeit, die Rolle von Rückenmarksläsionen in der MRT und die Diagnosestellung einer primär progredienten MS (118).

Nach den McDonald-Kriterien ist der Nachweis der räumlichen und zeitlichen Disseminierung in der MRT bereits bei einer klinisch isolierten Erstsymptomatik hinreichend für die Diagnose einer MS. Um die Spezifität der sehr sensitiven MRT zu erhöhen, werden mehrere Kriterien kombiniert. Spinale Herde werden in die Beurteilung insofern mit einbezogen, als der Nachweis einer spinalen Läsion den Nachweis einer zerebralen ersetzen kann. Für den Nachweis der zeitlichen Disseminierung wird der Nachweis erneuter Aktivität mindestens 3 Monate nach der Erstsymptomatik gefordert.

Zu den Kriterien im einzelnen:

#### **Klinische Präsentation**

#### **Benötigte Zusatzinformation**

2 Schübe\* und 2 objektivierbare klinische Läsionen

keine, die klinische Evidenz ist ausreichend

2 Schübe und 1 objektivierbare klinische Läsion

Disseminierung bezüglich des Ortes\*\*, demonstriert durch: MRT oder mindestens 2 MRT-Läsionen



	und positiver Liquorbefund oder ein weiterer Schub
1 Schub 2 und mehr objektivierbare klinische Läsionen	Disseminierung bezüglich der Zeit, demonstriert durch: MRT oder zweiter Schub
1 Schub 1 objektivierbare klinische Läsion	Disseminierung bezüglich des Ortes im MRT oder mindestens 2 MRT-Läsionen und positiver Liquorbefund und Disseminierung in der Zeit im MRT*** oder zweiter Schub
Kein Schub, eine objektivierbare Läsion (Primär progressive MS)	Positiver Liquorbefund und Disseminierung bezüglich des Ortes im MRT (neun oder mehr zerebrale T2-Läsionen oder zwei oder mehr spinale Läsionen oder 4 bis 8 zerebrale MRT-Läsionen oder abnorme VEP und 4 bis 8 zerebrale Läsionen und eine spinale Läsion) und Disseminierung in der Zeit oder kontinuierliche Progression für eine Jahr

\* Ein Schub ist definiert als eine Episode neurologischer Störungen, bei denen die ursächliche(n) Läsion(en) wahrscheinlich entzündlich und demyelinisierend ist (sind). Es sollte ein subjektiver (von objektiven Befunden gestützter) Bericht oder eine objektivierbare Beobachtung vorliegen, dass das Ereignis mindestens 24 h anhält.

\*\* Drei der vier folgenden Kriterien müssen für die örtliche Disseminierung erfüllt sein:

- eine Gadolinium positive Läsion oder 9 T2 hyperintense Läsionen
- mindestens eine infratentorielle Läsion
- mindestens eine juxtakortikale Läsion
- drei oder mehr periventrikuläre Läsionen

Jede zerebrale Läsion kann durch eine spinale Läsion ersetzt werden.

\*\*\* Die MRT-Kriterien für eine Disseminierung der Läsionen bezüglich der Zeit sind erfüllt, wenn eine MRT über drei Monate nach dem klinischen Ereignis eine anreichernde Läsion nachweist, die nicht für das klinische Ereignis verantwortlich ist.

Nach den McDonald-Kriterien wird in „sichere MS“, „mögliche MS“ und „keine MS“ unterschieden. Wenn die McDonald-Kriterien vollständig erfüllt sind und es keine bessere Erklärung für die klinische Symptomatik gibt, so ist die Diagnose „sichere MS“, wenn die Symptome MS-verdächtig sind, die Kriterien jedoch nicht komplett erfüllt sind, so ist die Diagnose „mögliche MS“, wenn eine weitere Diagnose während der Evaluation auftritt, die die gesamte klinische Äußerung besser erklärt, dann ist die Diagnose „keine MS“ zu stellen. Unter die Diagnose „mögliche MS“ nach McDonald kann man das sogenannte „klinische isolierte Syndrom“ einordnen. Der Begriff des „klinisch isolierten Syndroms“ ist bisher nicht eindeutig definiert und wird unterschiedlich angewendet. Teilweise ist damit die erste Manifestation einer möglichen MS gemeint, die sich durch eine einzelne Lokalisation präsentiert. Erweitert wird der Begriff aber auch für eine erste Manifestationen mit polysymptomatischer Präsentation verwendet.

## **9.2. Poser- und McDonald-Kriterien im Vergleich**

Nach Einführung der McDonald-Kriterien haben sich mehrere Untersuchungen mit der Sensitivität und Spezifität für die Diagnosestellung sowie mit der Frage befasst, ob die neuen Kriterien mit dem auf der MRT-Bildgebung lie-

genden Schwerpunkt eine zuverlässigere, häufigere oder frühere Diagnose als die Poser-Kriterien erlauben.

- Dalton et al. (2002) haben 119 Patienten im Alter von 16 bis 50 Jahren, bei denen zum Studienbeginn lediglich ein MS-verdächtiges klinisches Syndrom vorlag, nach drei Monaten und nach einem Jahr (zu diesem Zeitpunkt nahmen nur noch 79 Patienten an der Studie teil) nach den Poser- und den McDonald-Kriterien untersucht. Nach den Poser-Kriterien war die Diagnose nach 3 Monaten bei 7 % und nach einem Jahr bei 20 % der Patienten zu stellen. Nach den McDonald-Kriterien war dies nach 3 Monaten bei 20 % und nach einem Jahr bei 50 % der Patienten der Fall. Für die McDonald-Kriterien ergab die Untersuchung der 79 Patienten nach einem Jahr eine Sensitivität von 83 %, eine Spezifität von 83 % und nach drei Jahren eine Genauigkeit von 83 %. Entsprechende Zahlen für die Poser-Kriterien gibt die Studie leider nicht an.

Die Autoren halten fest, dass die Verwendung der McDonald-Kriterien im Vergleich zu den Poser-Kriterien die Häufigkeit der Diagnosestellung ein Jahr nach Auftreten erster isolierter klinischer Symptome mehr als verdoppelt habe (20).

Fangerau et al. (2004) kritisieren an dieser Studie, dass Lumbalpunktionen nur bei wenigen Patienten durchgeführt wurden, so dass Liquorbefunde nicht evaluiert werden konnten (29). Da es sich hierbei um ein zentrales Diagnosekriterium der Poser-Kriterien handelt, ist anzunehmen, dass der Unterschied zwischen den Diagnose-Kriterien dann tat-

sächlich geringer ausgefallen wäre, wie insbesondere die nachfolgend vorgestellte Studie von Fangerau nahe legt. Als relevantes Ergebnis der Untersuchung von Dalton et al. bleibt aber festzuhalten, dass die McDonald-Kriterien mit nicht-invasiven Untersuchungsmethoden ein hohes Maß an Sensivität und Spezifität bei der Diagnostik aufweisen.

- Fangerau et al. (2004) untersuchten 76 Patienten mit Verdacht auf MS nach den Poser- und den McDonald-Kriterien. Nach den Poser-Kriterien lag bei 29 Patienten (38 %) eine klinisch sichere und bei 35 Patienten (46 %) eine laborunterstützt sichere MS vor. Nach den McDonald-Kriterien hatten 39 Patienten (52 %) eine „sichere MS“, 37 Patienten (48 %) hatten eine „mögliche MS“. Bei sämtlichen Patienten, bei denen nach den Poser-Kriterien eine klinisch sichere MS vorlag, war auch nach den McDonald-Kriterien eine sichere MS zu diagnostizieren. 75 % jener 39 Patienten, die die McDonald-Kriterien erfüllten, gehörten nach Poser in die Kategorie der klinisch sicheren MS. 83% der Patienten mit einer nach den McDonald-Kriterien möglichen MS hatten nach den Poser-Kriterien eine laborunterstützt sichere MS. Insgesamt zeigte sich, dass die MS nach den McDonald-Kriterien häufiger diagnostiziert wurde als eine klinisch sichere MS nach den Poser-Kriterien, dass aber bei der Kombination der Poser-Kategorien „klinisch sicher“ und „laborunterstützt sicher“ nach den Poser-Kategorien die Diagnose deutlich häufiger zu stellen war.

Die Autoren halten fest, dass der wesentliche Unterschied zwischen den Diagnosekriterien der ist, dass die Diagnose nach den McDonald-

Kriterien bei nur einem Schub bereits gestellt werden kann (29). Dieses nicht weiter begründete Ergebnis erstaunt insofern, als auch die Poser-Kriterien die sichere Diagnose nach nur einem Schub erlauben, wenn auch nur als „laborunterstützt sicher“. Dabei bedarf die Diagnosestellung nach McDonald nach nur einem Schub gleichermaßen der paraklinischen Zusatzbefunde, wenn auch – im Gegensatz zu Poser – nicht notwendig in Form eines positiven Liquorbefundes. In die Kategorie „laborunterstützt sicher“ fielen bei der Studie von Fangerau et al. immerhin 18 der 76 Studienteilnehmer, also 24 %. Richtig ist allerdings, dass aus neuroradiologischer Sicht die McDonald-Kriterien sich dadurch von den Poser-Kriterien unterscheiden, dass bei nur einem Schub allein mit neuroradiologischen Zusatzuntersuchungen die Diagnose bereits gestellt werden kann und ein positiver Liquorbefund nicht obligat ist, wie dies nach den Poser-Kriterien der Fall ist.

- Tintore et al. (2003) untersuchten 139 Patienten im Alter von 13 bis 49 Jahren mit MS-verdächtigem klinisch isoliertem Syndrom. Nach einem Jahr war nach den Poser-Kriterien bei 11 % und bei Anwendung der McDonald-Kriterien bei 37 % der Patienten die Diagnose einer MS zu stellen. Für die McDonald-Kriterien ergab sich für das Follow-up nach 49 Monaten eine Sensivität von 74 %, eine Spezifität von 86 % und eine Genauigkeit von 80 %. Die Autoren halten fest, dass ein Jahr nach den ersten Symptomen durch die Berücksichtigung der MRT-Befunde im Rahmen der McDonald-Kriterien bei dreimal so vielen Patienten die Diagnose einer MS gestellt werden konnte wie mit den herkömmlichen

Poser-Kriterien. Sie empfehlen weitere prospektive Studien zur Optimierung der Sensivität und Spezifität (100, 108).

- Zipoli et al. (2003) untersuchten die Variabilität, die sich bei Anwendung der McDonald- und der Poser-Kriterien bei der Untersuchung durch vier verschiedene Neurologen bei 41 MS-Patienten (15 Patienten mit schubförmig remittierendem Verlauf, 2 Patienten mit sekundär progressiver MS, 5 Patienten mit primär progressiver MS, 19 Patienten mit einem ersten klinischen Schub) und bei 3 Nicht-MS-Fällen ergab. Klinische und paraklinische Befunde wurden festgehalten und standardisiert und MRT-Scans entsprechend der McDonald-Kriterien gefertigt. Die Autoren konnten eine mäßige Übereinstimmung bei der Diagnose nach den McDonald- und den Poser-Kriterien feststellen. Weiterhin fand sich innerhalb der Kriterien eine mäßige bis wesentliche Übereinstimmung bei den McDonald-Kategorien und eine ausreichende bis deutliche Übereinstimmung für die Poser-Kategorien. Bei den klinischen Befunden war die Übereinstimmung zu dem Kriterium Disseminierung in der Zeit deutlich höher als bei dem Kriterium einer Disseminierung im Raum. Im Gegensatz dazu ergaben die MRT-Untersuchungen bei der räumlichen Disseminierung eine nur mäßige Übereinstimmung und bei der zeitlichen Disseminierung eine mäßige Übereinstimmung. Die Untersucher-Übereinstimmung bei der Einordnung in diagnostische Kategorien („klinisch sicher“, „laborunterstützt sicher“, „klinisch wahrscheinlich“, „laborunterstützt wahrscheinlich“ bzw. „sichere MS“, „mögliche MS“, „keine MS“) fiel bei den McDonald-Kriterien besser aus als bei den Poser-

Kriterien (120). Die Autoren halten fest, dass die McDonald-Kriterien insgesamt eine gute diagnostische Zuverlässigkeit ergaben.

- Fox et al. (2004) untersuchten die Punktprävalenz zum Stichtag 1. Juni 2001 in Devon, Südengland (341.796 Einwohner) anhand der Poser- und der McDonald-Kriterien im Vergleich. Eingeschlossen wurden sämtliche Patienten, bei denen die Diagnose nach den Poser-Kriterien bereits gestellt war, Patienten, bei denen nur ein klinisch isoliertes Syndrom vorlag wie auch Patienten, bei denen nach der Klinik auf eine primär progressive MS zu schließen war, die die Poser-Kriterien nicht erfüllten. Die Prävalenz lag nach den McDonald-Kriterien mit 117 auf 100.000 geringfügig niedriger als nach den Poser-Kriterien mit einer Prävalenz von 118 auf 100.000 Einwohner von Devon. Als Ursache für dieses Ergebnis führen die Autoren vier Fälle an, bei denen nach den Poser-Kriterien die Diagnose einer MS zu stellen war, wegen der unauffälligen MRT-Untersuchung bei nur einer klinisch objektivierbaren Läsion nach den McDonald-Kriterien hingegen nicht. Kritisch merken die Autoren unter anderem an, dass die McDonald-Kriterien einen höheren Grad unterschiedlicher individueller Interpretation erlaubten und mehr Untersuchungen, insbesondere Lumbalpunktionen und MRT-Kontrastmittel-Untersuchungen mit Gadolinium erforderten und letztere keine Routineuntersuchung darstellen (45). Anzumerken ist insoweit, dass das letzte Argument für die MS-Diagnostik in Deutschland allerdings kaum Gültigkeit beanspruchen kann.

- Poser (2004) selbst äußert sich sehr kritisch zu der „Revolutionierung“ der MS-Diagnostik durch die Einführung der MRT. Der zunehmende Verlass auf die Technik bei mangelnder Berücksichtigung von Anamnese und Klinik hätte zu einer Vielzahl von Fehldiagnosen geführt, meist bei fehlerhafter Unterscheidung von MS und akuter disseminierter Enzephalomyelitis. Aus Posers Sicht steht eine Entscheidung der neurologischen Gemeinschaft aus, ob MS allein anhand von MRT-Bildgebung diagnostiziert werden oder ob die MRT lediglich ein Aspekt der umfassenden Diagnose-Algorithmen sein soll. Jedenfalls gäbe es keinen Ersatz für das auf Erfahrung und Scharfsichtigkeit beruhende Gefühl des Klinikers für seinen Patienten (87).

#### **9.4. Zwischenergebnis zum Vergleich der Poser- mit den McDonaldkriterien**

Nach der dargestellten Datenlage kann also nicht konstatiert werden, dass die McDonald-Kriterien den Poser-Kriterien in der Zuverlässigkeit nachstehen. Die Ergebnisse sprechen vielmehr dafür, dass sie den erhofften Vorteil bieten, bei gleicher Zuverlässigkeit eine *frühere* Diagnose zu ermöglichen.

#### **10. Stellenwert der konventionellen MRT für die Verlaufskontrolle**

Weiter stellt sich die Frage, welche Eignung die konventionelle MRT nach erfolgter Diagnose zur Kontrolle des Krankheitsverlaufs besitzt.



## 10.1. Verlaufskontrolle behandelter Patienten mittels konventioneller MRT

Bei Patienten, die eine immunmodifizierende Therapie erhalten, ist von Interesse, ob diese anschlägt. Hier wird die konventionelle MRT traditionell als Surrogatmarker verwendet, obwohl große Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft eines solchen MRT-Monitorings besteht (81).

- Nach Douglas et al. (2002) ist zwar von einem Zusammenhang zwischen immunsuppressiver Therapie und einer Reduktion kontrastmittelanreichernder Läsionen auszugehen, eine hierdurch bedingte signifikante Beeinflussung des Krankheitsverlaufs sei aber nicht bewiesen. In Ermangelung eines geeigneteren Surrogatkriteriums wird dennoch empfohlen, von einem Nichtanschlagen der Therapie auszugehen, wenn keine Reduktion der Gadolinium-anreichernden Läsionen erreicht wird (26).
- Filippi et Grossman (2002) ziehen aus dem Umstand, dass selbst, wenn ein Medikament nach der Bildgebung mit konventioneller MRT wirkt, dies noch nicht bedeutet, dass es den Krankheitsverlauf tatsächlich positiv beeinflusst, eine andere Konsequenz und sprechen sich dafür aus, zunehmend Untersuchungen mit neuen MRT-Techniken (Magnetisation Transfer Imaging, Diffusiongewichtetes MRT und H-MRS) für behandelte und unbehandelte MS-Patienten zur Verlaufskontrolle zu verwenden (37).

- Der Consensus Report der White Matter Study Group sieht das routinemäßige MRT-Monitoring klinisch stabiler MS-Patienten ebenfalls kritisch. Es bestand Übereinstimmung dahingehend, dass eine entsprechende MRT-Nutzung voraussetzt, dass zunächst definitive MRT-Kriterien für das Ansetzen der Therapie oder deren Versagen festgelegt werden müssen, bevor ein MRT-Monitoring als aussagekräftig gelten kann (Filippi et al., 2002) (36).
  
- Auch Bakshi et al. (2004) sehen ein Monitoring mit konventioneller MRT bei MS-Patienten im Hinblick auf das Phänomen des Krankheitsfortschritts bei erfolgreicher Reduktion der Läsionen in der konventionellen MRT skeptisch. Studien zur Verbesserung der MRT-Techniken und der Interpretationsmöglichkeiten seien Voraussetzung zur Etablierung des MRT im langfristigen Management der MS (4).
  
- Traboulsee (2004) verweist zu der Frage eines Monitorings mittels konventioneller MRT auf Langzeitstudien mit IFN  $\beta$ -1a-behandelten Patienten und vergleicht die Ergebnisse der Klinik mit der Bildgebung, nach der es gelang, neue entzündliche Krankheitsaktivität zu 78 – 88 % zu verhindern (78, 110). Während Klinik und MRT im Frühstadium der Erkrankung eine gewisse Korrelation zeigten, war dies bei fortgeschrittener Krankheit nicht mehr der Fall (61). Nach seiner Einschätzung gibt es hinter der akuten Entzündung andere für den Krankheitsfortschritt relevante Aspekte, die mit der konventionellen MRT unzureichend gemessen werden. Eine progressive Verschlechterung und zunehmende

Hirnatrophie könnte man auch dann feststellen, wenn die Entzündungsaktivität unterdrückt werde und keine weiteren Läsionen in der konventionellen MRT festzustellen seien. Die Vor- und Nachteile der konventionellen MRT als Surrogatmarker für die Krankheit bzw. ihre Therapie hält er wie folgt fest:

### **Vorteile**

- Gadolinium-aufnehmende T2-Läsionen würden räumlich mit dem histopathologischen Nachweis von MS-Läsionen korrelieren.
- Mittels konventioneller MRT ließen sich klinisch stumme Läsionen detektieren.
- MRT sei ein wertvoller Outcome-Marker für klinische Studien. Der Krankheitsfortschritt und der Effekt einer Therapie könnten schneller und in kleineren Patientengruppen überprüft werden als dies bei der Beurteilung der Klinik der Fall wäre.

### **Nachteile**

- Die Korrelation zwischen konventioneller MRT und klinischen Parametern sei gering.
- Die Möglichkeit Neurodegeneration mittels MRT zu messen, sei limitiert.
- Der prognostische Wert konventioneller MRT für den individuellen Krankheitsverlauf und die Frage, ob eine Therapie anschlage, sei unsicher.

Traboulee sieht als Voraussetzung eines Monitorings mittels konventioneller MRT die Einführung standardisierte Protokolle an. Er verweist auf ein von dem Consortium of MS centres entwickeltes Protokoll zur Aufnahmetechnik. Schließlich weist er aber auch daraufhin, dass der Nutzen eines Follow-up-MRTs nicht nachgewiesen sei, gleichgültig, ob der Patient krankheitsmodifizierende Medikamente nimmt oder nicht. Es sei weitere Forschung erforderlich, um Leitlinien zum Management des einzelnen Patienten zu erstellen (110).

- Sormani et al. (2003) untersuchten die Möglichkeit, konventionelle MRT als Surrogat-Parameter für die Klinik (gemessen mit EDSS) einzusetzen (104). Sie hielten als Ergebnis einer Fallstudie aus dem Jahr 2003 fest, dass bei Patienten mit sekundär progressiver MS unter IFN $\beta$ -1b-Medikation die Akkumulation klinischer Behinderungen und die T2-Befunde signifikant reduziert worden seien, der Gesamteffekt der IFN $\beta$ -1b-Medikation, wie er sich in der EDSS zeigte, jedoch nicht vollständig durch die MRT-abgeleiteten Marker habe erklärt werden können. Sie bestätigten das bereits oben dargestellte Problem, dass es Mechanismen gibt, die sich im konventionellen MRT nicht zeigen, aber eine EDSS-Progression der MS verursachen. Es bedürfe daher der Definition anderer MRT-Parameter für ein akkurates Monitoring, dies insbesondere für Patienten mit sekundär progressiver MS, da bei ihnen häufig unabhängig von einer im MRT nachweisbaren Krankheitsaktivität EDSS-Änderungen aufträten. Weiter sei nach ihren Resultaten eine zuverlässige Vorhersage und Quantifizierung des Effekts einer IFN $\beta$ -1b-

oder ähnlich wirkender Medikation zur Behandlung klinischer Beeinträchtigungen allein durch MRT-Scans nicht möglich. Die Autoren halten es aber für möglich, dass die mangelnde Nachweisbarkeit der klinischen Effekte mittels MRT-Bildgebung durch eine fehlende Langzeitkontrolle bedingt war, ein anderes Studiendesign also zu anderen Ergebnissen führen könnte.

- Boneschi et al. (2004) sehen den Vorteil eines Monitoring mittels konventioneller MRT in deren zunehmender Verfügbarkeit, den im Verhältnis zur Therapie geringen Kosten und der im Vergleich zur Messung der Klinik größeren Sensivität für Krankheitsänderungen, der größeren Messobjektivität und der besseren Reproduzierbarkeit. Auch nach ihrer Einschätzung ist jedoch die Frage, wann und wie oft ein MRT gemacht werden soll und wie die Resultate zu interpretieren sind, derzeit unbeantwortet. Denn obgleich die MRT im Rahmen von Fallsstudien regelmäßig eingesetzt würde, gäbe es keinen anerkannten MRT-Surrogatmarker für Verlauf und Therapieerfolg (10).
  
- Auch Rovaris et al. (2005) formulieren für ein individuelles Monitoring mittels MRT im klinischen Alltag als Voraussetzung die Einführung standardisierter Protokolle für die Aufnahmetechnik, um zuverlässige Ergebnisse für die Interpretation der Follow-up-Untersuchung zu gewährleisten (96).

Festzuhalten bleibt damit, dass die wissenschaftliche Diskussion, ob und wie die MRT zum Monitoring medikamentös behandelter MS-Patienten eingesetzt werden soll, derzeit noch im Fluss ist. Es besteht im wesentlichen aber Übereinstimmung dahingehend, dass für ein Monitoring mittels konventioneller MRT eine Standardisierung der Aufnahmetechnik eingeführt werden sollte.

## **10.2. Verlaufskontrolle unbehandelter Patienten mittels konventioneller MRT**

Soweit MS-Patienten keine immunmodifizierenden Medikamente erhalten, könnte sich die MRT als hilfreich erweisen, den richtigen Zeitpunkt für den Beginn der medikamentösen Therapie zu bestimmen, jedenfalls aber den Verlauf zu überwachen.

Wie oben beschrieben, sprechen die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse dafür, dass irreversible Schäden bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung entstehen („axonale Hypothese“). Die wissenschaftliche Diskussion beschäftigt sich daher mit der Frage, wie früh, also möglicherweise sogar schon zu einem Zeitpunkt, zu dem die MRT-Bildgebung noch keinen Befund zeigt, eine krankheitsmodifizierende Therapie beginnen soll. Studien zur Festlegung des optimalen Zeitpunkts für den Behandlungsbeginn mittels konventioneller MRT sind nicht bekannt. In diesem Zusammenhang ist nochmals auf die Argumente von Traboulosee hinzuweisen, wonach der Nutzen einer Follow-up-MRT-Untersuchung ohne klinische Indikation generell nicht ohne weiteres bejaht werden kann, also auch dann nicht, wenn der Patient keine krankheitsmodifizierenden Medikamente erhält, d.h. der Zeitpunkt

des Behandlungsbeginns soll nach seiner Einschätzung nicht von der konventionellen MRT abhängig gemacht werden (110). Dieses Ergebnis wird auch von einer aktuellen Querschnittsanalyse mit Daten des 2001 gegründeten und an der TU München betriebenen Sylvia Lawry Centres for Multiple Sclerosis bestätigt (60). Li et al. (2006) werteten die Daten von 1.688 Placebo-Patienten aus 11 randomisiert kontrollierten Studien aus. Bei 1.312 dieser Patienten lagen Basisdaten zur T2-Läsionslast vor. Die Autoren stellten in Übereinstimmung mit den oben bereits vorgestellten Studien eine nur geringe Korrelation zwischen T2-Läsionslast und Alter bei Krankheitsbeginn, Krankheitsdauer, Krankheitsverlauf, Behinderung nach EDSS, Schubrate, bestimmten Symptomen und Gadolinium-Speicherung fest. Als überraschendes Ergebnis heben sie hervor, dass das Gesamtvolumen der T2-Läsionen jenseits einer Behinderung von Grad 4,5 nach EDSS stagnierte. Sie formulieren die These, dass es ein oberes Limit für die T2-Läsionslast von Volumen zwischen 13.000 mm<sup>3</sup> und 17.000 mm<sup>3</sup> gibt, oberhalb dessen eine Zunahme des Läsionsvolumens durch Hirnvolumenverlust, Hirnatrophie und Gewebekontraktion (Gliose) ausgeglichen wird. Das heißt, dass ab einem bestimmten Krankheitsstadium die krankheitsbedingten volumenmindernden Veränderungen des Hirngewebes zwar nicht der Zunahme von Läsionen, aber einer Zunahme deren Gesamtvolumens entgegenstehen. Nach Einschätzung der Autoren, ist die T2-Läsionslast als Surrogatmarker für die Verlaufskontrolle jedenfalls im weiter fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung daher ungeeignet.

## **11. Stellenwert der MRT für die Krankheitsprognose**

Insbesondere aus der Sicht des Patienten ist die Frage, ob sich anhand einer bzw. wiederholter MRT-Bildgebung eine Prognose für den individuellen Krankheitsverlauf ableiten lässt, von größtem Interesse.

### **11.1. Konventionelle MRT zur Prognose bei Patienten mit klinisch isolierten Symptomen**

Bei Patienten, die nur ein klinisch isoliertes Syndrom aufweisen, ist die Wahrscheinlichkeit eines zweiten Schubs mit der dann zu sichernden Diagnose einer MS, gerade im Hinblick auf eine etwaige frühzeitige Therapie von Relevanz.

- Iannucci et al. (2000) untersuchten 24 Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom mittels Magnetization-MRT. Die Patienten wurden innerhalb der nächsten 25 – 42 Monate erneut untersucht. 41 % entwickelten eine MS. Das Ausmaß des T2-Läsionsvolumen und das Ausmaß des nicht normal erscheinenden Gehirngewebes zeigten sich als unabhängige Vorhersagefaktoren für die Entwicklung einer klinisch sicheren MS (54).
- In einem Übersichtsartikel aus dem Jahr 2003 haben Frohmann et al. zu der Frage der Wahrscheinlichkeit eines zweiten Schubs mit der dann



zu sichernden Diagnose einer MS 22 Studien und Untersuchungen mit folgendem Ergebnissen ausgewertet (46):

- Bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom stelle der Nachweis von drei oder mehr Läsionen der weißen Substanz in einem T2-Scan einen sehr sensitiven Prognosewert von über 80 % für die Entwicklung einer klinisch sicheren MS in den nächsten 7 bis 10 Jahren dar. Möglicherweise gelte dies auch für eine geringere Zahl von Läsionen der weißen Substanz, diese Hypothese bedürfe aber noch weiterer Klärung.
  - Der Nachweis von zwei oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen habe ebenfalls einen hohen Vorhersagewert für die zukünftige Entwicklung einer klinisch beweisbaren MS.
  - Der Nachweis neuer T2- oder neuer Gadolinium-anreichernder Läsionen innerhalb von drei oder mehr Monaten nach einer klinisch isolierten Demyelinisierungs-Episode habe gleichermaßen einen hohen Vorhersagewert für die zukünftige Entwicklung einer klinisch beweisbaren MS.
  - Die Wahrscheinlichkeit einer anderen Diagnose als MS bei Patienten mit einer der vorgenannten Befundkonstellation sei sehr gering, wenn andere Diagnosen mit ähnlichen Symptomen wie die der MS ausgeschlossen wurden.
  - Ob MRT-Bildgebung für die Prognose einer primär progressiven MS hilfreich sei, könne nach der existierenden Datenlage nicht entschieden werden.
- Auch Bakshi et al. (2004) sehen den prognostischen Wert der MRT-Bildgebung, soweit nur ein klinisch isoliertes Syndrom vorliegt, unter Verweis auf Studien von O’Riordan et al. (1998) (75), Beck et al. (1993)

(6), Morrissey (1993) (71), Brex (2000) (12) grundsätzlich als belegt an (4).

Festzuhalten ist, dass im MRT feststellbare Läsionen bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom die Erkrankungswahrscheinlichkeit für eine klinisch beweisbare MS erhöhen. Frohmann et al. haben insoweit die oben dargestellten Kriterien herausgearbeitet. Allgemein akzeptierte Kriterien gibt es hierzu aber nicht. Untersuchungsmethoden mit neuen Techniken, wie etwa mit Magnetization MRT werden möglicherweise die konventionelle MRT zur Prognoseabschätzung ablösen.

## **11.2. Konventionelle MRT zur Prognose nach Diagnosestellung**

Auch für Patienten, bei denen die Diagnose einer MS sicher gestellt ist, ist die Frage der Prognose im Hinblick auf den zu erwartenden Verlauf von größter Bedeutung und größtem Interesse. Dies wirft die Frage auf, ob anhand der MRT-Bildgebung eine Aussage hierzu möglich ist.

Hier stellt sich die Sachlage anders dar als bei den Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom. Wie oben dargestellt, ist bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom, die sich also - wenn überhaupt - im Frühstadium der Krankheit befinden, mit Hilfe der konventionellen MRT eine gewisse Prognoseabschätzung für die Entwicklung einer klinisch sicheren MS möglich. Langzeitstudien haben ergeben, dass Klinik und MRT bei fortgeschrittener Krankheit hingegen nur eine geringe Korrelation zeigen (61), hier also das Klinik/MRT-

Paradox zunehmende Ausprägung findet. Hervorzuheben ist noch einmal der Umstand, dass allein die Entdeckung einer Läsion noch keine Auskunft über das Ausmaß und die Ernsthaftigkeit einer Entzündung, die Beschaffenheit der zellulären Komponenten und den resultierenden Gewebsschaden gibt. Zudem sind mit der konventionellen MRT nicht sämtliche Gewebeschäden nachzuweisen. Schließlich ist der Bildgebung auch nichts über die individuell unterschiedliche Effektivität von Reparaturmechanismen zu entnehmen.

Diese Aspekte führen Fillipi et al. (2002) zu der eindeutigen Empfehlung, MRT-Bildgebung weder für unbehandelte noch für behandelte Patienten als prognostischen Parameter zu etablieren (37). Auch nach Matthews et al. (2004) kann im Hinblick auf die mangelnde Sensitivität und Spezifität der konventionellen MRT für neuropathologische Veränderungen **kein** prognostischer Wert für den Krankheitsverlauf zuerkannt werden (65). Dafür spricht auch die oben bereits zitierte Querschnittsanalyse von Li et al. (2006), nach der die T2-Läsionslast im weiter fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung bei Volumen zwischen 13.000 mm<sup>3</sup> und 17.000 mm<sup>3</sup> stagniert (60), womit die Aussagekraft der T2-Läsionslast für die Prognose limitiert ist.

## **12. MRT aus Sicht des Patienten**

Auch wenn die MRT, zumindest ohne Kontrastmittel, den Vorteil einer nicht invasiven Untersuchungsmethode bietet, stellt sich die Frage, wie der Patient die MRT-Routineuntersuchung erlebt. Denn nach einer Untersuchung zur Lebensqualität bei Patienten mit schubförmiger MS in Deutschland resultieren erhebliche Einbußen der Lebensqualität nicht ausschließlich aus den

körperlichen Symptomen, vielmehr bedeuten Diagnose und Prognose als solche bereits in der frühen Phase der Erkrankung eine erhebliche psychische Belastung (50). Die Studie kommt zu dem Schluss, dass Lebensqualitätsparameter als wichtige Ergänzung in der Betrachtung der MS und ihrer Therapie anzusehen seien. Unter der Maßgabe einer Qualitätssicherung dokumentierten sie eine wichtige Zielgröße ärztlicher Behandlung. Sie spiegelten in erheblichem Maße wieder, was für Betroffene selbst wichtig ist und reflektierten damit die Erfolgsqualität einer MS-Behandlung auf relevanten, gleichwohl bisher oft nicht dokumentierten Ebenen der Krankheitsbetrachtung. Diese Methoden dienen auch der Verlaufskontrolle, werden in klinischen Studien jedoch allenfalls als Surrogatkriterien anerkannt. Vor diesem Hintergrund ist die Frage zu stellen, welchen Einfluss eine regelmäßige MRT-Untersuchung auf die Lebensqualität der Patienten hat.

Das Internet-Diskussionsforum der Schweizer Multiplen Sklerose Gesellschaft (119) zeigt eindrucksvoll, dass die regelmäßigen MRT-Untersuchungen mit psychischen Belastungen für den Patienten verbunden sind. Die Untersuchung selbst, aber auch eine durch die Bildgebung bedingte Bestätigung vorhandener bzw. die Erkennung neuer Herde bedeuten jeweils psychisch zu bewältigende Ereignisse. Zwei Zitate vom 06.04.2003 und vom 09.03.2003 beleuchten die Patientenängste:

„Mein Neurologe bei dem ich zuerst war meinte ich sollte mich 1 x jährlich in die Kernspin (MRT) legen! Habe meinen Arzt gewechselt, nicht wegen der MRT, sondern um eine 2. Meinung zu

hören und er meinte eigentlich ist so eine MRT Untersuchung, wenn ich nicht ausdrücklich darauf bestehen würde, nicht notwendig! Er hat Recht: WAS bringt mir so eine Untersuchung??? Damit ich wieder meine Herde zählen kann??? und hinterher wieder ewig down bin, weil vielleicht welche dazu gekommen sind?? Nein, den Stress tu ich mir nicht mehr an.“

„Bin ich froh, dass es hier einigen so ergeht wie mir. Ich leide auch unter sehr starker Platzangst und bin vor jedem MRI irrenervös. Bis jetzt habe ich es auch nur mit Beruhigungsmitteln geschafft. Ich nehme schon eine Tablette zu Hause und fahre dann mit dem Taxi oder meinem Mann zum MRI-Termin. Dort informiere ich die zuständigen Arzt, dass ich schon was genommen habe und so bald wie möglich dran kommen sollte. Warten geht dann bei mir nicht mehr. Ich nehme eigentlich nichts zum Schlafen nur zur Beruhigung und mir ist dann auch alles wurscht in der Röhre. Die Augen lasse ich wenn es geht zu und versuche an etwas Schönes zu denken...Ferien oder so! Die Untersuchung dauert bei mir fast immer 40-50 Minuten (HWS und Schädel) und man sagt mir, wenn ich ganz ruhig liege, dann geht es schneller. Das spornt mich jedes Mal an wirklich mitzumachen. Im MRI ist auch ein Mikrophon eingebaut und die Damen sagen mir dann wie lange die nächste Frequenz dauert, so bin ich immer beschäftigt! Leider muss ich mir immer einen Tag dafür frei nehmen, da ich hinterher erst mal ausschlafen muss. Gewöhnlich

belohne ich mich auch, wenn ich es geschafft habe und werde auch immer von meinen Eltern, Freunden gelobt.“

Festzuhalten bleibt damit, dass Dank moderner Informationsmedien den Patienten die limitierte Aussagekraft einer MRT-Bildgebung bewusst ist. Die Untersuchung wird damit also als fraglich sinnvolle Belastung erlebt. Zudem kann durch Detektion neuer Läsionen, die Angst vor einer klinischen Verschlechterung hervorgerufen werden. Der für den Patienten beunruhigenden Effekt steht aber in Diskrepanz zu dem Umstand, dass sich Läsionen auch zurückbilden können und nur eine von 10 neuen Läsionen mit neuen klinischen Beeinträchtigungen verbunden ist.

### **13. Kosten**

Ein drittes Zitat vom 08.07.2003 erweitert die von den Patienten geführte Diskussion um einen wichtigen Aspekt, nämlich die Kostenfrage, die bei einer vergleichsweise teuren Untersuchung wie der MRT in Zeiten knapper finanzieller Ressourcen eine wesentliche Rolle spielen muss.

„Hallo, ich bin auch der Meinung, dass nicht dauernd ein MRT gemacht werden soll. Celina hat ja darauf hingewiesen, es bringt doch nichts, wenn man nachher weiß, dass ein weiterer Fleck dazu gekommen ist. Machen kann man ja doch nichts, also was bringt's? Nur Kosten für die Krankenkasse, die sollen anderes

bezahlen. Und alle, die Panik vor der Röhre haben, wären ja froh, wenn sie nicht dauernd rein müssten.“

Die Kosten einer Schädel-MRT-Bildgebung liegen abhängig von der Abrechnung nach EBM und GOÄ zwischen etwa 150,00 € und 500,00 €, so dass bei 10 % privat versicherten Patienten Durchschnittskosten von 185 € zugrunde gelegt werden können. Unterstellt von den etwa 120.000 MS-Erkrankten in Deutschland erhält jährlich lediglich die Hälfte ein Routine-Schädel-MRT-Bildgebung, stellt dies einen Kostenfaktor von ca. 11 Millionen € dar.

## **14. Neue Techniken**

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl neuer MRT-Techniken wie etwa Diffusionsbildgebung, funktionelle MRT oder Magnetisierungstransfer zum genaueren Verständnis der Pathophysiologie der MS und einer Verbesserung der Überprüfbarkeit der Effektivität experimenteller Behandlung eingesetzt (17, 41, 98). Der Einsatz neuer Techniken zielt darauf ab, eine über die „Wasserkarte“ bzw. Kontrastmittelanreicherung hinausgehende Information zu gewinnen.

### **14.1. Überblick**

„Chemical Shift“ nutzt die unterschiedliche Resonanzfrequenz gleichartiger Atomkerne, die sich aus der Bindung an unterschiedliche Moleküle oder Molekülorte ergibt. Ein Frequenzunterschied besteht beispielsweise für die Re-

sonanz von Wasserprotonen und Methylenprotonen von Fettsäureketten. Durch räumlich selektive Hochfrequenz-Pulse kann eine Fett- und Wasserselektivität erreicht werden (102).

Die diffusionsgewichtete Bildgebung misst die Brown'sche Molekularbewegung. Sie liefert Hinweise auf die morphologische Integrität der weißen und grauen Substanz des Gehirns durch Detektierung der räumlichen Verteilung und Mobilität der Wassermoleküle. Diese Technik wird überwiegend zum frühzeitigen Nachweis ischämischer Veränderungen eingesetzt. Für die MS-Diagnostik lassen sich möglicherweise quantitative Aussagen über die Krankheitsaktivität machen (69).

Diffusions-Tensor-Bildgebung ermöglicht eine Differenzierung der Molekülbewegung in mehreren Raumrichtungen und kann dadurch Gewebeveränderungen im Gehirn identifizieren, die mit konventionellen MRT-Untersuchungen nicht nachweisbar sind. Biophysikalisch wird die Moleküldiffusion durch unterschiedliche Barrieren wie z.B. Zellwände oder membranöse Strukturen innerhalb der Zellen eingeschränkt. Ebenso beeinflussen ischämische sowie entzündlich-, demyelinisierende Gewebeveränderungen des Gehirns das Diffusionsverhalten von Wassermolekülen. Entlang der Nervenfasern ist dabei die Beweglichkeit größer als senkrecht zum Faserverlauf. Durch die Richtungsabhängigkeit der Molekülbewegung ergeben sich Informationen über den Verlauf und die Integrität der zerebralen Faserverbindungen (73).

Bei der Turbo-Spin Echo Technik werden pro Anregung durch zusätzliche Pulse mehrere Echos gemessen. Gegenüber den konventionellen T2-gewichteten Sequenzen hat die Technik den Vorteil einer wesentlich verkürz-



ten Akquisitionszeit bei vergleichbarer oder verbesserter Bildqualität, dem sogenannten Turbo-Faktor.

Die funktionelle MRT erlaubt die Darstellung der Aktivierung des Gehirns bei motorischen, sensorischen und kognitiven Aufgaben. Die Gehirnaktivierung korreliert mit Veränderungen im zerebralen Blutfluss, wobei die Flusszunahme die tatsächliche Sauerstoffnachfrage übersteigt. Die Zunahme des oxygenierten Blutes relativ zu dem deoxygenierten Blut resultiert in einer Änderung im MRT-Signal entsprechend der Phasen bei der Aktivierung oder der Ruhe. Diese Änderung im MRT-Signal kann mit ultraschnellen Aufnahmetechniken der Echo-Planaren-Bildgebung ermittelt werden. Der Signalunterschied zwischen dem Ruhezustand und dem aktivem Zustand wird einem hoch aufgelöstem anatomisches Bild zur besseren Darstellung und Lokalisation der Aktivierung überlagert.

Magnetisierungstransfer dient zum indirekten Nachweis von Makromolekülen, die von einer Hydrathülle umgeben sind. Die Methode erlaubt eine verbesserte Gewebecharakterisierung, auch bei krankhaften Prozessen wie Tumoren, im Vergleich zu konventionellen Verfahren.

Mit der MR-Spektroskopie können biochemische Prozesse im Gehirn untersucht werden. Die Methode weist Metaboliten nach, die für den Stoffwechsel von Neuronen und für deren Integrität wichtig sind. Dazu gehören: N-Acetyl-Aspartat, ein Stoffwechselprodukt, das in relativ hohen Konzentrationen im Gehirn vorkommt und Hinweise auf die Zelldichte, die Unversehrtheit und die Funktionalität der Neuronen liefert, Kreatin und Phosphokreatin, letzteres ein kurzfristig aktivierbarer Energiespeicher, der durch Übertragung seiner Phosphatgruppe Adenosin-Triphosphat liefert, Cholin, eine Vorstufe des Neu-

rotransmitters Acetylcholin sowie des Membranbausteins Phosphatidylcholin, das als Marker für erhöhten Zellmembranumsatz dient, und Myoinositol, das beim Zellwachstum von Bedeutung ist und als Marker für eine Gliose (Neubildung von Gliafasern, meist als Narbengewebe) angesehen wird (117).

Möglicherweise führen die neueren Techniken zukünftig zur Überwindung der Limitierungen der konventionellen MRT (40) und zur Auffindung überzeugender Surrogatmarker (49).

## **14.2. Neue Techniken und klinische Praxis**

Die neuen Techniken haben dazu beigetragen, die Pathogenese der Krankheit besser zu verstehen. So beruhen die oben dargestellten Erkenntnisse zum dem Klinik/MRT-Paradox zumeist auf dem Einsatz neuer Techniken. Denn diese sind sensitiver für mikrostrukturelle Gewebeveränderungen und spezifischer für heterogene pathologische Substrate als die konventionelle MRT (106).

Watanabe et al. (1999) konnten beispielsweise mit Protonen MR-Spektroskopie biochemische Veränderungen in den Plaques während eines Schubes nachweisen. Außerdem konnten sie axonale Schäden und neuronale Verluste substanzieller Art in der grauen Substanz schon im frühen Stadium der Krankheit lange vor Sichtbarwerden in der MRT feststellen (113).

Horsfield et al. (2003) haben sich beispielsweise mit der Atrophiemessung, für die sich bislang keine optimale Methode etabliert hat, unter anderem mittels 2D Multi-Slice-Sequenzen mit einer vollautomatischen Analyse befasst (52).

Lin et al. (2003) haben unter anderem mit 3-D Magnetisierungstransfer das Hirn- und Rückenmarksvolumens untersucht. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass Atrophien supratentoriell bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung auftreten, aber Hirn- und Rückenmarksatrophie in der sekundär progressiven Phase stärker ausgeprägt sind. Die Einschätzung des Rückenmarksvolumens für die sekundär progressive MS ist nach ihren Untersuchungen für die funktionellen Behinderungen relevant und könnte sich für das Monitoring des Krankheitsfortschritts bei der progressiven Form der Erkrankung als hilfreich erweisen (63).

Kuker et al. (2004) konnten akute und chronische Demyelinierungsareale mit Chemical-Shift-Imaging und Diffusionsbildgebung unterscheiden (57).

Festzuhalten bleibt, dass die neuen Techniken es ermöglichen, eine Reihe von Gewebeveränderungen wie Entzündungen, Ödeme, Demyelinisierung, Wallerdegeneration, axonalen Verlust und Neurodegenerationen zu differenzieren. Damit sind sie ein geeignetes Instrument um unklare Läsionen von normal erscheinendem Hirngewebe besser abzugrenzen und zuzuordnen. Für die Zukunft versprechen diese Techniken, Mechanismen wie die Akkumulation von Gewebeschäden, Reparaturen und funktioneller Reorganisation neuronaler Pfade bei Patienten mit MS zu erhellen (122).

Derzeit ist der Einsatz der neuen Methoden in der klinischen Praxis aber noch durch die hohen Kosten, das Fehlen der Geräte und die fehlende Validierung limitiert (5). Neue semi-automatische Messmethoden, mit denen das Parenchymvolumen verschiedener Hirnregionen quantifiziert werden kann, werden beispielsweise derzeit nur für Studien und noch nicht in der klinischen

Praxis verwendet (14). Abgesehen davon, muss die Rolle der neuen Techniken für die klinische Praxis auch erst noch definiert werden (4, 71, 55).

## **15. Diskussion**

### **15.1. Konventionelle MRT zur Diagnostik**

Nach der oben dargestellten Datenlage stellt sich die Frage, ob der zentrale Stellenwert der konventionellen MRT durch Einführung der McDonald-Kriterien eine Verbesserung oder sogar ein Rückschritt gegenüber den früher geltenden Poser-Kriterien darstellt. Für letzteres spräche die Studie von Fangerau et al. aus dem Jahr 2004 (s.o.), bei der 76 Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer MS nach den Poser- und den McDonald-Kriterien vergleichend untersucht wurden. Wie dargestellt war nach den Poser-Kategorien die Diagnose „klinisch sichere MS“ bzw. „laborunterstützt sichere MS“ deutlich häufiger zu stellen als die „sichere MS“ nach den McDonald-Kriterien (29). Für die Rückkehr zu den Poser-Kriterien spräche auch das Statement von Poser selbst (2004), der eine Vielzahl von Fehldiagnosen aufgrund zunehmenden Verlasses auf die Technik kritisiert (87).

Die Punktprävalenz-Studie von Fox et al. (2004) in Devon, Südengland, wonach die Prävalenz nach den McDonald-Kriterien mit 117 auf 100.000 geringfügig niedriger als nach den Poser-Kriterien mit einer Prävalenz von 118 auf 100.000 Einwohner lag (45), spricht hingegen schon eher für eine Gleichwertigkeit der Kriterien. Auch die Variabilitätsuntersuchung von Zipoli et al. (2003) belegt immerhin eine mäßige Übereinstimmung bei der Diagnose

nach den McDonald- und den Poser-Kriterien. Die Studie belegte eine insgesamt gute diagnostische Reliabilität der McDonald-Kriterien (120).

Gegen eine Rückkehr zu den Poser-Kriterien spricht die Untersuchung von Dalton et al. (2002) im Rahmen derer Patienten mit lediglich klinischen Symptomen einer MS nach den Poser- und den McDonald-Kriterien vergleichend über einen längeren Zeitraum untersucht wurden. Hier zeigte sich, dass nach einem Jahr nach den McDonald-Kriterien die Diagnose mehr als doppelt so häufig zu stellen war wie nach den Poser-Kriterien (20). Auch die Studie von Tintore et al. (2003) mit Patienten, die nur isolierte Symptome aufwiesen, ergab, dass ein Jahr nach den ersten Symptomen durch die Berücksichtigung der MRT-Befunde im Rahmen der McDonald-Kriterien bei dreimal so vielen Patienten die Diagnose einer MS gestellt werden konnte wie mit den herkömmlichen Poser-Kriterien (100, 108).

Der wesentliche Unterschied zwischen den Diagnosekriterien liegt also nicht in der unterschiedlichen Zuverlässigkeit der Kriterien, sondern darin dass die Diagnose nach den McDonald-Kriterien, im wesentlich aufgrund des Kriteriums „Dissimination in der Zeit“ bei nur einem Schub *früher* gestellt werden kann als mit den Poser-Kriterien (29).

Da die Berücksichtigung der MRT-Bildgebung nicht zu einer weniger zuverlässigen Diagnose führt, diese eine frühere Diagnose erlaubt und die Bildgebung zudem zum differentialdiagnostischen Ausschluss anderer Krankheiten dient und damit auch indirekt, insbesondere bei Vorliegen eines nur klinisch isolierten Syndroms, zur Verdachtsdiagnose einer MS beiträgt, stellt die MRT auch bei Vorbehalt gegenüber der diagnostischen Relevanz eine außeror-

dentlich wichtige Untersuchung bei der Diagnosestellung einer MS dar. Hier- von abzurücken würde daher einen Rückschritt bedeuten.

## **15.2. Konventionelle MRT zur Verlaufskontrolle**

Eine regelmäßige MRT-Bildgebung ist von der Leitlinie der Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (AWMF-Register Nr.030/050) nicht vorgesehen, wird aber üblicherweise als jährliche Routineuntersuchung durchgeführt.

Hier stellt sich die Frage, ob diese routinemäßigen MRT-Untersuchungen nach der Erstdiagnose von der Datenlage gedeckt sind.

### **15.2.1. Verlaufskontrolle behandelter Patienten mittels MRT**

Bei Patienten, die eine immunmodifizierende Therapie erhalten, ist von Interesse, ob die Medikamentengabe anschlägt. Hier wird die konventionelle MRT zwar traditionell als Surrogatmarker verwendet, dabei besteht aber große Unsicherheit zu der Aussagekraft eines solchen MRT-Monitorings (81).

Nahezu alle einschlägigen Arbeiten (bis auf Douglas et al. (2002) (26)) stehen einem Monitoring einer Therapie mittels MRT skeptisch bis ablehnend gegenüber. Dies im Hinblick auf

- die geringe Korrelation zwischen MRT und den klinischen Befunden,
- die limitierte Möglichkeit Neurodegeneration mittels MRT zu messen,
- den unsicheren Vorhersagewert der MRT für den individuellen Krankheitsverlauf und die Frage, ob eine Therapie anschlägt sowie

- das Phänomen des Krankheitsfortschritts bei erfolgreicher Reduktion der Läsionen im MRT.

Dem gegenüber wird von allen Autoren als Vorteil ins Feld geführt, dass

- Gadolinium-aufnehmende T2-Läsionen räumlich grundsätzlich mit dem histopathologischen Nachweis von MS-Läsionen korrelieren,
- sich mittels MRT klinisch silente Läsionen detektieren lassen,
- sich mit der MRT der Krankheitsfortschritt und der Effekt einer Therapie schneller und in kleineren Patientengruppen überprüfen lässt, als dies mit der Beurteilung der Klinik der Fall ist,
- die MRT auch im Vergleich zur Messung der Klinik die größere Sensivität für Krankheitsänderungen, die größere Messobjektivität und die bessere Reproduzierbarkeit aufweise.

Im Hinblick auf diese Vorteile besteht eine eindeutige Tendenz zur Etablierung der konventionellen MRT, insbesondere des T2-Läsionsvolumens als Surrogatmarker. Abgesehen von verschiedenen Schwerpunkten der Forderungen, setzt ein MRT-Monitoring nach allen einschlägigen Arbeiten (Filippi et al. (2002) (37), Filippi et al. (2002) (36), Sormani, M. P. et al. (2003) (102), Bakshi et al. (2004) (4), Traboulsee (2004) (110), Boneschi et al. (2004) (10), Rovaris et al. (2005) (96)) folgendes voraus:

- weitere Studien zur Verbesserung der MRT-Techniken bzw. der Interpretationsmöglichkeiten,
- eine Standardisierung der Aufnahmetechnik,
- ein standardisiertes Vorgehen bei der Beurteilung (etwa bei der Bestimmung der Läsionslast) sowie

- die Definition von eindeutigen MRT-Kriterien für das Anschlagen einer Therapie oder ihres Versagens.

Da diese Voraussetzungen bislang nicht etabliert sind, kann einem routinemäßigen Monitoring von Patienten mit konventioneller MRT nach der derzeitigen Datenlage also nur eine relative Aussagekraft zuerkannt werden.

### **15.2.2. Verlaufskontrolle unbehandelter Patienten mittels MRT**

Nachdem - wie oben ausgeführt - mittels MRT-Monitoring kein *optimaler* Zeitpunkt für den Beginn einer medikamentösen Behandlung bestimmt werden kann, ist auch für MS-Patienten, die noch keine immunmodifizierenden Medikamente erhalten, eine Indikation für ein regelmäßiges MRT nicht ohne weiteres erkennbar. Dies gilt auch im Hinblick auf die aktuellen Forschungsergebnisse, nach denen die T2-Läsionslast ab einem Maß der Behinderung von etwa Grad 4,5 nach EDSS nicht mehr zunimmt, so dass ein MRT-Monitoring des T2-Läsionsvolumens jedenfalls bei fortgeschrittener MS nicht sinnvoll erscheint.

## **15.3. Konventionelle MRT zur Prognose**

### **15.3.1. MRT zu Prognose bei Patienten mit klinisch isolierten Symptomen**

Wie oben dargestellt, zeigt eine Vielzahl der Untersuchungen von Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom, wie etwa die von Iannucci et al. (2000) (54) oder von O'Riordan et al. (1998) (75), Beck et al. (1993) (6), Morrissey



(1993) (71), Brex (2000) (12), dass der MRT-Bildgebung im Frühstadium der Erkrankung einen prognostischen Wert zuerkannt werden kann. Der bereits zitierte Übersichtsartikel von Frohmann et al. aus dem Jahr 2003 zu der Frage der Wahrscheinlichkeit eines zweiten Schubs mit der dann zu sichernden Diagnose einer MS kommt anhand einer Auswertung von 22 Studien zu dem Ergebnis, dass bestimmte Kriterien, wie z.B. drei oder mehr Läsionen in der weißen Substanz in einem T2-Scan die Prognose erlauben, dass sich mit hoher Wahrscheinlichkeit eine klinisch beweisbare MS entwickeln wird (46). Jedenfalls für Patienten mit isoliertem klinischen Syndrom ist im Interesse einer frühzeitigen Behandlung und einer prognostische Einschätzung der Einsatz der MRT-Bildgebung somit sinnvoll.

### **15.3.2. Konventionelle MRT zu Prognose nach Diagnosestellung**

Wie dargestellt, haben Langzeitstudien ergeben, dass Klinik und konventionelle MRT bei fortgeschrittener Krankheit eine eher geringe Korrelation zeigen (60, 61), hier also das Klinik/MRT-Paradox zunehmende Ausprägung findet. Die mangelnde Sensitivität und Spezifität der konventionellen MRT für neuropathologische Veränderungen steht der qualitativen Zuordnung der hinter einer sichtbaren Läsion stehenden Pathologie entgegen. Daher ist Fillipi et al. (2002) und Matthews et al. (2004) darin beizupflichten, dass der konventionellen MRT nach Diagnosestellung **kein** prognostischer Wert für den Verlauf zuerkannt werden sollte, weder für unbehandelte noch für behandelte Patienten (65).

## 16. Ergebnis

Die konventionelle MRT hat den durch verschiedene Studien aufgezeigten Vorteil, dass bei ihrem Einsatz nach den McDonald-Kriterien bereits zu einem frühen Zeitpunkt die Diagnose einer MS gestellt werden kann. Zudem dient sie dem Ausschluss anderer Krankheiten. Die konventionelle MRT stellt damit für die Diagnostik eine außerordentlich wichtige Untersuchungsmethode dar.

Nach Auswertung der Literatur kann für die konventionelle MRT wegen Fehlens einer klaren Aussagekraft bzw. Konsequenz für die Therapie jedoch weder bei unbehandelten noch bei behandelten Patienten eine eindeutige Indikation für ein **jährliches Follow-up** gesehen werden. Da regelmäßige MRT-Untersuchungen zudem

- für den Patienten eine psychische Belastung darstellen,
- das Fehlverständnis nähren, das Ausmaß der Erkrankung hänge allein vom Auftreten neuer Läsionen ab,
- die Untersuchung im Hinblick auf die Kontrastmittelgabe im Einzelfall zu Komplikationen führen kann und
- für die Versichertengemeinschaft mit nicht unerheblichen Kosten verbunden ist,

sollten weitere MRT-Untersuchungen dem besonderen klinischen Anlass vorbehalten bleiben.

Ein **prognostischer Wert** kann der MRT nach den vorliegenden Studien nur für die Frage zugesprochen werden, ob sich bei Vorliegen eines klinisch isolierten Syndroms eine klinisch beweisbare MS entwickeln wird. Für den Verlauf der Krankheit selbst erlaubt die Kernspin-Bildgebung nach derzeitigem Erkenntnisstand keine eindeutige prognostische Aussage.

Festzuhalten bleibt damit, dass die MRT derzeit kein wissenschaftlich anerkannter Surrogatmarker für das Ausmaß der Erkrankung ist, die Untersuchungsmethode ein - wenn auch geringes - Komplikationsrisiko birgt, die psychische Belastung für die Patienten nicht zu unterschätzen ist und die Routineuntersuchungen erhebliche Kosten verursachen. Der Einsatz sollte daher schwerpunktmäßig im Rahmen der Diagnostik erfolgen, aber im weiteren Krankheitsverlauf klinischen Besonderheiten vorbehalten bleiben. Bei einem klinisch stabilen MS-Patienten kann derzeit nicht ohne weiteres eine Indikation für ein jährliches Follow-up gesehen werden.

## **17. Zusammenfassung**

Wie eingangs dargestellt, besitzt die relativ neue bildgebende Untersuchungsmethode durch MRT im klinischen Alltag einen hohen Stellenwert für die Diagnose und Verlaufskontrolle der MS. Dies insbesondere nachdem der International Panel of Diagnosis of MS unter dem Vorsitz von McDonald vom Royal College of Physicians, London im Jahr 2001 neue Diagnosekriterien verabschiedete und veröffentlichte, deren wesentliches Merkmal die Integra-

tion der MRT-Bildgebung ist, die bei der Formulierung der Poser-Kriterien 1983 noch nicht zum routinemäßigen Einsatz kam.

Im Rahmen konventioneller Techniken werden T1- und T2-gewichtete sowie protonendichte MRT-Scans eingesetzt. T1-gewichtete Scans dienen mehr der Identifikation alter ZNS-Läsionen, aktive Läsionen können in der T1-Gewichtung mit Gadolinium angereichert und damit als helle Flächen dargestellt werden und T2-gewichtete Scans einschließlich protonendichter Scans zeigen alte *und* neue Läsionen.

Während Poser, dessen MS-Diagnose-Kriterien von den McDonald-Kriterien abgelöst wurden, zum kritischen Umgang mit dieser Untersuchungsmethode auffordert und an die klinische Kompetenz des Untersuchers appelliert, liegt der Schwerpunkt der übrigen wissenschaftliche Diskussion mehr auf der Fragestellung, wie es zu dem sogenannten Klinik/MRT-Paradox, also zu dem Auseinanderfallen von Klinik und Bildgebung kommt und wie die Schwächen der Bildgebung mittels MRT zukünftig überwunden werden können. Die Gründe für das sogenannte Klinik/MRT-Paradox sind nicht sämtlich geklärt, nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft sind aber folgende Aspekte relevant:

- Die konventionelle MRT erlaubt keine Aussage dazu, ob die hinter einer Läsion stehende Pathologie ein Ödem, eine De- oder Remyelinisierung, einen axonalen Verlust oder eine Gliosis darstellt.
- Eine einzelne, in einem klinisch „eloquenten“ Hirnareal liegende Läsion kann eine größere neurologische Beeinträchtigung hervorrufen als eine Vielzahl großer Läsionen in klinisch „silenten“ Regionen.

- T1-Hypointensitäten auf verbesserten T1-gewichteten Scans sind im Gegensatz zur T2-Läsionsvolumenlast kein üblicherweise verwendeter Surrogatmarker, obgleich post mortem-Studien gezeigt haben, dass eine Korrelation zwischen black holes und MS-bedingter Gewebedestruktion besteht.
- Spinale Läsionen sind aufgrund kleiner Herdgrößen und ihrer Lokalisation problematisch zu detektieren und werden daher durch die Bildgebung zum Teil nicht erfasst.
- Okkulte Schäden in der im MRT-Scan normal erscheinenden weißen Substanz dürften eine erhebliche Rolle für den Krankheitsverlauf und für die Progression neurologischer Beeinträchtigungen spielen, sind jedoch mit konventioneller MRT nicht nachweisbar.
- Dies gilt auch für Perfusionsstörungen der weißen Substanz.
- Die Sensivität konventioneller MRT ist für Läsionen in der grauen Substanz deutlich niedriger als für Läsionen in der weißen Substanz, da die MS-Läsionen die gleiche Signalintensität besitzen wie die graue Substanz.
- Die nach neueren Forschungsdaten bestehenden Möglichkeiten des ZNS, Schäden zu kompensieren, sind von verschiedenen bislang nicht aufgeklärten Faktoren abhängig. Diese individuellen Kompensationsmechanismen sind durch Bildgebung mittels Kernspin nicht erfassbar.
- Bei der primär progressiven Verlaufsform treten weniger und eher kleine Läsionen auf, die kaum Kontrastmittel anreichern. Es ist davon auszugehen, dass folgenden drei Faktoren die größte Relevanz zukommt: diffuse Gewebeschäden auf mikroskopischem Level, prävalente Invol-

vierung des zervikalen Rückenmarks und Beeinträchtigung der adaptiven Kapazität des Kortex, die funktionellen Folgen der subkortikalen Strukturschäden auszugleichen.

- Das T2-Läsionsvolumen nimmt bei fortgeschrittener Krankheit nicht mehr zu. Es wird angenommen, dass dies durch die Abnahme des Gesamthirnvolumens bedingt ist.
- Eine Vielzahl von Studien belegt eine Korrelation zwischen Hirnatrophie und Klinik. Die Atrophiemessung ist derzeit in der Routine aber nicht üblich und eine optimale Methode zur Quantifizierung der Atrophie hat sich bislang auch noch nicht durchgesetzt.
- Das Klinik/MRT-Paradox erklärt sich auch aus Schwächen der klinischen Beurteilung der Patienten. Als etabliertester Parameter zur Beurteilung der Klinik gilt derzeit die sogenannte Kurtzke-Skala, die ihren Schwerpunkt auf der Mobilität hat und Funktionsverschlechterungen, etwa im Bereich der oberen Extremitäten oder auf kognitivem Gebiet, unzureichend misst.
- Obgleich eine Reduktion der Gadolinium-anreichernden Läsionen in direktem Zusammenhang mit der Reduktion der entzündlichen Aktivität stehen dürfte, zeigen empirische Untersuchungen, dass die Erkrankung auch bei Abwesenheit von Gadolinium-Anreicherung weiterem Progress unterliegen kann. Der dahinter stehende Mechanismus ist nicht geklärt.
- Neben den sensorischen und motorischen Beeinträchtigungen treten bei etwa 50 % der MS-Patienten auch kognitive Defizite auf, insbesondere dann, wenn die zerebralen Kompensationsmechanismen ausge-

schöpft sind. Das individuelle Potential bzw. die individuellen Limits lassen sich mit der kernspintomographischen Bildgebung nicht objektivieren.

Das sogenannte Klinik/MRT-Paradox ergibt sich also aus verschiedenen Aspekten, zu deren genauerer Aufklärung es noch weiterer Erforschung der Pathophysiologie der Erkrankung bedarf. Wie die technischen Limitierungen überwunden werden können, muss die weitere Forschung, insbesondere unter Einsatz der neuen Techniken zeigen.

Nach den zitierten Äußerungen von Patienten, erleben diese die regelmäßigen Untersuchung mit MRT als psychische Belastung. Mit regelmäßigen Follow-up-Untersuchungen ohne besonderen klinischen Anlass wird bei den Patienten das Fehlverständnis genährt, dass der Erkrankungsfortschritt allein von der Feststellung neuer Läsionen abhängt. Schließlich ist die Untersuchung im Hinblick auf die Kontrastmittelgabe auch nicht völlig risikolos.

Die dargestellten Limitierungen des MRTs einerseits sowie die Belastungen für die Patienten und schließlich die nicht unerheblichen Kosten der Methode gaben Anlass zu der Fragestellung, welche Aussagekraft der konventionellen MRT im klinischen Alltag für

- Diagnose
- Verlaufskontrolle und
- Prognose

nach der derzeitigen Datenlage zugesprochen werden kann.

Als **Ergebnis** dieser Arbeit zu dieser Fragestellung ist festzuhalten:

Für die **Diagnosestellung** hat die MRT den durch verschiedene Studien aufgezeigten Vorteil, dass bei ihrem Einsatz die Diagnose frühzeitig gestellt werden kann und andere Krankheiten ausgeschlossen werden können. Ein Verzicht auf die MRT für die Diagnostik wäre durch nichts begründet.

Je weiter die Krankheit fortgeschritten ist, desto weiter fallen Klinik und konventionelle MRT-Bildgebung auseinander. Ein **prognostischer Wert** kann der MRT nach den vorliegenden Studien daher nur für die Frage zugesprochen werden, ob sich bei Vorliegen eines klinisch isolierten Syndroms eine klinisch beweisbare MS entwickeln wird. Eine Prognose für den weiteren Verlauf der Krankheit nach Diagnosestellung erlaubt die Kernspin-Bildgebung nach derzeitigem Erkenntnisstand hingegen nicht.

Im Hinblick auf das zunehmende Auseinanderfallen von Klinik und MRT muss auch für die **Verlaufskontrolle nach Diagnosestellung**, gleich ob bei unbehandelten oder bei behandelten Patienten, der Nutzen routinemäßiger MRT in Frage gestellt werden.

Da die Untersuchung zudem für den Patienten nicht belastungsfrei und für die Versicherungsgemeinschaft mit erheblichen Kosten verbunden ist, sollte sich der Einsatz auf Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer MS zur Diagnose bzw. auf Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom zur Prognose beschränken und weitere MRT-Bildgebung klinischen Besonderheiten vorbehalten bleiben. Bei einem klinisch stabilen MS-Patienten kann derzeitig nicht ohne weiteres eine Indikation für ein jährliches Follow-up gesehen werden.



## 18. Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 022/014, Multiple Sklerose im Kindesalter.
2. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L, Siracusa G, Sorbi S, Federico A, De Stefano N. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 63 (1): 89-93, 2004.
3. Bakker JI, Apeldoorn S, Metz LM. Foreign accent syndrome in a patient with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 31 (2): 271-2, 2004.
4. Bakshi R, Hutton GJ, Miller JR, Radue EW. The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and long-term management of multiple sclerosis. *Neurology* 63 (11 Suppl 5): S3-11, 2004.
5. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. xImaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics. *NeuroRx* 2 (2): 277-303, 2005.
6. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, Brown CH. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 329 (24): 1764-9, 1993.
7. Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 14 (3 Suppl): 36S-45S, 2004.
8. Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 61 (2): 226-30, 2004.
9. Bermel RA, Innus MD, Tjoa CW, Bakshi R. Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: a 3D MRI parcellation study. *Neuroreport* 14 (3): 335-9, 2003.
10. Boneschi FM, Rovaris M, Comi G, Filippi M. The use of magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: lessons learned from clinical trials. *Mult Scler* 10 (4): 341-7, 2004.
11. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, Lycklama a Nijeholt GJ, de Groot V, Bergers E, Ader HJ, Castelijns JA. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology* 62 (2): 226-33, 2004.
12. Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Crum WR, O'Riordan JI, Plant GT, Miller DH. Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS. *Neurology* 54 (8): 1689-91, 2000.
13. Brinar VV, Poser CM, Basic S, Petelin Z. Sudden onset aphasic hemiplegia: an unusual manifestation of disseminated encephalomyelitis. *Clin Neurol Neurosurg* 106 (3): 187-96, 2004.
14. Carone DA, Benedict RH, Dwyer MG, Cookfair DL, Srinivasaraghavan B, Tjoa CW, Zivadinov R. Semi-automatic brain region extraction (SABRE) reveals superior cortical and deep gray matter atrophy in MS. *Neuroimage* 29 (2): 505-514, 2006.
15. Chard DT, Griffin CM, McLean MA, Kapeller P, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 125 (Pt 10): 2342-52, 2002.
16. Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 125 (Pt 2): 327-37, 2002.
17. Clanet M, Cassol E, Manelfe C, Berry I. Clinical-MRI correlations in the secondary progressive phase of MS: lessons from the treatment trials. *J Neurol Sci* 206 (2): 139-44, 2003.
18. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343 (20): 1430-8, 2000.
19. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, Syndulko K, Weinshenker BG, Antel JP, Confavreux C, Ellison GW, Lublin F, Miller AE, Rao SM, Reingold S, Thompson A, Willoughby E. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 122 ( Pt 5): 871-82, 1999.
20. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 52 (1): 47-53, 2002.
21. Dalton CM, Chard DT, Davies GR, Miszkiel KA, Altmann DR, Fernando K, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain* 127 (Pt 5): 1101-7, 2004.

22. De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, De Luca M, Bartolozzi ML, Guidi L, Ghezzi A, Montanari E, Cifelli A, Federico A, Smith SM. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 60 (7): 1157-62, 2003.
23. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnautelis R, Tartaglia MC, Antel JP, Matthews PM, Arnold DL. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 58 (1): 65-70, 2001.
24. Dehmshki J, Chard DT, Leary SM, Watt HC, Silver NC, Tofts PS, Thompson AJ, Miller DH. The normal appearing grey matter in primary progressive multiple sclerosis: a magnetisation transfer imaging study. *J Neurol* 250 (1): 67-74, 2003.
25. DMSG. Landesverband Baden-Württemberg.
26. Douglas L, Arnold MaPMM, MD. MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis. *Neurology* 58: 23-31, 2002.
27. Dujmovic II, Mesaros S, Pekmezovic T, Levic Z, Drulovic J. Primary progressive multiple sclerosis: clinical and paraclinical characteristics with application of the new diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 11 (7): 439-444, 2004.
28. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 377 (6545): 150-1, 1995.
29. Fangerau T, Schimrigk S, Haupts M, Kaeder M, Ahle G, Brune N, Klinkenberg K, Kotterba S, Mohring M, Sindern E. Diagnosis of multiple sclerosis: comparison of the Poser criteria and the new McDonald criteria. *Acta Neurol Scand* 109 (6): 385-9, 2004.
30. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, Grossman RI, Li DK, McDonald WI, McFarland HF, Paty DW, Simon JH, Wolinsky JS, Miller DH. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 53 (3): 448-56, 1999.
31. Ferretti G, Bacchetti T, Diludovico F, Viti B, Angeleri VA, Danni M, Provinciali L. Intracellular oxidative activity and respiratory burst of leukocytes isolated from multiple sclerosis patients. *Neurochem Int* 48 (2): 87-92, 2006.
32. Filippi M. MRI-clinical correlations in the primary progressive course of MS: new insights into the disease pathophysiology from the application of magnetization transfer, diffusion tensor, and functional MRI. *J Neurol Sci* 206 (2): 157-64, 2003.
33. Filippi M. Non-conventional MR techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 22 (2): 195-200, 2001.
34. Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, Gonen O, Kesavadas C, Ghezzi A, Martinelli V, Grossman RI, Scotti G, Comi G, Falini A. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 126 (Pt 2): 433-7, 2003.
35. Filippi M, Cercignani M, Inglesse M, Horsfield MA, Comi G. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology* 56 (3): 304-11, 2001.
36. Filippi M, Dousset V, McFarland HF, Miller DH, Grossman RI. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: consensus report of the White Matter Study Group. *J Magn Reson Imaging* 15 (5): 499-504, 2002.
37. Filippi M, Grossman RI. MRI techniques to monitor MS evolution: the present and the future. *Neurology* 58 (8): 1147-53, 2002.
38. Filippi M, Horsfield MA, Ader HJ, Barkhof F, Bruzzi P, Evans A, Frank JA, Grossman RI, McFarland HF, Molyneux P, Paty DW, Simon J, Tofts PS, Wolinsky JS, Miller DH. Guidelines for using quantitative measures of brain magnetic resonance imaging abnormalities in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 43 (4): 499-506, 1998.
39. Filippi M, Paty DW, Kappos L, Barkhof F, Compston DA, Thompson AJ, Zhao GJ, Wiles CM, McDonald WI, Miller DH. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology* 45 (2): 255-60, 1995.
40. Filippi M, Rocca MA. MRI aspects of the "inflammatory phase" of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 24 Suppl 5: S275-8, 2003.
41. Filippi M, Rocca MA, Comi G. The use of quantitative magnetic-resonance-based techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2 (6): 337-46, 2003.
42. Filippi M, Rocca MA, Mezzapesa DM, Ghezzi A, Falini A, Martinelli V, Scotti G, Comi G. Simple and complex movement-associated functional MRI changes in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 21 (2): 108-17, 2004.
43. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA. Imaging primary progressive multiple sclerosis: the contribution of structural, metabolic, and functional MRI techniques. *Mult Scler* 10 Suppl 1: S36-44; discussion S44-5, 2004.

44. Flachenecker UZ, U Götze, M Hennig, J Bertram, M Daumer, W Elias, M Eulitz, J Haas, R Hollweck, A Neiss, M Pette, D Pitschnau-Michel, S Schimrigk, P Rieckmann. MS-Register in Deutschland - Design und erste Ergebnisse der Pilotphase. *Der Nervenarzt* 76 (Nr 8): 967 - 975, 2005.
45. Fox CM, Bensa S, Bray I, Zajicek JP. The epidemiology of multiple sclerosis in Devon: a comparison of the new and old classification criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 (1): 56-60, 2004.
46. Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, Corboy JR, Coyle PK, Filippi M, Frank JA, Galetta SL, Grossman RI, Hawker K, Kachuck NJ, Levin MC, Phillips JT, Racke MK, Rivera VM, Stuart WH. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 61 (5): 602-11, 2003.
47. Gesellschaft für Multiple Sklerose D. Ergebnisse des Registers. <http://www.dgm.de>, 2004.
48. Harting I, Sellner J, Meyding-Lamade U, Sartor K. [Multiple sclerosis: imaging, diagnostic criteria and differential diagnosis]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 175 (5): 613-22, 2003.
49. Harting IM-L, Uta; Hähnel, Stefan. Formal MRI Criteria for the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Radiologie up2date*, Thieme, Heft 02 , Jahrgang 4, 2004.
50. Haupts M, Elias G, Hardt C, Langenbahn H, Obert H, Pohlau D, Sczesni B, von Wussow P. [Quality of life in patients with remitting-relapsing multiple sclerosis in Germany]. *Nervenarzt* 74 (2): 144-50, 2003.
51. Hobart J, Kalkers N, Barkhof F, Uitdehaag B, Polman C, Thompson A. Outcome measures for multiple sclerosis clinical trials: relative measurement precision of the Expanded Disability Status Scale and Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 10 (1): 41-6, 2004.
52. Horsfield MA, Rovaris M, Rocca MA, Rossi P, Benedict RH, Filippi M, Bakshi R. Whole-brain atrophy in multiple sclerosis measured by two segmentation processes from various MRI sequences. *J Neurol Sci* 216 (1): 169-77, 2003.
53. Iannucci G, Minicucci L, Rodegher M, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Correlations between clinical and MRI involvement in multiple sclerosis: assessment using T(1), T(2) and MT histograms. *J Neurol Sci* 171 (2): 121-9, 1999.
54. Iannucci G, Tortorella C, Rovaris M, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Prognostic value of MR and magnetization transfer imaging findings in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis at presentation. *AJNR Am J Neuroradiol* 21 (6): 1034-8, 2000.
55. Inglese M, Grossman RI, Filippi M. xMagnetic resonance imaging monitoring of multiple sclerosis lesion evolution. *J Neuroimaging* 15 (4 Suppl): 22S-9S, 2005.
56. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 122 ( Pt 1): 17-26, 1999.
57. Kuker W, Ruff J, Gaertner S, Mehnert F, Mader I, Nagele T. Modern MRI tools for the characterization of acute demyelinating lesions: value of chemical shift and diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 46 (6): 421-6, 2004.
58. Law M, Saindane AM, Ge Y, Babb JS, Johnson G, Mannon LJ, Herbert J, Grossman RI. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology* 231 (3): 645-52, 2004.
59. Lehmann HC HH, Kieseier BC. Leopold Ordenstein und Jean-Martin Charcot: Eine historische Anmerkung zur Erstbeschreibung der Multiplen Sklerose 1867. *Thieme abstract Aktuelle Neurologie* P466, 2003.
60. Li DK, Held U, Petkau J, Daumer M, Barkhof F, Fazekas F, Frank JA, Kappos L, Miller DH, Simon JH, Wolinsky JS, Filippi M. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: a plateauing relationship with clinical disability. *Neurology* 66 (9): 1384-9, 2006.
61. Li DK, Zhao GJ, Paty DW. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology* 56 (11): 1505-13, 2001.
62. Limmroth VK, Oliver. *Therapieleitfaden Multiple Sklerose*. Thieme, 2003.
63. Lin X, Blumhardt LD, Constantinescu CS. The relationship of brain and cervical cord volume to disability in clinical subtypes of multiple sclerosis: a three-dimensional MRI study. *Acta Neurol Scand* 108 (6): 401-6, 2003.
64. Mainero C, Caramia F, Pozzilli C, Pisani A, Pestalozza I, Borriello G, Bozzao L, Pantano P. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimaging* 21 (3): 858-67, 2004.
65. Matthews PM. An update on neuroimaging of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 17 (4): 453-8, 2004.

66. McDonald W CA, Edan G, Goodkin D, Hartung H, Lublin F. Guidelines for the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50: 121-7, 2001.
67. McDonald WI. The dynamics of multiple sclerosis. The Charcot Lecture. *J Neurol* 240 (1): 28-36, 1993.
68. Miller DH, Thompson AJ, Filippi M. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol* 250 (12): 1407-19, 2003.
69. Möller-Hartmann W. Immer MS? - Weiße Flecken und ihre Differentialdiagnosen. [www.update-neurologie.de/Files/2004/Script\\_2004.pdf](http://www.update-neurologie.de/Files/2004/Script_2004.pdf): 103 - 120, 2004.
70. Montalban X. Primary progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 18 (3): 261-6, 2005.
71. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DP, Kelly MA, Francis DA, MacManus DG, McDonald WI. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain* 116 ( Pt 1): 135-46, 1993.
72. Nesbit GM, Forbes GS, Scheithauer BW, Okazaki H, Rodriguez M. Multiple sclerosis: histopathologic and MR and/or CT correlation in 37 cases at biopsy and three cases at autopsy. *Radiology* 180 (2): 467-74, 1991.
73. Oppenheim C, Rodrigo S, Poupon C, Dumas de la Roque A, Naggara O, Meder JF, Fredy D. [Diffusion tensor MR imaging of the brain. Clinical applications.]. *J Radiol* 85 (3): 287-96, 2004.
74. Ordonez G, Pineda B, Garcia-Navarrete R, Sotelo J. Brief presence of varicella-zoster viral DNA in mononuclear cells during relapses of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 61 (4): 529-32, 2004.
75. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, McDonald WI, Miller DH. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 121 ( Pt 3): 495-503, 1998.
76. Parry AM, Scott RB, Palace J, Smith S, Matthews PM. Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain* 126 (Pt 12): 2750-60, 2003.
77. Paty DW. Magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 15 (3): 266-72, 1988.
78. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 43 (4): 662-7, 1993.
79. Paty DW, Li DK, Oger JJ, Kastrukoff L, Koopmans R, Tanton E, Zhao GJ. Magnetic resonance imaging in the evaluation of clinical trials in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 36 Suppl: S95-6, 1994.
80. Payer M, Hodler J, Benini A. Surgical treatment of cervical myelopathy of unclear aetiology. *J Clin Neurosci* 11 (2): 159-62, 2004.
81. Pettersson A, Wu XC, Ciumas C, Lian H, Chirsky V, Huang YM, Bjelke B, Link H, Xiao BG. CD8alpha dendritic cells and immune protection from experimental allergic encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol* 137 (3): 486-95, 2004.
82. Piras MR, Magnano I, Canu ED, Paulus KS, Satta WM, Soddu A, Conti M, Achene A, Solinas G, Aiello I. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 (7): 878-85, 2006.
83. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinschenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 58 (6): 840-6, 2005.
84. Poser CM. Multiple sclerosis trait: the premorbid stage of multiple sclerosis. A hypothesis. *Acta Neurol Scand* 109 (4): 239-43, 2004.
85. Poser CM. Pathogenesis of multiple sclerosis. A critical reappraisal. *Acta Neuropathol (Berl)* 71 (1-2): 1-10, 1986.
86. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 103 (1): 1-11, 2001.
87. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg* 106 (3): 147-58, 2004.
88. Poser CM, Brinar VV. The nature of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 106 (3): 159-71, 2004.

89. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13 (3): 227-31, 1983.
90. Ramio-Torrenta L, Sastre-Garriga J, Ingle GT, Davies GR, Ameen V, Miller DH, Thompson AJ. Abnormalities in normal appearing tissues in early primary progressive multiple sclerosis and their relation to disability: a tissue specific magnetisation transfer study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77 (1): 40-5, 2006.
91. Rocca MA, Hickman SJ, Bo L, Agosta F, Miller DH, Comi G, Filippi M. Imaging spinal cord damage in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 15 (4): 297-304, 2005.
92. Rocca MA, Iannucci G, Rovaris M, Comi G, Filippi M. Occult tissue damage in patients with primary progressive multiple sclerosis is independent of T2-visible lesions--a diffusion tensor MR study. *J Neurol* 250 (4): 456-60, 2003.
93. Rocca MA, Mezzapesa DM, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, Comi G, Filippi M. Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroimage* 18 (4): 847-55, 2003.
94. Rocca MA, Pagani E, Ghezzi A, Falini A, Zaffaroni M, Colombo B, Scotti G, Comi G, Filippi M. Functional cortical changes in patients with multiple sclerosis and nonspecific findings on conventional magnetic resonance imaging scans of the brain. *Neuroimage* 19 (3): 826-36, 2003.
95. Rovaris M, Bozzali M, Iannucci G, Ghezzi A, Caputo D, Montanari E, Bertolotto A, Bergamaschi R, Capra R, Mancardi GL, Martinelli V, Comi G, Filippi M. Assessment of normal-appearing white and gray matter in patients with primary progressive multiple sclerosis: a diffusion-tensor magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 59 (9): 1406-12, 2002.
96. Rovaris M, Filippi M. Defining the response to multiple sclerosis treatment: the role of conventional magnetic resonance imaging. *Neurol Sci* 26 Suppl 4: s204-8, 2005.
97. Rovaris M, Filippi M. Magnetic resonance techniques to monitor disease evolution and treatment trial outcomes in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 12 (3): 337-44, 1999.
98. Rovaris M, Rocca MA, Filippi M. Magnetic resonance-based techniques for the study and management of multiple sclerosis. *Br Med Bull* 65: 133-44, 2003.
99. Sanfilippo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 66 (5): 685-92, 2006.
100. Sastre-Garriga J, Tintore M, Rovira A, Grive E, Pericot I, Comabella M, Thompson AJ, Montalban X. Conversion to multiple sclerosis after a clinically isolated syndrome of the brainstem: cranial magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and neurophysiological findings. *Mult Scler* 9 (1): 39-43, 2003.
101. Scherer B, Bauer, Göhler, Miltenburger. Normierung der Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) für den deutschsprachigen Raum  
Anwendung bei schubförmig remittierenden und sekundär progredienten Multiple-Sklerose-Patienten. *Der Nervenarzt* Volume 75, Number 10: Pages: 984 - 990, 2004.
102. Schick F. Pulsed magnetization transfer contrast MRI by a sequence with water selective excitation. *J Comput Assist Tomogr* 20 (1): 73-9, 1996.
103. Sipe JC, Romine JS, Koziol JA, McMillan R, Zyroff J, Beutler E. Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet* 344 (8914): 9-13, 1994.
104. Sormani MP, Bruzzi P, Beckmann K, Wagner K, Miller DH, Kappos L, Filippi M. MRI metrics as surrogate endpoints for EDSS progression in SPMS patients treated with IFN beta-1b. *Neurology* 60 (9): 1462-6, 2003.
105. Sweet LH, Rao SM, Primeau M, Durgerian S, Cohen RA. Functional magnetic resonance imaging response to increased verbal working memory demands among patients with multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 27 (1): 28-36, 2006.
106. Tedeschi G, Gallo A. xMultiple sclerosis patients and immunomodulation therapies: the potential role of new MRI techniques to assess responders versus non-responders. *Neurol Sci* 26 Suppl 4: s209-12, 2005.
107. Tekok-Kilic A, Benedict RH, Zivadinov R. Update on the relationships between neuropsychological dysfunction and structural MRI in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 6 (3): 323-31, 2006.
108. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, Pericot I, Sanchez E, Comabella M, Montalban X. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 60 (1): 27-30, 2003.

109. Tortorella C, Viti B, Bozzali M, Sormani MP, Rizzo G, Gilardi MF, Comi G, Filippi M. A magnetization transfer histogram study of normal-appearing brain tissue in MS. *Neurology* 54 (1): 186-93, 2000.
110. Traboulsee A. MRI: role in optimising treatment. *J Neurol* 251 Suppl 5: v36-v41, 2004.
111. Trapp BD, Bo L, Mork S, Chang A. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. *J Neuroimmunol* 98 (1): 49-56, 1999.
112. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 338 (5): 278-85, 1998.
113. Watanabe H, Fukatsu H, Ito T, Iijima M, Mabuchi N, Sobue G. [Magnetic resonance spectroscopy and its clinical applications in multiple sclerosis]. *Nippon Rinsho* 61 (8): 1435-41, 2003.
114. Waubant E, Goodkin DE, Sloan R, Andersson PB. A pilot study of MRI activity before and during interferon beta-1a therapy. *Neurology* 53 (4): 874-6, 1999.
115. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112 ( Pt 1): 133-46, 1989.
116. Weinshenker BG, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 14 (3): 255-61, 1987.
117. Weishaupt D. Zellspezifische Bildgebung. *Radiologie Swiss Medical Forum* , (7): 51-52, 2003.
118. Wiendl H, Kieseier BC, Gold R, Hohlfeld R, Bendtszus M, Hartung HP. [Revision of McDonald's new diagnostic criteria for multiple sclerosis.]. *Nervenarzt* 77 (10): 1235-45, 2006.
119. [www.multiplesklerose.ch/d/forum](http://www.multiplesklerose.ch/d/forum).
120. Zipoli V, Portaccio E, Siracusa G, Pracucci G, Sorbi S, Amato MP. Interobserver agreement on Poser's and the new McDonald's diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Mult Scler* 9 (5): 481-5, 2003.
121. Zivadinov R, Bakshi R. Central nervous system atrophy and clinical status in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 14 (3 Suppl): 27S-35S, 2004.
122. Zivadinov R, Bakshi R. Role of MRI in multiple sclerosis I: inflammation and lesions. *Front Biosci* 9: 665-83, 2004.
123. Zivadinov R, Uxa L, Zacchi T, Nasuelli D, Ukmar M, Furlan C, Pozzi-Mucelli R, Tommasi MA, Locatelli L, Ulivi S, Bratina A, Bosco A, Grop A, Cazzato G, Zorzon M. HLA genotypes and disease severity assessed by magnetic resonance imaging findings in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 250 (9): 1099-106, 2003.