

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Neue MRT-Techniken zur Bewertung des Therapieeffekts in Studien und in der Praxis?

Fazekas F, Ropele S, Enzinger C

Khalil M, Wallner-Blazek M

Seifert-Held T, Storch M

Archelos JJ, Fuchs S

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2010; 11 (4), 50-54

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Anmeldung:
www.changepaincompact.at



Weitere Termine*:

26.09.2023 Folge 3 (18:00 – 18:45 Uhr)

Interaktionen/Wechselwirkungen – Pharmakologie in der Schmerztherapie
Mag.^a Martina Anditsch

06.–07.10.2023 Interdisziplinäres Symposium

06.10.: 17:00 – 19:15 Uhr / 07.10.: 09:00 – 11:15 Uhr
Hybridveranstaltung in Wien

28.11.2023 Folge 4 (18:00 – 18:45 Uhr)

Symptomlinderung in der Palliativmedizin
Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ DDr.ⁱⁿ Eva Katharina Masel, MSc

* Etwaige Änderungen der Daten vorbehalten.

Service-Provider: room09 Events GmbH

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an das Organisationsteam:
room09 Events GmbH | change-pain-compact@room09.com



Grünenthal Informations-Service:
Melden Sie sich jetzt an und bleiben Sie informiert!

Mit freundlicher Unterstützung von:



Anmeldung:
www.changepaincompact.at



Change.Pain: *compact*

P A I N F O R E X P E R T S

15. und 16.06.2023

Donnerstag und Freitag ab 17:00 Uhr

Virtuelle Fortbildungsveranstaltung

Kostenlose Anmeldung unter
www.changepaincompact.at



Es wurde um Zuerkennung von
6 DFP-Punkt angesucht.

Programm

Anmeldung:
www.changepaincompact.at



Wissenschaftliche Fortbildung:

Neuropathischer Schmerz
Fallbeispiele aus der Praxis

Kompakte Vorträge (ca. 25–30 Minuten) und Fallbeispiele aus der Praxis.

Wissenschaftliche Leitung:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

DFP-Fortbildungsanbieter:

Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Feschnigstraße 11, 9020 Klagenfurt am Wörthersee



Moderation:

Dr. Ronny Tekal

ReferentInnen:

Priv.-Doz. Dr. Markus Hutterer
OA Dr. Wolfgang Jaksch
Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc
Prof. Dr. Michael Patrick Lux, MBA
Prof. Dr. Christian Maihöfner, MHBA
Prim. Univ.-Doz. Dr. Robert Müllegger
Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru
A.o. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Sabine Sator

Donnerstag, 15. Juni 2023

- 17:00–17:10** Eröffnung & Begrüßung
(R. Tekal, R. Likar)
- 17:10–17:40** CRPS - Diagnose und konservative Therapie
(C. Maihöfner)
- 17:40–18:10** CRPS - Invasive Therapie
(S. Sator)
- 18:10–18:40** Epidemiologie und Grundlagen PNP
(W. Jaksch)
- 18:40–19:10** Diagnose PNP
(M. Hutterer)
- 19:10–19:15** Wrap-up Tag 1
(R. Tekal, R. Likar)

Freitag, 16. Juni 2023

- 17:00–17:10** Begrüßung & Wrap-up Tag 1
(R. Tekal, R. Likar)
- 17:10–17:40** Datenlage topische Schmerztherapie bei Mamma-Ca
Patientinnen unter/nach Chemotherapie (QUICIP)
(P. Lux)
- 17:40–18:10** Fallbeispiele bei Mamma-Ca und Neuropathien (CIPN, PSPN)
(E. Petru)
- 18:10–18:40** Update post-herpetische Neuralgie
Bedeutung von Impfung und antiviraler Therapie
(R. Müllegger)
- 18:40–19:10** Update post-herpetische Neuralgie
Schmerztherapie
(R. Likar)
- 19:10–19:15** Wrap-up
(R. Tekal, R. Likar)

Neue MRT-Techniken zur Bewertung des Therapieeffekts in Studien und in der Praxis?

F. Fazekas¹, S. Ropele¹, C. Enzinger^{1,2}, M. Khalil¹, M. Wallner-Blazek^{1,2}, T. Seifert-Held¹, M. Storch¹, J. J. Archelos¹, S. Fuchs¹

Kurzfassung: Die MRT-Technologie bietet immer mehr Möglichkeiten, krankheitsbedingte Änderungen des Gehirngewebes sensitiv und mit zunehmender Spezifität zu quantifizieren. Dementsprechend werden MRT-Untersuchungen in Phase-III-Studien routinemäßig mitgeführt und dienen im Rahmen der Produktentwicklung (Phasen I und II) zur Generierung erster Hinweise auf die Wirksamkeit (oder unerwünschte Wirkungen) neuer Medikamente. Zum Nachweis antiinflammatorischer Behandlungseffekte hat die Beobachtung einer Reduktion im Auftreten neuer und/oder kontrastmittelaufnehmender Läsionen nach wie vor die größte Bedeutung. Diese Form MRT-dokumentierter Krankheitsaktivität ist alleinig auch für die klinische Praxis einsetzbar, sollte aber in Bezug auf therapeutische

Konsequenzen nur im Kontext der klinischen Verlaufsbeobachtung interpretiert werden. Regelmäßige MRT-Verlaufsuntersuchungen sind bei klinisch stabilem Zustandsbild nicht gerechtfertigt.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Magnetresonanztomographie, Therapiemonitoring, Therapiestudien, klinische Praxis

Abstract: New MRI Techniques for the Evaluation of Therapeutic Efficacy in Clinical Trials and in Practice? MRI technology allows for an even more sensitive and specific quantification of disease-related changes of brain tissue. Accordingly, MRI examinations are routinely conducted in phase-III trials and are

also used in product development (phases I and II) to generate early evidence for the efficacy (or adverse effects) of new medicinal drugs. Anti-inflammatory treatment effects can still best be demonstrated by an observed reduction in new and/or contrast-enhancing lesions. This form of MRI-documented disease activity may also be used in clinical practice, but regarding therapeutic consequences should be interpreted solely in the context of the clinical course. Routine MRI follow-up in clinically stable patients is not recommended. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2010; 11 (4): 50–4.**

Key words: multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, therapy monitoring, treatment study, clinical practice

■ Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) nimmt mittlerweile einen fixen Platz in der Diagnostik der Multiplen Sklerose (MS) ein [1], wofür – neben der Möglichkeit, damit eine Reihe anderer Krankheitsursachen auszuschließen – vor allem die hohe Sensitivität dieser Untersuchungsmethode in der Feststellung klinisch stummer und sich neu entwickelnder MS-Läsionen verantwortlich ist. So liegt die Nachweisrate neuer und/oder kontrastmittelaufnehmender Läsionen um ein ≥ 10 -Faches höher als der klinische Ausdruck der Krankheitsaktivität in Form von Krankheitsschüben. Allein aus diesem Grund hat die MRT auch wesentliche Bedeutung für den Wirksamkeitsnachweis von Langzeittherapien der MS erlangt [2]. Sämtliche der derzeit zugelassenen oder in Zulassung befindlichen immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Substanzen haben gezeigt, dass sie sich auch günstig auf das Auftreten weiterer MRT-Läsionen auswirken. Darüber hinaus bietet die MRT aber noch eine Vielzahl anderer Möglichkeiten zur Erfassung und Quantifizierung morphologischer Veränderungen, welche zur gezielten Beurteilung spezifischer Wirkmechanismen herangezogen werden können [3, 4] (Tab. 1). Für die tägliche klinische Praxis ist eine möglichst genaue Einschätzung der Krankheitsaktivität ebenfalls von großer Bedeutung. Auch hier kann die MRT einen gewissen Beitrag leisten, wenngleich sich die Möglichkeiten von jenen klinischer Studien aufgrund der unterschiedlichen Anforderungen und Fragestellungen naturgemäß in vielen Aspekten unterscheiden. Im Folgenden sollen deshalb zuerst jene MRT-

Marker und -Techniken dargestellt werden, die derzeit zur Bewertung von Therapieeffekten in klinischen Studien herangezogen bzw. dafür entwickelt werden. Danach soll gesondert auch auf die Relevanz bestimmter MRT-Befunde für die klinische Praxis eingegangen werden.

■ Aktive, neue und sich vergrößernde MS-Läsionen sowie Läsionsvolumen

Von allen therapeutischen Maßnahmen, die auf eine Hemmung der entzündlichen Komponente der MS abzielen, wird erwartet, dass sie das Neuauftreten von MS-Herden in der MRT verhindern oder zumindest reduzieren. Entsprechende Krankheitsaktivität kann einerseits durch den Nachweis kontrastmittelaufnehmender Herde, andererseits durch das Neuauftreten von T2-Läsionen nachgewiesen werden (Abb. 1a, b). Aktive bzw. neu auftretende Läsionen zeigen infolge der begleitenden Störung der Blut-Hirn-Schranke in der Regel nur für die Dauer von etwa 2–6 Wochen eine Kontrastmittelaufnahme. Daher sind wiederholte MRT-Untersuchungen im Abstand von 4–8 Wochen notwendig, um dieses Phänomen mit ausreichender Sensitivität zu verfolgen [5, 6]. Eine Alternative stellt die längerfristige Bewertung der Krankheitsaktivität anhand des Neuauftretens von T2-Läsionen dar, welche sich letztendlich aus den kontrastmittelaufnehmenden Läsionen ergeben, aber in der Mehrzahl langfristig bestehen bleiben. Allerdings ist dieser Befund weniger eindrücklich und erfasst keine Reaktivierung zuvor schon bestehender Läsionen. Aus diesem Grund wird in Phase-I- und -II-Studien heute meist die kumulative Zahl neuer, sich vergrößernder und/oder kontrastmittelaufnehmender Läsionen als gemeinsame Ergebnisvariable definiert [7]. Ergänzend dazu werden in der Regel auch Veränderungen des T2-Läsionsvolumens an sich bewertet, wenngleich diese Größe messtechnisch eine höhere Variabilität aufweist und die pathogenetische Spezifität der T2-Signalveränderungen gering ist [6].

Eingelangt am 4. Oktober 2010; angenommen am 5. Oktober 2010

Aus der ¹Universitätsklinik für Neurologie und der ²Klinischen Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Franz Fazekas, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 22; E-Mail: franz.fazekas@medunigraz.at

Tabelle 1: MRT-Parameter und -Techniken zur Beurteilung von Therapieeffekten

MRT-Parameter/-Technik	Pathophysiologische Information
Kontrastmittel- (Gadolinium-) aufnehmende Läsion	Akuter Entzündungsherd
Neue oder sich vergrößernde T2-Läsion	Neues Areal/Ausdehnung der Gewebeschädigung
Hypointense T1-Läsion („black hole“)	Areal ausgeprägter Gewebedestruktion
T2- bzw. T1-Läsionslast	Gesamtvolumen erkennbarer bzw. ausgeprägter Gewebeschädigung
Abnahme des Hirnvolumens/Hirnatrophie	Verlust von Gehirngewebe
Magnetisierungstransferimaging (MTI)	Änderung der Gewebezusammensetzung (z. B. De-, Remyelinisierung)
Diffusionsgewichtete MRT/Diffusion Tensor Imaging (DTI)	Änderung der strukturellen Integrität des Gewebes einschließlich großer Faserzüge/Bahnssysteme
Magnetresonananzspektroskopie (MRS)	Metabolische Änderungen (z. B. durch axonale Schädigung, Gliose)

Schon lange ist bekannt, dass ein Neuaufreten kontrastmittelaufnehmender Läsionen das Eintreten eines Krankheitschubs nicht vorhersagen kann [8]. Auch Änderungen des T2-Läsionsvolumens sind nur in sehr beschränktem Maß mit Änderungen der Krankheitsbehinderung korreliert [9]. Aus diesem Grund wurde von einigen Untersuchern die Wertigkeit dieser MRT-Maße in Bezug auf die Beurteilung von Therapieeffekten auch immer wieder infrage gestellt. Die Korrelationen zwischen kontrastmittelaufnehmenden Läsionen und Schubzahl bzw. Änderungen von Läsionsvolumina und der Behinderung ist tatsächlich gering, wenn man solche Korrelationen auf den einzelnen Patienten zurückführt [10]. Dies ist aufgrund der großen interindividuellen Variabilität in den Ausgangsbefunden und im Verlauf auch nicht sehr verwunderlich. Bei Therapiestudien geht es allerdings um die Beurteilung von Gruppeneffekten und die Frage, ob gewisse MRT-Befunde die klinischen Ergebnisse unterstützen, d. h. Wirksamkeit in einer ähnlichen und biologisch assoziierten Weise anzeigen. Sormani et al. haben daher die jeweiligen MRT- und klinischen Ergebnisse von 23 Therapiestudien einander gegenübergestellt [11]. Sie konnten dabei zeigen, dass die Richtung und das Ausmaß der Therapieeffekte, welche aus der Beeinflussung des Auftretens neuer und aktiver Läsionen anzunehmen waren, tatsächlich sehr eng mit den klinischen Resultaten, d. h. der Reduktion der Schubrate, korrelierten. Auch die Zulassungsbehörden haben daher diese MRT-Parameter mittlerweile als Surrogatmarker für einen antiinflammatorischen Therapieeffekt akzeptiert.

■ Gewebedestruktion, De- und Remyelinisierung

Während T2-gewichtete Aufnahmen keine Differenzierung der Intensität der Gewebezestörung in MS-Läsionen zulassen, kann diese anhand so genannter T1-gewichteter Sequenzen teilweise abgeschätzt werden. Dies beruht darauf, dass bei T1-Gewichtung Liquor bzw. auch Wasser kein Signal geben und Läsionen deshalb umso dunkler erscheinen, je wasserreicher sie sind bzw. je weniger Gewebestrukturen darin erhalten geblieben sind [12]. Diese Veränderungen werden deshalb vielfach auch als so genannte „black holes“ bezeichnet und ihr relatives Ausmaß informiert bis zu einem gewissen Grad über die Aggressivität der Erkrankung [13, 14] (Abb. 1c, d). Üblicherweise entwickeln sich nur etwa 10–20 % neuer MS-Läsionen zu so genannten „black holes“, welche allerdings für das Ausmaß der klinischen Folgen, d. h. die letztendlich eintretende Behinderung, besonders ausschlag-

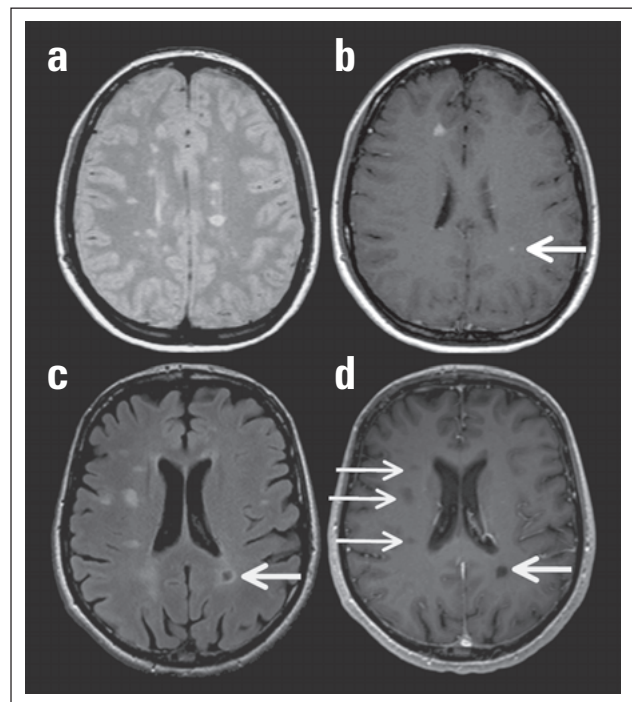


Abbildung 1: (a) Protonendichte-gewichtetes Bild in Höhe des Centrum semiovale mit zahlreichen MS-typischen T2-Läsionen. (b) Zwei Läsionen nehmen Kontrastmittel (Gadolinium) auf, wobei diese Tatsache nur bei einer Läsion eindeutig ist. Bezüglich der zweiten Läsion (Pfeil) könnte es Interpretationsunterschiede geben. (c) FLAIR-Sequenz mit MS-typischen T2-Läsionen, von denen eine zentral sehr flüssigkeitsreich erscheint (Pfeil). (d) Diese Läsion (dicker Pfeil), aber auch noch 3 weitere (dünne Pfeile), erscheinen bei T1-Gewichtung als „black holes“.

gebend sind [13]. Daher könnte es auch ein Behandlungsziel sein, den Anteil des Auftretens der „black holes“ zu verringern. Dies kann einerseits erreicht werden, indem man die Intensität der Entzündung hemmt [15, 16], andererseits könnte dies auch ein Hinweis auf neuroprotektive Wirkungen sein [17]. Eine kürzlich veröffentlichte Studie über den Behandlungseffekt von Ibudilast, einen Phosphodiesterasehemmer, scheint diese Annahme zu bestätigen. Die Substanz wurde grundsätzlich mit der Erwartung untersucht, das Neuaufreten von weiteren MS-Läsionen zu verhindern. Dies konnte zwar nicht erreicht werden, was gegen einen starken entzündungshemmenden Effekt spricht, allerdings wurde beobachtet, dass die Rate von MS-Läsionen, die sich zu „black holes“ wandelten, in beiden Behandlungsgruppen mit Ibudilast signifikant geringer war [18]. Eine derartige Konstellation könnte einer vorwiegend neuroprotektiven Wirkung des Medikaments entsprechen.

Tabelle 2: Einflussfaktoren auf das Hirnvolumen

Faktor	Abnahme	Zunahme
Zellen	Zelluntergang	Entzündungszellen, Gliose
Fasern	Axonale Degeneration	Gliose
Myelin	Demyelinisierung	Remyelinisierung
Wasser	Reduktion von Ödem, Dehydrierung	Ödem, vermehrte Einlagerung von Wasser

Das Ausmaß der Gewebeschädigung bzw. die medikamentös erreichte Reduktion derselben kann nicht nur über Beurteilung der Entwicklung der „black holes“ abgeschätzt werden, sondern ist mit spezifischen MRT-Untersuchungstechniken auch quantifizierbar. Besondere Erwartungen werden dabei an das Magnetisierungstransferimaging (MTI) gerichtet. Diese Technik beruht – stark vereinfacht – auf einer Abbildung des Energieaustauschs zwischen gebundenen und freien Wasserstoffprotonen [19]. Im Gehirn befindet sich ein großer Teil der gebundenen Wasserstoffprotonen im Myelin. Daher wird erwartet, dass die so genannte Magnetisierungstransferrate (MTR) insbesondere De- und Remyelinisierungsvorgänge reflektiert, was auch durch die Ergebnisse histopathologischer Korrelationsstudien unterstützt wird [20, 21]. Regionale und histogrammbasierte Analysen der weißen und grauen Substanz von MS-Patienten haben nachweisen lassen, dass auch normal erscheinende Gewebestrukturen zumindest im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf bereits MIT-Veränderungen aufzeigen [19]. Klare Therapieeffekte durch die derzeit verfügbaren Langzeittherapien konnten mit dieser Technik bisher aber noch nicht demonstriert werden. Dies kann allerdings auch daran gelegen sein, dass ein ausreichender Grad der Remyelinisierung mit den derzeit verfügbaren Substanzen nicht erreicht wird. Ein anderer Grund könnte die zu geringe methodische Sensitivität bezüglich MTR-Veränderungen bei Beurteilung großer Volumina sein, wie dies bei der Histogrammanalyse der Fall ist. In dieser Hinsicht könnte die Schnittbilddarstellung regionaler MTR-Veränderungen einen neuen Weg aufzeigen, wenngleich diese Methode technisch sehr anspruchsvoll und auch fehleranfällig ist [22].

■ **Volumenänderungen des Gehirns, Hirnatrophie**

Kompletter Gewebeuntergang, d. h. ein Verlust an Hirnparenchym, ist vielleicht das eindeutigste Zeichen von Gewebeschädigung. Aus diesem Grund erscheint es konzeptionell besonders einleuchtend, einen beschleunigten Krankheitsverlauf bzw. Einflussnahme darauf über Änderungen im Hirnvolumen oder in Bezug auf bestimmte Teile (Kompartimente) des Gehirns erfassen zu wollen. Es gibt mittlerweile auch die Möglichkeit, mittels qualitativ hochwertiger (insbesondere 3-dimensionaler) MRT-Aufnahmetechniken und entsprechend standardisierter Auswertemethoden sowohl querschnittförmig als auch im Längsverlauf recht verlässlich Volumenänderungen des Gehirns zu erfassen [23]. Bei näherer Überlegung wird aber klar, dass viele Faktoren zu Änderungen des Hirnvolumens beitragen können und das eventuelle klinische Korrelat des Volumenverlustes natürlich auch stark davon abhängt, welche Elemente verloren gehen [23,

24]. Tabelle 2 listet jene Faktoren auf, die wesentlich zu Änderungen des Hirnvolumens beitragen können.

Aufgrund der Komplexität der Einflussfaktoren haben Therapiestudien oft zuerst zu unerwarteten Ergebnissen in Bezug auf Änderungen der Hirnatrophie geführt. Gut bekannt ist mittlerweile die so genannte „Pseudoatrophie“ nach Therapiebeginn mit antiinflammatorisch wirksamen Substanzen. Darunter versteht man einen zuerst vermeintlich beschleunigten Hirnvolumenverlust, der wahrscheinlich durch die Abnahme des entzündungsbedingten Ödems entsteht [24]. Erst danach – und damit später als erwartet – äußert sich die Wirksamkeit der Behandlung in einer Verlangsamung der Atrophierate. Auch Einflussnahme auf die Elektrolytkonzentration in den Zellen kann offensichtlich zu Flüssigkeitsverschiebungen und daraus resultierenden Hirnvolumenänderungen in Therapiestudien führen. So wurde in einer kürzlich veröffentlichten Studie mit Lamotrigin bei Patienten mit schubförmiger, sekundär progredienter MS beobachtet, dass die mit Lamotrigin behandelten Personen einen rascheren Hirnvolumenverlust aufwiesen als die Placebogruppe [25]. Nach Absetzen des Medikaments kam es allerdings wieder zu einer Volumenzunahme des Gehirns, sodass letztendlich zwischen beiden Behandlungsgruppen – parallel zu fehlender klinischer Wirksamkeit – kein Unterschied bestand. Die Annahme, dass hierbei allein Auswirkungen des Medikaments auf die intrazelluläre Elektrolytkonzentration beobachtet wurden, ist naheliegend. Beobachtet wurde in früheren Studien schon eine Zunahme des Hirnvolumens unter Therapie mit Immunglobulinen ohne klares klinisches Korrelat, d. h. ohne eine entsprechende klinische Verbesserung [26, 27]. Auch hier ist am ehesten von Wasserverschiebungen durch die Behandlung auszugehen.

■ **Weitere MR-Techniken und MR-Spektroskopie**

Neben dem Magnetisierungstransferimaging (MTI) gibt es noch weitere MR-Untersuchungstechniken, die grundsätzlich zur Quantifizierung von Gewebeveränderungen herangezogen werden können und damit auch sensitiv für therapeutisch bedingte Einflussnahme sein sollten [4, 28]. Dazu zählt insbesondere das Diffusion Tensor Imaging (DTI), welches sehr verlässliche Aussagen über die Integrität von Gewebestrukturen einschließlich der Darstellung von Bahnsystemen (Traktographie) erlaubt. Ergebnisse über eine gezielte Einflussnahme auf diese Größen durch medikamentöse Behandlung liegen bisher aber nur vereinzelt vor [29]. DTI-Untersuchungen wurden allerdings im Rahmen einer Reihe nunmehr abgeschlossener großer Therapiestudien zumindest bei einem Teil der Patienten mit durchgeführt, sodass bald weitere Ergebnisse zu erwarten sind. Neben MTI und DTI wurde in den vergangenen Jahren auch weitere Techniken entwickelt, welche die Quantifizierung unterschiedlicher Gewebebestandteile, insbesondere des Myelins, noch spezifischer ermöglichen sollen [30, 31]. Auch die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) erlaubt über den Nachweis spezifischer Metaboliten, wie der Konzentration von N-Acetylaspartat (NAA) oder von Myo-Inositol, ganz detaillierte Einblicke in Vorgänge des neuronalen Stoffwechsels oder der Glioseentwicklung [32, 33]. In diese Technik wurden daher große Erwartungen in Bezug auf die Verlaufsbeurteilung neuronaler Schädigung

gesetzt. Einschränkungen ergeben sich allerdings aufgrund der notwendigen minimalen Größe von Volumenelementen, die für derartige Untersuchungen bzw. Analysen notwendig sind, sowie durch die methodisch bedingte „natürliche“ Schwankungsbreite der Ergebnisse. Positive Effekte immunmodulatorischer Langzeittherapie auf die mittels MRS dargestellten zerebralen Stoffwechselfparameter wurden bisher jedenfalls nur in kleinen Fallserien berichtet [34].

■ MRT-Parameter zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bzw. Therapieeffizienz im klinischen Alltag

Die Mehrzahl der vorgestellten MRT-Untersuchungstechniken und Messgrößen ist teilweise beträchtlichen intraindividuellen Schwankungen unterworfen und bedarf spezieller Untersuchungs- und Auswertungsverfahren. Sie eignen sich daher vor allem für Gruppenvergleiche in Therapiestudien. Für den Einsatz im klinischen Alltag müssen verwendbare MRT-Parameter relativ robust, d. h. im individuellen Verlauf gut beurteilbar und auch rasch analysierbar sein [35]. Diese Voraussetzung erfüllt derzeit nur der MRT-Nachweis von aktiven, d. h. kontrastmittelaufnehmenden Läsionen sowie eine Beurteilung in Hinblick auf das Auftreten weiterer T2-Läsionen. Allerdings sind auch diese Messgrößen „störanfällig“. So kann eine in den Tagen vor der MRT-Untersuchung erfolgte hochdosierte Behandlung mit Kortison zu einer Abdichtung der Blut-Hirn-Schranke führen und damit den Nachweis kontrastmittelaufnehmender Läsionen erschweren. Unterschiede in der Schichtführung können andererseits das Neuaufreten von T2-Läsionen vortäuschen und die diesbezügliche Beurteilung wird umso schwerer, je mehr Läsionen bereits vorliegen. Aus diesem Grund ist für alle MRT-Untersuchungen ein gleichbleibendes Untersuchungsprotokoll mit identer Schichtführung einzufordern [36]. In Bezug auf therapeutische Konsequenzen, wie z. B. eine Behandlungsumstellung, ergibt sich weiters natürlich die Frage, ob derartige MRT-Hinweise auf Krankheitsaktivität überhaupt Aussagen bezüglich mangelnder Therapieeffizienz bzw. eine rasche weitere Krankheitsprogression zulassen. Wie bereits zu Beginn ausgeführt, besteht individuell nur ein sehr loser Zusammenhang zwischen klinischen und bildgebenden Befunden. Aufgrund dieser Tatsache sollten MRT-Hinweise auf ein noch aktives Krankheitsgeschehen also nur als einer von mehreren Informationsbausteinen gesehen werden. Dies zeigen auch dazu vorliegende Untersuchungen und Empfehlungen [37, 38]. Dementsprechend ist das Vorliegen kontrastmittelaufnehmender Läsionen oder das Neuaufreten von T2-Läsionen in MRT-Verlaufsuntersuchungen nur im Zusammenhang mit zusätzlichen klinischen Zeichen der Verschlechterung, wie einem Krankheitsschub oder einer Progression der Behinderung, von besonderer Bedeutung, wobei natürlich auch das Ausmaß der MRT-Veränderungen zu berücksichtigen sein wird. Daher sind routinemäßige MRT-Verlaufskontrollen bei klinisch stabilem Zustandsbild auch weiterhin nicht zu empfehlen.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Die MRT kann bei gezielter Fragestellung wichtige Hinweise auf eine klinisch stumme Krankheitsaktivität der MS liefern. Derartige Ergebnisse sollen allerdings nur im klinischen Kontext interpretiert werden und rechtfertigen keine routinemäßigen MRT-Verlaufskontrollen.

Literatur:

- Polman C, Reingold S, Edan G, Filippi M, Hartung H, Kappos L, Lublin F, Metz L, McFarland H, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson A, Weinschenker B, Wolinsky J. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840–6.
- McFarland H, Barkhof F, Antel J, Miller D. The role of MRI as a surrogate outcome measure in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 40–51.
- Filippi M, Falini A, Arnold D, Fazekas F, Gonen O, Simon J, Dousset V, Savoiardo M, Wolinsky J, White Matter Study Group. Magnetic resonance techniques for the in vivo assessment of multiple sclerosis pathology: Consensus report of the White Matter Study Group. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21: 669–75.
- Fazekas F, Soelberg-Sorensen P, Comi G, Filippi M. MRI to monitor treatment efficacy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007; 17 (Suppl 1): 50S–55S.
- Miller D, Albert P, Barkhof F, Francis G, Frank J, Hodgkinson S, Lublin F, Paty D, Reingold S, Simon J. Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. US National MS Society Task Force. *Ann Neurol* 1996; 39: 6–16.
- Filippi M, Horsfield M, Ader H, Barkhof F, Bruzzi P, Evans A, Frank J, Grossman R, McFarland H, Molyneux P, Paty D, Simon J, Tofts P, Wolinsky J, Miller D. Guidelines for using quantitative measures of brain magnetic resonance imaging abnormalities in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43: 499–506.
- Li D, Zhao G, Paty D, and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Research Group and the SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive ms: MRI results. *Neurology* 2001; 56: 1505–13.
- Kappos L, Moeri D, Radue E, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, Miller D, Guttmann C, Weiner H, Gasperini C, Filippi M. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: A metaanalysis. *Lancet* 1999; 353: 964–9.
- Goodin D. Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome measure of disability in multiple sclerosis: Have we been overly harsh in our assessment? *Ann Neurol* 2006; 59: 597–605.
- Daumer M, Neuhaus A, Morrissey S, Hintzen R, Ebers GC. MRI as an outcome in multiple sclerosis clinical trials. *Neurology* 2009; 72: 705–11.
- Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, Cutter GR, Mancardi GL, Bruzzi P. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: A meta-analytic approach. *Ann Neurol* 2009; 65: 268–75.
- Van Walderveen M, Kamphorst W, Scheltens P, van Waesberghe J, Ravid R, Valk J, Polman C, Barkhof F. Histopathologic correlate of hypointense lesions of t1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1282–8.
- Van Walderveen M, Barkhof F, Hommes O, Polman C, Tobi H, Frequin S, Valk J. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: Relevance of hypointense lesions on short-tr / short-te (t1-weighted) spin-echo images. *Neurology* 1995; 45: 1684–90.
- Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Schmidt H, Enzinger C, Ropele S, Lechner A, Flooh E, Schmidt R, Hartung H. Apolipoprotein e genotype related differences in brain lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 25–8.
- Filippi M, Rovaris M, Rocca M, Sormani M, Wolinsky J, Comi G, Groupo ECGAS. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology* 2001; 57: 731–3.
- Bagnato F, Gupta S, Richert ND, Stone RD, Ohayon JM, Frank JA, McFarland HF. Effects of interferon beta-1b on black holes in multiple sclerosis over a 6-year period with monthly evaluations. *Arch Neurol* 2005; 62: 1684–8.
- Van den Elskamp IJ, Lembecke J, Dattola V, Beckmann K, Pohl C, Hong W, Sandbrink R, Wagner K, Knol DL, Uitdehaag B, Barkhof F. Persistent t1 hypointensity as a MRI marker for treatment efficacy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 764–9.
- Barkhof F, Hulst HE, Drulovic J, Uitdehaag BM, Matsuda K, Landin R. Ibudilast in relapsing-remitting multiple sclerosis: A neuroprotectant? *Neurology* 2010; 74: 1033–40.
- Ropele S, Fazekas F. Magnetization transfer MR imaging in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2009; 19: 27–36.
- Barkhof F, Brueck W, De Groot C, Bergers E, Hulshof S, Geurts J, Polman C, van der Valk P. Remyelinated lesions in multiple sclerosis: Magnetic resonance appearance. *Arch Neurol* 2003; 60: 1073–81.
- Schmierer K, Scaravilli F, Altmann D, Barker G, Miller D. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 2004; 56: 407–15.
- Dwyer M, Bergsland N, Hussein S, Durfee J, Wack D, Zivadinov R. A sensitive, noise-resistant method for identifying focal demyelination and remyelination in patients with multiple sclerosis via voxel-wise changes in magnetization transfer ratio. *J Neurol Sci* 2009; 282: 86–95.
- Miller D, Barkhof F, Frank J, Parker G, Thompson A. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: Pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125: 1676–95.
- Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, Minagar A, Stuve O, Lassmann H, Racke MK, Dwyer MG, Frohman EM, Khan O. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 136–44.
- Kapoor R, Furby J, Hayton T, Smith K, Altmann D, Brenner R, Chataway J, Hughes R, Miller D. Lamotrigine for neuroprotection in secondary progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 681–8.
- Fazekas F, Sorensen PS, Filippi M, Ropele S, Lin X, Koelmel HW, Fernandez O, Pozzilli C,

O'Connor P, Enriquez MM, Hommes DR; ESIMS. MRI results from the European Study on Intravenous Immunoglobulin in Secondary Progressive Multiple Sclerosis (ESIMS). *Mult Scler* 2005; 11: 433–40.

27. Fazekas F, Lublin F, Li D, Freedman M, Hartung H, Rieckmann P, Sørensen P, Maas-Enriquez M, Sommerauer BH, K, PRIVIG Study Group, UBC MS/MRI Research Group. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: A dose-finding trial. *Neurology* 2008; 71: 265–71.

28. Filippi M, Rocca M. The use of modern magnetic resonance techniques to monitor disease evolution in multiple sclerosis. *Adv Neurol* 2006; 98: 167–83.

29. Zivadinov R, Hussein S, Stosic M, Durfee J, Cox JL, Cookfair DL, Hashmi K, Abdelrahman N, Garg N, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B. Glatiramer acetate recovers microscopic tissue damage in patients with multiple sclerosis. A case-control diffusion imaging study. *Pathophysiology* 2010 [Epub ahead of print].

30. Ropele S, Seifert T, Enzinger C, Fazekas F. Method for quantitative imaging of the macromolecular 1H fraction in tissues. *Magn Reson Med* 2003; 49: 864–71.

31. Ropele S, Enzinger C, Seifert T, Fazekas F. Measurement of short and ultrashort t2 components using progressive binomial rf saturation. *Magn Reson Med* 2006; 56: 265–71.

32. Kapeller P, Brex P, Chard D, Dalton C, Griffin C, McLean M, Parker G, Thompson A, Miller D. Quantitative 1h MRS imaging 14 years after presenting with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 207–10.

33. De Stefano N, Filippi M, Miller D, Pouwels PJ, Rovira A, Gass A, Enzinger C, Matthews PM, Arnold DL. Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies. *Neurology* 2007; 69: 1942–52.

34. Khan O, Shen Y, Bao F, Caon C, Tselis A, Latif Z, Zak I. Long-term study of brain 1h-MRS study in multiple sclerosis: Effect of glatiramer acetate therapy on axonal metabolic function and feasibility of long-term h-MRS monitoring in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2008; 18: 314–9.

35. Filippi M, Rocca M, Arnold D, Bakshi R, Barkhof F, De Stefano N, Fazekas F, Frohman E, Wolinsky J. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006; 13: 313–25.

36. Sailer M, Fazekas F, Gass A, Kappos L, Radue EW, Rieckmann P, Toyka K, Wiendl H, Bendszus M. [Cerebral and spinal MRI examination in patients with clinically isolated syndrome and definite multiple sclerosis]. *Rofo* 2008; 180: 994–1001.

37. Freedman MS, Forrester FG. Canadian treatment optimization recommendations (TOR) as a predictor of disease breakthrough

in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a: Analysis of the PRISMS study. *Mult Scler* 2008; 14: 1234–41.

38. Rio J, Castillo J, Rovira A, Tintore M, Sastre-Garriga J, Horga A, Nos C, Comabella M, Aymerich X, Montalban X. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler* 2009; 15: 848–53.

Univ.-Prof. Dr. med. Franz Fazekas

1980 Promotion an der Karl-Franzens-Universität Graz, danach Facharztausbildung und 2-jähriger Forschungsaufenthalt an der University of Pennsylvania, Philadelphia, USA. 1989 Habilitation, 1996 ao. Universitätsprofessor, 2005 Professor für Neurologie und Leiter der Klinischen Abteilung für Allgemeine Neurologie an der Medizinischen Universität Graz (MUG). Seit 2008 Vorstand der Universitätsklinik für Neurologie der MUG.

Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte: Therapie und Bildung bei Multipler Sklerose, Schlaganfall und Gehirnalterung.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)