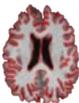


MRT bei MS – ist das Wesentliche sichtbar ?

MS-Forum
Hamburg, 24. Juni 2017

Prof. Dr. med. Carsten Lukas
Radiologische Klinik, St. Josef Hospital Bochum



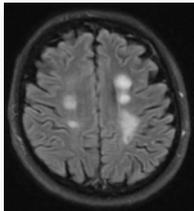
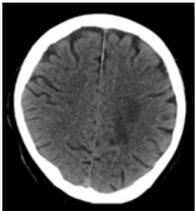
Interessenskonflikte

Prof. Dr. Carsten Lukas hat Honorare für Vorträge und Beratung sowie Unterstützungen für Forschungsvorhaben von folgenden Firmen erhalten:

- Biogen Idec GmbH, Bayer Vital GmbH, Genzyme, Merck-Serono GmbH, Novartis Pharma GmbH, Sanofi Aventis Deutschland GmbH, und Teva GmbH
- W2-Stiftungsprofessur für MS Imaging gefördert durch die Novartis-Stiftung

Magnetresonanztomographie

- wichtigstes paraklinisches Untersuchungsverfahren in der Diagnostik der Multiplen Sklerose
- Darstellung pathologischer Prozesse in vivo
- Hohe Sensitivität im Nachweis von MS Plaques (<90%)



Computertomografie (CT) Magnetresonanztomografie (MRT)

Technische Fortschritt

Eine MRT Untersuchung ist – unter Berücksichtigung von Kontraindikationen – eine sichere Untersuchung

http://mri.gachon.ac.kr/mr_02_e.html; Becker et al. RoFo 1985

MRT Protokoll

FLAIR PD T2w T1w T1w post KM

Hypointense Läsionen / black holes

Unterschiedliche Wichtungen (T1w und T2w) und Kontrastmittelgabe ermöglichen partielle Stadieneinteilung der Läsionen (akut vs. chronisch)

Kontrastmitteleinsatz zeigt Areale mit gestörter Blut-Hirn-Schranke an > akute entzündliche Aktivität

MRT Sequenzen

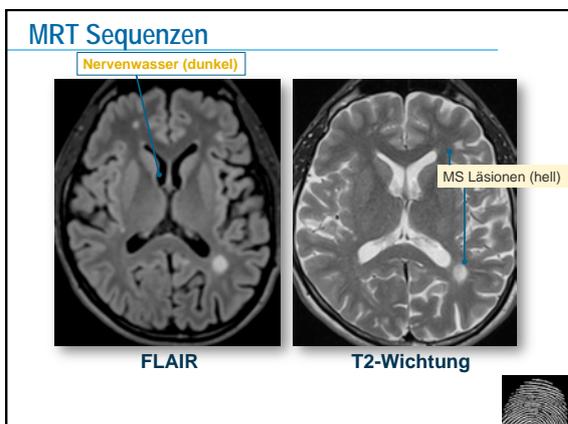
Nervenwasser (hell)

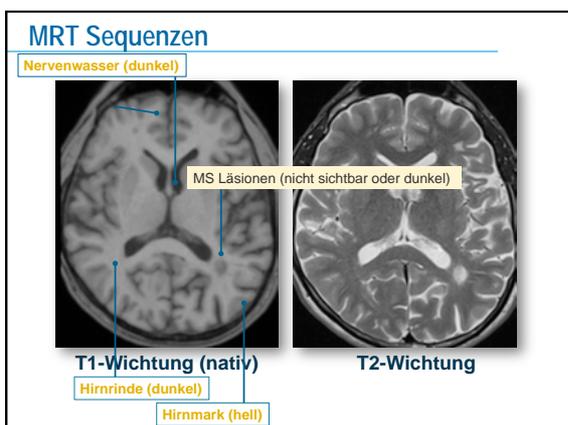
MS Läsionen (hell)

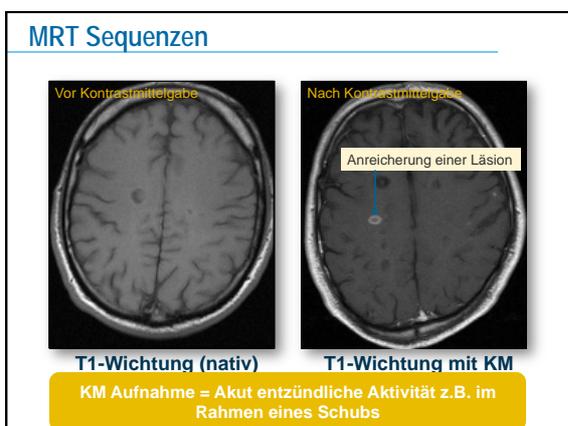
Hirnrinde (hell)

Hirnmark (dunkel)

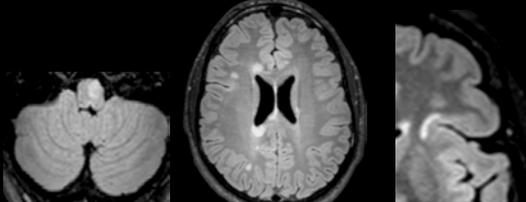
Protonenwichtung T2-Wichtung







Wo sind typische MS Läsionen ?



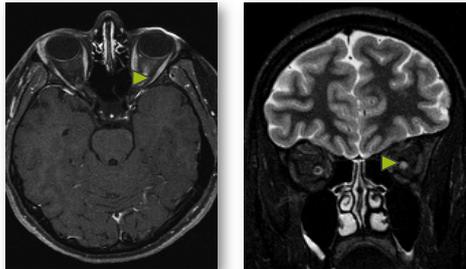
infratentoriell
(Kleinhirn/ Hirnstamm)

periventrikulär
(an den Ventrikeln)

juxtakortical
(an der Hirnrinde)

- rund, oval
- asymmetrische Verteilung (verstreut = disseminiert)
- prädisponierte Lage der Läsionen

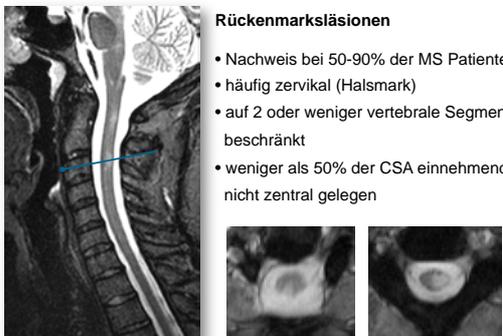
Wo sind typische MS Läsionen ?



T1 KM **T2w fettgesättigt**

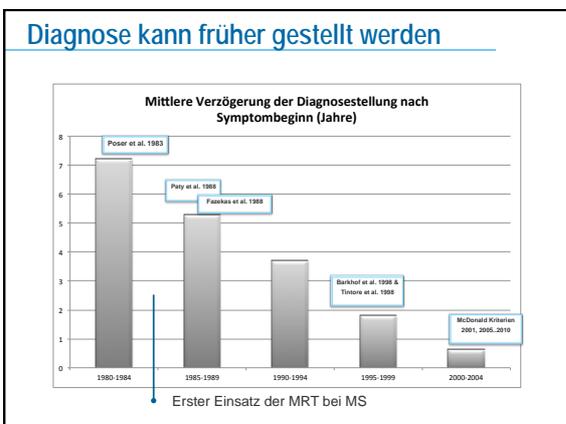
Sehnerv-Entzündung links

MRT des Rückenmarks



Rückenmarksläsionen

- Nachweis bei 50-90% der MS Patienten
- häufig zervikal (Halsmark)
- auf 2 oder weniger vertebrale Segmente beschränkt
- weniger als 50% der CSA einnehmend, nicht zentral gelegen



MRT Kriterien (McDonald 2010)

- Örtliche Veränderungen**
(mind. 1 Läsion in 2 von 4 Lokalisierungen)
 - periventrikulär (am Ventrikel)
 - juxtakortikal (am Kortex)
 - infratentoriell (Kleinhirn, Hirnstamm)
 - Spinal (Rückenmark)
- Zeitliche Veränderungen**
Gleichzeitiger Nachweis asymptomatischer Gd-anreichernder und nichtanreichernder Läsionen in einer Untersuchung
Oder
Nachweis einer neuen T2-Läsion und/oder Gd-anreichernder Läsion in einem Folge-MRT

MS Kriterien DIS und DIT

Für die Diagnosefindung kann schon ein MRT ausreichend sein

• Frühere Diagnosefindung (MRT) ermöglicht frühere Behandlungsinitiierung

Diagnose – nie vom MRT Bild allein !

Nur der Nachweis von WM-Läsionen allein reicht möglicherweise nicht aus
 Vielzahl von Differentialdiagnosen muss berücksichtigt werden

Vaskuläre Erkrankungen	Metabolische Erkrankungen
Vaskulitis (SLE , APS , M. Bechet)	Leukodystrophien
Migräne	Mitochondrale Erkrankungen
SAE	
CADASIL	ZNS Tumore
	primäres ZNS Lymphom
	paraneopl. Erkrankungen

Entzündliche Erkrankungen

Borreliose

Neurosarkoidose

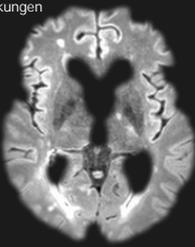
Progressive multifocale Leukoencephalopathie (PML)

HIV Enzephalitis

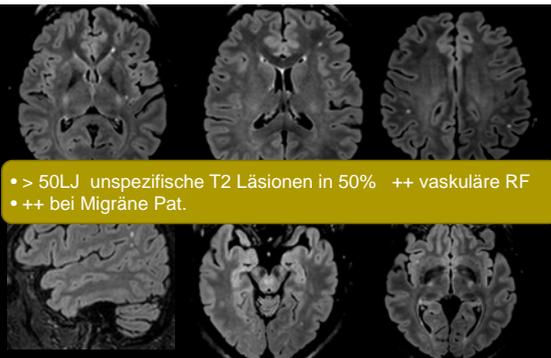
Neuromyelitis optica (NMO)

ADEM

Toxische Erkrankungen



Diagnose – nie vom MRT Bild allein !



• > 50LJ unspezifische T2 Läsionen in 50% ++ vaskuläre RF
 • ++ bei Migräne Pat.

Diagnose – nie vom MRT Bild allein !

Patients with migraine do not have MRI-visible cortical lesions

Martina Absinta - Maria A. Rocca - Bruno Colombo -
 Maurizio Caspelli - Daniela Di Fon -
 Andrea Falini - Giancarlo Comi - Massimo Filippi

	Migraine patients (n = 32)	RRMS patients (n = 15)	p values	Bonferroni adjusted p values
Mean number of WM lesions (SD)	23.3 (31.0)	96.0 (72.4)	<0.0001*	<0.0001
Mean WM LV (SD) (ml)	1.52 (2.53)	10.4 (12.0)	<0.0001**	<0.0001
	--	--	--	--
	--	--	--	--

In applying the McDonald Criteria, it remains imperative that alternative diagnoses are considered and excluded. Differential diagnosis in MS has been the subject of previous data- and consensus-driven recommendations that point to common and less common alternative diagnoses for MS and identify clinical and paraclinical red flags that should signal particular diagnostic caution.^{14,15} In its current review, the Panel focused specifically on the

sch McDonald 2010
 isionslokalisierung

Absinta M et al. J Neurol 2012

Radiologisch isoliertes Syndrom (RIS)

Radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease (RAPIDD)

- **cMRT Befund MS-typische Läsionen**
- **Fehlen von anamnestischem bzw. klinischem Schubereignis**

MR Indikationen für „RIS Kohorte“
N=394

Kopfschmerz (ca. 50%)

Granberg et al. Mult Scler 2013

Radiologisch isoliertes Syndrom (RIS)

A Zufälliger Nachweis von ZNS-Läsionen in der weißen Substanz, die folgende MRT-Kriterien erfüllen (1–3):

1. Rundliche, gut umschriebene und homogene Strukturen mit oder ohne Assoziation zum Corpus callosum
2. T2-Hyperintensitäten > 3 mm, die die Barkhof-Tintoré-Kriterien [1] (mindestens 3 von 4) für die MRT-basierte räumliche Dissemination erfüllen (Tab. 1)
3. MRT-Läsionen zeigen kein vaskuläres Muster

B Die MRT-Auffälligkeiten sind mit keiner anderen Erkrankung vereinbar

C Ausschluss von Patienten mit MRT-Auffälligkeiten, die auf eine Leukenzephalopathie schließen lassen oder ausgedehnte Marklagerveränderungen aufweisen, die keinen Bezug zum Balken haben

D Keine vorangehenden schubförmigen Symptome, die mit einer neurologischen Ausfallsymptomatik einhergehen

Die nachgewiesenen MRT-Auffälligkeiten führen nicht zu klinisch manifesten Beeinträchtigungen, weder im Alltag, in der Arbeit oder generelle Funktionseinbußen

Die MRT-Auffälligkeiten können nicht auf direkte Einwirkungen von Substanzen (Drogen, toxische Substanzen) zurückgeführt werden

Okuda et al. Neurology 2009
Sellner et al. Nervenarzt 2010

Radiologisch isoliertes Syndrom (RIS)

Risiko für radiologische & klinische Progression erhöht bei:

- > 9 T2 Läsionen
- KM Anreicherung

Risiko für klinische Progression erhöht bei:

- spinale Läsionen
- infratentorielle Läsionen
- Hohe Anzahl an Läsionen
- Path. VEP; oligokl. Banden/ erhöhter IgG Index in Kombination mit > 9 T2 Läsionen

Granberg et al. Mult Scler 2013

Was läßt sich aus dem MRT Befund grob ableiten ?

- **Lokalisation** (Hirnstamm/Kleinhirn) spielt wesentliche Rolle
- **Verhältnis von T1 zu T2 Läsionen** (wichtiger als T2 Läsionen alleine)
- Zukünftige Schubrate assoziiert mit Anzahl KM-aufnehmender Läsionen zu Studienbeginn
(Koudriatseva T, JNNP 1997; 67:285-87; Rovaris M, AJNR 2003; Sormani MP, NeuroI 2007)
- Mittlere Anzahl KM-aufnehmender Läsionen der ersten 6 Monate schwacher Prädiktor für EDSS (Behinderungsgrad) nach 1 Jahr bzw. 2 Jahren
(Kappos L, Lancet 1999)
- Jährliche Läsionslastzunahme 10% bezogen auf Läsionsvolumen oder bezogen auf die Anzahl: 4-8 (6) Läsionen innerhalb von 24 Monaten
(Bakshi et al. NeuroRX 2005)

Rolle der MRT im Krankheitsverlauf

- **Frühere Diagnosefindung (MRT) ermöglicht frühere Behandlungsinitiiierung**
- **Frühzeitige Behandlung reduziert MRT burden of disease**

Einfluss von Medikamenten auf MRT Veränderungen

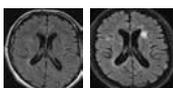
- Reduktion neuer aktiver Läsionen (neue T2 Läsionen oder KM Läsionen)
- Reduktion des T2 Läsionsvolumen
- Reduktion der Entwicklung persistierender T1 hypointenser Läsionen (black holes)

Rolle der MRT im Krankheitsverlauf

- **Frühere Diagnosefindung (MRT) ermöglicht frühere Behandlungsinitiiierung**
- **Frühzeitige Behandlung reduziert MRT burden of disease**

Entscheidungsfindung hinsicht. Therapieoptimierung

Pharmakovigilanz (PML...)



Therapiemonitoring

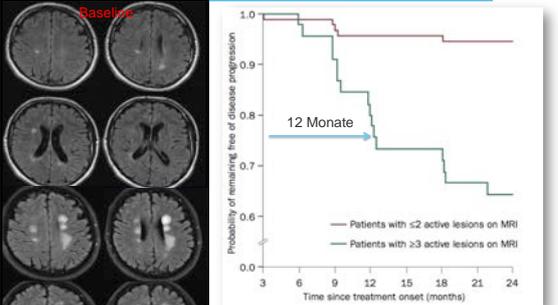


Erstes MRT Verlauf nach 12 Monaten

MRT erfasst auch Krankheitsaktivität die klinisch „stumm“ bleibt
„subklinische Krankheitsaktivität“

Wie viele Läsionen können wir unter Therapie „zulassen“ ?

Wieviel Läsionen können wir zulassen ?



Baseline h 12 Monaten

12 Monate

Probability of remaining free of disease progression

Time since treatment onset (months)

— Patients with ≤2 active lesions on MRI
— Patients with >3 active lesions on MRI

Schlechtes Ansprechen auf Interferon-behandlung bei >2 aktiven MRI Läsionen

Rio J et al., MSJ 2008

Entscheidungshilfen: Schub, EDSS und Mehr(T) ?

Multiple Sclerosis Decision Model (MSDM): Entwicklung eines Mehrfaktorenmodells zur Beurteilung des Therapie- und Krankheitsverlaufs bei schubförmiger Multipler Sklerose

Autoren: M. Stangef, J. K. Prineas, S. A. Kulkarni, C. Lublin, B. C. Kieseier, R. Gold

MSDM-Kriterium	MSDM Punkte	Interpretation des Punktwertes
Definition der Krankheitsaktivität		
Auflösung von Schüben		
Kein Schub	3	1 Punkt-Gesamt
1 Schub (klinisch oder Radiologisch)	+1	1-4 Punkte-Gesamt
2 oder mehr Schüben (klinisch oder Radiologisch)	+2	1-4 Punkte-Gesamt
Neurologischer Interferonstatus		
Keine Interferontherapie	+6	1-7 Punkte-Gesamt
Interferontherapie	+2	1-7 Punkte-Gesamt
Neurologischer Schubstatus (NMS)		
Kein Schub	1	4 Punkte-Gesamt
1 Schub	2	4 Punkte-Gesamt
2 oder mehr Schüben	3	4 Punkte-Gesamt
EDSS		
EDSS ≤ 2	1	1 Punkt-Gesamt
EDSS > 2	2	2 Punkte-Gesamt
Interferonstatus		
Keine Interferontherapie	1	4 Punkte-Gesamt
Interferontherapie	2	1-4 Punkte-Gesamt
EDSS		
EDSS ≤ 2	1	1 Punkt-Gesamt
EDSS > 2	2	2 Punkte-Gesamt

Zeitliche Veränderungen im MRT (Anzahl aktive (neuer) Läsionen zwischen zwei Zeitpunkten) kann zur Entscheidungsfindung hilfreich sein

Stangef M et al. Akt. Neurol 2013

Quantitative MRT Bildgebung

Entzündung Entmarkung
Gliose Axonaler Schaden

Mean MTR versus months of follow-up

48
46
44
42
40
38
36
34
32

1 3 5 7

NAWM
patient A
patient C
patient D
patient B

macht Verborgenes sichtbar selbst in normal aussehender weißer Substanz

- Demyelinisierung / Remyelinisierung: MTR; DTI...
- Neuroaxonaler Schaden DTI; Atrophie...
- Eisenablagerungen: Eisen-Mapping R2; QSM

Quantitative MRT Bildgebung

Mean MTR versus months of follow-up

48
46
44
42
40
38
36
34
32

1 3 5 7

NAWM
patient A
patient C
patient D
patient B

macht Verborgenes sichtbar selbst in normal aussehender weißer Substanz

- Demyelinisierung / Remyelinisierung: MTR; DTI...
- Neuroaxonaler Schaden DTI; Atrophie...
- Eisenablagerungen: Eisen-Mapping R2; QSM

Hirnatrophie ist relevant.....

Hirnatrophie = Summe aller pathologischen Veränderungen

- korreliert mit axonalem Schaden
- signifikante Korrelation zum Behinderungsgrad
- Etablierter MR-Marker hinsichtlich Progression

nachweisbar in WM, GM ++

<http://www.whitelogood.com/happy-sad-face-shopping-bags-nothing-here-yay/>

.....aber schwer zu erfassen



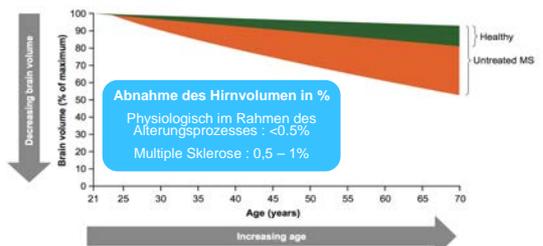
BL → 12 mo → 24 mo
Central atrophy in early MS

Entwicklung der Hirnatrophie im Frühstadium der Erkrankung ist prognostisch relevant

selten jedoch mit dem „bloßen Auge“ im klinischen Alltag zu verfolgen

Lukas et al. JNNP 2010

.....aber schwer zu erfassen



Decreasing brain volume
Brain volume (% of maximum)
Age (years)
Increasing age

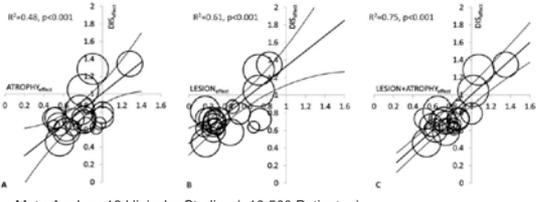
Abnahme des Hirnvolumen in %
Physiologisch im Rahmen des Alterungsprozesses : <0.5%
Multiple Sklerose : 0,5 – 1%

Healthy
Untreated MS

selten jedoch mit dem „bloßen Auge“ im klinischen Alltag zu verfolgen

Lukas et al. JNNP 2010

Atrophie unter Therapie



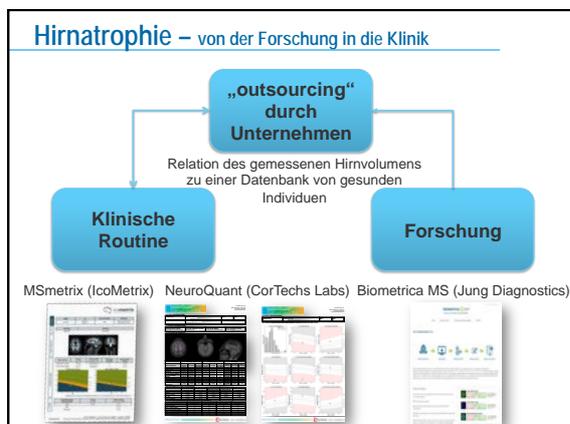
$R^2=0.48, p<0.001$
 $R^2=0.61, p<0.001$
 $R^2=0.75, p<0.001$

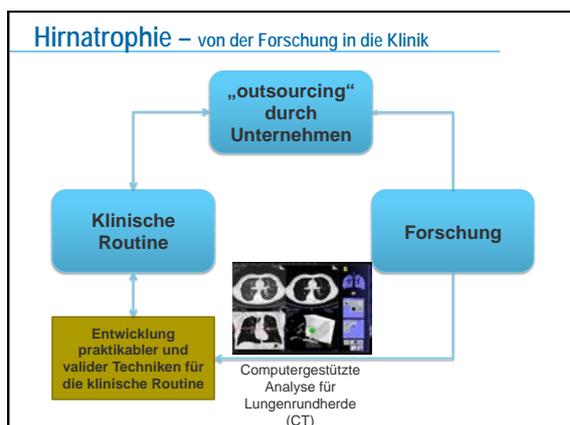
ATROPHY_{Year}
LESION_{Year}
LESION ATROPHY_{Year}

Meta-Analyse 13 klinische Studien (<13.500 Patienten)
Atrophie und Läsionen unabhängige Prädiktoren

Behandlungseffekt auf Atrophie korreliert mit Effekt auf Behinderungsprogression

Sormani et al. Ann Neurol 2014





Probleme - Atrophiebestimmung

- **Unterschiedliche Störgrößen** müssen berücksichtigt werden
 - Bildqualität, Techniken, MRT Geräte
 - MS bezogen
 - Begleitfaktoren (KV, Rauchen, Genetik)
 - Änderungen des Wasserhaushalt (Hydratation, Steroide)

- 0.55% vs. 0.72%

1 % Spannweite
hinsichtl.
Gehirnvolumenänderung

- Normwerte (wie für Blutzucker o.ä.) existieren noch nicht

Hirnatrophie – hin zu Normwerten

Cut-offs = mean ± 1 SD (68 cm³)

- High NBV n=187
- Expected NBV n=533
- Low NBV n=133

PIVC cut-off, %	Specificity (%)	Sensitivity (%)
-0.52	95% (observed 97)	49% (observed 48)
-0.46	90% (observed 91)	56% (observed 48)
-0.40	80% (observed 86)	65% (observed 61)

Bislang fehlt jedoch der Beweis zum individuellen Nutzen Ergebnisse basieren auf GRUPPEN Analysen

Erkrankungsdauer, EDSS, T2LI

De Stefano et al. JNIP 2016
Somani et al. Neurology 2017

Beurteilung von Therapieerfolg bzw. Therapieansprechen

Je nach Wirkmechanismus der Therapie/Therapieansprechen

Beurteilung neuer T2-Läsionen erfordert hochwertige, vergleichbare MRT-Scans Interpretation durch hoch qualifizierte, geschulte Radiologen um die Beobachtensvariabilität zu minimieren

T2-gewichtete und kontrastverstärkte T1-gewichtete Sequenzen

Vergleich

Danach jährliche

MRT Befund stellt jedoch nur ein Baustein dar **Alleinige Entscheidung** einer Therapieänderung nur von einem einzelnen MRT Befund bislang nicht empfohlen

Slide: Michale Saller
Witjes, M. P. et al. Nat. Rev. Neurol. 2015;

Jedes MRT mit Kontrastmittel ?

T2-gewichtete und kontrastverstärkte T1-gewichtete Sequenzen

Vergleich

Danach jährliche Kontrollen....

Therapiebeginn

Referenz MRT-Aufnahme

Follow-Up MRT-Aufnahme

max. 6 Monate

12 Monate

Einsatz von KM im Rahmen der MS verzichtbar bei:

- „Schubsicherung“ bei klinisch eindeutigem Schub unter bereits bestehender Kortison-Tx.
- MRT bei klinisch stabilem Verlauf

Einsatz von KM (makrozyklisch) im Rahmen der MS unerlässlich bei:

- Diagnosestellung und DD Abgrenzung
- Initial bei V.a. PML
- zur Beurteilung hochaktiver Verlaufsformen *um kurzfristig die Wirksamkeit einer Therapieeskalation abzuschätzen*

Zusammenfassung

- **MRT wichtigstes Untersuchungsverfahren in der Diagnose und Verlaufsbeurteilung**
Erfasst subklinische Krankheitsaktivität
Im Verlauf muss nicht immer KM gegeben werden
- **Im Verlauf zunehmende Wertigkeit hinsichtlich Therapiekontrolle**
Dokumentation des Therapieerfolg
Sehr sensitiv im Erkennen von Therapiekomplikationen (PML)
- **Aussagekraft hinsichtlich Prognose und Nutzen im Rahmen einer Therapieentscheidung (Umstellung o.ä.) bislang nur in Gruppenanalysen belegt**
Individueller Nutzen noch unklar
technische Limitierungen bei Atrophiebestimmung, Kosten ?
Quantitative Bildgebung noch nicht „reif“ für klinische Routine
