Aus der Abteilung für Neuroradiologie am Institut für Klinische Radiologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Leiter: Professor Dr. med. Hartmut Brückmann

Spezifität der anerkannten MRT-Kriterien für Multiple Sklerose bei der Differentialdiagnose – Verbesserung der Differentialdiagnose durch zusätzliche Kriterien

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Markus Holtmannspötter

aus

Borghorst

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

,

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Hartmut Brückmann
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Adrian Danek
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Klaus C. Seelos
Dekan:	Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	16.06.2005

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 6

1.1 Multiple Sklerose 6
1.1.1 Epidemiologie, Pathogenese, Klinik und Verlauf 6
1.1.2 Die Diagnose der MS 7
1.1.3. Diagnostik der Multiplen Sklerose 7
1.1.3.1. Laborchemische Diagnostik 7
1.1.3.2 Elektrophysiologische Diagnostik 8
1.1.3.3 MRT-Diagnostik 8
1.2. Die anerkannten MRT-Diagnosekriterien für MS 9
1.3 Wichtige Differentialdiagnosen zu MS und pathophysiologische Aspekte: 10
1.3.1 Rolle der MRT des Zervikalmarks für die Differentialdiagnose 13
1.4 Bedeutung der MRT für die Therapie der MS 14
1.5 Analyse zusätzlicher Kriterien und potentieller Lösungsansätze 14

2. ZIELSETZUNG / FRAGESTELLUNGEN 17

3. MATERIAL UND METHODEN 18

3.1 Patientenpopulation 18

3.2 MRT-Bildgebung 19
3.2.1 Konventionelle MR-Bildgebung (PD/T2) 20
3.2.2 Sequenzen für den Magnetisierungstransfer 20
3.2.3 MRT-Sequenzen zur Beurteilung des Zervikalmarks 21

3.3 Auswertung 21
3.3.1 Nachverarbeitung 22
3.3.1.1 Bestimmung des Gesamtläsionsvolumens der PD/T2-gewichteten Sequenzen 22
3.3.1.2 Berechnung der MT-Quotienten-Histogramme 23

3.4 Statistische Auswertung 25
3.4.1 Diagnostische Wertigkeit 25
3.4.2 Konfidenzintervall 25
3.4.3 Receiver Operating Characteristic (ROC-) Analyse 26

4. ERGEBNISSE 27

4.1 Ergebnisse im Einzelnen 27
4.1.1 Demographische Patientendaten 27
4.1.2 Ergebnisse der T2w-Bildgebung des Cerebrums 30
4.1.3 T2-Bildgebung des Zervikalmarks 32
4.1.4 MT-Quotient 33
4.1.5 ROC-Analyse 34
4.1.6 Evaluation der Barkhof-Kriterien 36
4.1.7 Evaluation der zusätzlichen Kriterien 37

4.2 Gesamtergebnis 39

5. DISKUSSION VOR DEM HINTERGRUND DES AKTUELLEN FORSCHUNGSSTANDS 39

6. ZUSAMMENFASSUNG 44

7. LITERATURVERZEICHNIS 47

8. LEBENSLAUF 57

9. DANKSAGUNG 59

9.1 Ringraziamenti 60

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	
bzw.	beziehungsweise
ADEM	Akut disseminierte Encephalomyelopathie
ANCA	Antinukleäre Antikörper
APLAS	Antiphospholipid Antikörpersysndrom
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominate Arteriopathie mit Subkortikalen Infarkten und Leukencephalopathie
EDSS	Expanded Dissability Serverity Score
GE	Gradientenecho
IEF	isoelektrische Fokussierung
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MT	Magnetisierungstransfer
MTR	Magnetisierungstransferverhältnis
NSLE	SLE mit Beteiligung des ZNS
PD	Protonendichte
PPMS	primär progrediente Multiple Sklerose (primary progressive multiple sclerosis)
SD	Standardabweichung
SLE	systemischer Lupus erythematosus
SPMS	Sekundär Progressive MS
SRMS (engl. = RRMS)	schubförmig remittierende MS (relapsing remitting multiple sclerosis)
TLV	Total Lesion Volume
VEP	visuell evozierte Potentiale
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1 Epidemiologie, Pathogenese, Klinik und Verlauf

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronische entzündliche Erkankung des zentralen Nervensystems (ZNS) in Europa und Nordamerika. Weltweit wird die Zahl der Erkrankten auf mehr als zwei Millionen geschätzt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen der zweiten und fünften Lebensdekade (64, 91). Nach wie vor ist die Ursache der Erkrankung noch nicht bekannt, es wird jedoch ein multifaktorielles Geschehen vermutet, bei dem im Zusammenspiel mit einer genetischen Prädisposition und exogenen Faktoren eine T-Zell vermittelte Autoimmunreaktion gegen die Myelinscheiden der Neurone des ZNS ausgelöst wird. Dadurch kommt es zu fokaler Demyelinisierung und axonalen Schädigung (9, 22, 52). Der klinische Verlauf der MS kann individuell sehr unterschiedlich sein, daher wurde eine Einteilung vorgenommen, die die Hauptverlaufsformen beschreibt, um so eine bessere Voraussage für den einzelnen Krankheitsfall und seine Entwicklung treffen zu können (51).

Es werden drei Hauptformen der MS unterschieden:

1. Schubförmig remittierende MS: Sie kommt bei ca. 75% aller Patienten vor und zeichnet sich durch Krankheitsschübe in unterschiedlichen Abständen aus, die von Remissionen unterbrochen sind, während derer sich die Symptomatik anfangs zum Teil vollständig zurückbildet.

2. Sekundär chronisch progrediente MS: Zu Beginn ist ein Verlauf wie bei der schubförmig remittierenden MS zu erkennen, der dann in einen progredienten Verlauf übergeht, der mit gelegentlichen Krankheitsschüben, kürzeren Erholungsphasen und Plateauphasen durchsetzt sein kann.

3. Primär chronisch progrediente MS: Diese Form der MS zeichnet sich durch stetiges Fortschreiten der Krankheit von Beginn an aus, wobei in dieser Kategorie gelegentliche Plateaus im Verlauf oder vorübergehende geringfügige Besserungen möglich sind.

1.1.2 Die Diagnose der MS

Die Diagnose der Multiplen Sklerose (MS) basiert auf klinischen Kriterien (13, 65), die durch eine Zahl von paraklinischen Kriterien zusätzlich erhärtet wird. Das internationale Gremium zur Diagnose von MS veröffentlichte kürzlich überarbeitete diagnostische Kriterien zur MS-Diagnose (55), siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Empfehlungen zur klinischen MS-Diagnostik – McDonald Kriterien (55)

Diagnostische Kriterien für Multiple Sklerose
• Zwei oder mehr Schübe, Nachweis von zwei oder mehr klinischen Symptomen
• Zwei oder mehr Schübe, Nachweis eines klinischen Symptoms, Nachweis der zeitlichen Dissemination im MRT, Liquor, oder ein weiterer klinischer Schub
• Ein klinischer Schub, Nachweis von zwei oder mehr klinischen Symptomen, Nachweis der Dissemination durch MRT oder weiterer Schub
• Ein klinischer Schub, ein klinisches Symptom, Nachweis der Dissemination in Ort und Zeit durch MRT oder Liquor
• Schleichend klinisches Fortschreiten suggestiv für MS, positive Liquor-Diagnostik und Nachweis der Dissemination in Ort und Zeit durch MRT

1.1.3. Diagnostik der Multiplen Sklerose

Weiterführende laborchemische, elektrophysiologische Tests und die bildgebenden Verfahren erhärten die Diagnose. Hierzu gehören die Liquordiagnostik, multimodale evozierte Potentiale und die Magnetresonanztomographie (49).

1.1.3.1. Laborchemische Diagnostik

Führende Säule der Labordiagnostik bei der Fragestellung Multiple Sklerose ist die Analyse des Liquors, der durch Punktion des lumbalen Subarachnoidalraumes gewonnen wird.

Bei circa einem Drittel der MS-Patienten findet sich eine erhöhte Zellzahl mit einer meist lymphozytär-monozytären Pleozytose. Die Zellzahlen schwanken in der Regel zwischen 5 und 50/µl. Höhere Zellzahlen sind auch möglich, erfordern es jedoch zwingend, weitere Differentialdiagnosen in Bezug auf andere entzündliche ZNS-Erkrankungen in Betracht zu ziehen (2, 69, 79).

Charakteristisches Kriterium des Liquorbefunds von MS-Patienten ist die autochthone IgG-Produktion, die durch Nachweis von oligoklonalen Banden durch isoelektrische Fokussierung (IEF) (42, 56, 61) oder durch den Liquor/Serum-Quotienten für IgG und Albumin im Quotientenschema nach Reiber und Felgenhauer (26) nachgewiesen wird.

1.1.3.2 Elektrophysiologische Diagnostik

Die Messung evozierter Potentiale ermöglicht den paraklinischen Nachweis von Funktionsstörungen des ZNS, die sich der klinischen Untersuchung entziehen. Insbesondere die visuell evozierten Potentiale (VEP) zeigen eine hohe Aussagekraft zum Nachweis eines Befalls des Nervus opticus. (10, 41, 71). Jedoch muß bei der elektrophysiologischen Diagnostik berücksichtigt werden, dass nicht jede ZNS-Funktion, bzw. jeder Bereich des ZNS mit dieser Technik erfasst werden kann.

1.1.3.3 MRT-Diagnostik

Mit Einführung der MRT in die klinische bildgebende Diagnostik hat die MRT sehr schnell eine Schlüsselposition unter den diagnostischen paraklinischen Methoden bei Patienten mit Verdacht auf MS eingenommen. Die MRT hat eine hohe Sensitivität beim Nachweis pathologischer Veränderungen der weißen Substanz und ermöglicht durch eine hohe örtliche Auflösung der MRT-Bilder auch eine Differenzierung zwischen verschiedenen betroffenen funktionellen Systemen des ZNS.

Das kraniale MRT zeigt bei mehr als 70% der Patienten, die sich mit der klinischen Verdachtsdiagnose MS vorstellen, zahlreiche hyperintense Läsionen der weißen Substanz. Diese Veränderungen sind bei 95% der Patienten mit gesicherter MS nachweisbar (12, 66). Zu den MS-typischen Veränderungen der MRT gehören multiple, hyperintense, vorwiegend periventrikulär gelegene, umschriebene Läsionen in den T2-gewichteten Sequenzen, (35). Die Zahl und Größe der Läsionen nimmt im Verlauf und im akuten Schub der Erkrankung charakteristischerweise zu. Trotzdem ist der positive Vorhersagewert in der Differenzierung der MS von anderen neurodegenerativen Erkrankungen allein aufgrund der MRT-Untersuchung nicht überragend, da die konventionelle T2-gewichtete Bildgebung nicht sehr spezifisch ist, und die Inzidenz der MS mit bis zu 8:100.000 niedrig ist. Der positive Vorhersagewert der MRT erhält aber dann eine andere Qualität, wenn er auf Patienten mit klinisch isolierten neurologischen Symptomen und Verdacht auf eine Erkrankung an MS angewandt wird. Bei dieser Patientengruppe ist ein größeres Läsionsvolumen eindeutig mit einem erhöhten Risiko verbunden, später eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln (7, 15, 25, 62).

Folgerichtig muß man bei Vorliegen multipler Läsionen der weißen Substanz in der MRT eine sorgfältige Differentialdiagnose zwischen MS und anderen möglichen Erkrankungen vornehmen und dabei ebenso die Möglichkeit beachten, dass das Vorliegen von T2-hyperintensen Läsionen auch durch den Alterungsprozeß *per se* erklärt sein kann (39, 89).

1.2. Die anerkannten MRT-Diagnosekriterien für MS

Daher entwickelten verschiedene Forschungsgruppen Kriterien, die eine Verbesserung der Spezifität von MRT-Befunden bezüglich einer Diagnose von MS zum Ziel hatten, wobei sowohl die Anzahl und Lokalisation, als auch Form und Größe der Läsionen im MRT berücksichtigt wurden. Barkhof *et al. (5)* optimierten die Diagnostikkriterien, basierend auf T2-gewichteten und mit Kontrastmittel (Gadolinium) verstärkten T1-gewichteten MRT-Sequenzen, anhand eines Kollektivs von Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Schädel-MRT-Untersuchung mit der Verdachtsdiagnose MS vorgestellt hatten. Seine Kriterien fordern den zeitgleichen Nachweis von mindestens 3 periventrikulären Läsionen, 1 infratentoriellen, 1 juxtakortikalen und 1 Kontrastmittel-anreichernden Läsion (oder mindestens 9 in T2-gewichteten Sequenzen hyperintense Läsionen, falls keine kontrastmittelverstärkten Bilder vorhanden sind). Auf das untersuchte Patientenkollektiv angewendet, erreichte Barkhof damit eine Sensitivität und Spezifität von 70 bis 80%, sowie einen positiven Vorhersagewert von 55 bis 75% für die Wahrscheinlichkeit einer Entwicklung zu klinisch gesicherter MS. In der Anwendung zur Differentialdiagnose zwischen MS und anderen Erkrankungen wurden diese Kriterien jedoch bisher nicht getestet.

MRT-Kriterien für Multiple Sklerose
Vier Kriterien sind gefordert:
1. eine Gadolinium anreichernde Läsion oder neun T2-hyperintense Läsionen
2. wenigstens eine infratentorielle Läsion
3. wenigstens eine juxtakortikale Läsion
4. wenigstens drei periventrikuläre Läsionen

Tabelle 2: MRT-Kriterien für Multiple Sklerose. Nach Barkhof, F. et al (5): Brain 120. 1997: 2059-2069

Die Genauigkeit, die Barkhof für seine Kriterien zeigen konnte, unterstreicht zwar ihre Bedeutung in der Anwendung unter Studienbedingungen, ist jedoch in der Klinik im Alltag noch zu unsicher, da die Zahl der Patienten, die aufgrund der Charakteristika ihrer zerebralen MRT falsch eingestuft würden, noch zu hoch bleibt.

1.3 Wichtige Differentialdiagnosen zu MS und pathophysiologische Aspekte:

Eine höhere Genauigkeit in der Diagnose von MS durch die MRT ist nur durch eine bessere Abgrenzung von den bestehenden Differentialdiagnosen zur MS möglich. Das Spektrum der Differentialdiagnosen umfasst im Folgenden primär vaskuläre zerebrale Pathologien, verursacht durch Hypertension, Diabetes mellitus, Kollagenosen und Vaskulitiden autoimmuner Genese, wie auch Erkrankungen infektiöser Genese (Tabelle 3). Abhängig von ihrer jeweiligen Pathophysiologie sind zum Teil unterschiedliche zerebrale Manifestationen der Erkrankungen nachvollziehbar.

Der M. Behçet wird durch eine Multisystemvaskulitits verursacht, die vorzugsweise das venöse System betrifft. Bei zerebraler Manifestation kommt es häufig zum Bild einer Menigoencephalitis, wobei der Befall des Hirnstamms, des Diencephalons und der Basalganglien betont ist (43), möglicherweise da venöse Kollateralen dort weniger ausgebildet sind, als in den anderen zerebralen Regionen. Kortikale oder zerebelläre Läsionen bei M. Behçet sind eher die Ausnahme. Histopathologisch findet sich neben einer moderaten

chronischen meningealen Entzündung eine ausgedehnte lymphozytäre Infiltration entlang der kleinen Venolen, ähnlich der bei der MS (3).

Die Wegenersche Granulomatose ist eine granulomatöse nekrotisierende Vaskulitis mit Befall der kleinen und mittleren Arterien und Venen, wobei die größeren Gefäße ausgespart bleiben. Histopathologisch imponieren eine granulomatöse Infiltration der betroffenen Gefäßwände und des perivaskulären Raums. Serologisch gelingt in der Regel ein Nachweis von ANCAs (Antinukleäre Antikörper). Zerebrale, in T2w hyperintense Läsionen werden bei ca. 30% der Erkrankten nachgewiesen und sind in der Regel ischämischer Genese, vergleichbar mikroangiopathischer Läsionen (27) und haben keine Territoriale Prädominanz.

SLE (Systemischer Lupus erythematosus) ist eine systemische vaskuläre Kollagenose, die selten auch sekundär mit einer zerebralen Vaskulitis einhergeht. Typische Läsionen bei zerebraler Beteiligung sind mikro- bis makroangiopathische Infarkte und Blutungen; subkortikale Läsionen kleiner als 1 cm sind dabei weniger häufig und möglicherweise auf Wandveränderungen der Arteriolen oder Hypertension zurückzuführen (19). SLE ist die häufigste Ursache für zerebrale Ischämien in der Gruppe der nichtinfektiösen Vaskulitiden (27).

Das Antiphospholipid-Antikörpersyndrom fällt klinisch durch Schlaganfälle in jungem Alter, wiederholt auftretende Thrombosen, spontane Fehlgeburten und Thrombozytopenie auf. Eine weitere Manifestation sind zerebrovaskuläre ischämische Ereignisse. Bei den Patienten sind Autoantikörper gegen Phospholipide nachweisbar. Die zerebralen Ischämien werden dabei mit einer erhöhten Gerinnungs- und Thrombozytenaggregationsneigung und daraus resultierenden embolischen Ereignissen in Verbindung gebracht. Die Vermutung einer Vaskulitis konnte bisher nicht schlüssig nachgewiesen werden, obwohl bei mehreren APLAS-Patienten vaskulitisartige Veränderungen in der Angiographie gezeigt werden konnten. Daher wird eine nichtentzündliche Gefäßerkrankung mit Wandveränderungen der Intima und Media der Arterien als weitere Ausprägung der Erkrankung und Ursache für zerebrale Ischämien diskutiert (APLAS) (67, 90).

Migräne-Patienten zeigen im Vergleich zu Gesunden auch ein erhöhtes Vorkommen hyperintenser Läsionen in T2w, die Pathogenese ist dabei unklar. Vermutet werden pathophysiologische Vorgänge, die zu Minderperfusion oder Ischämie führen, vor allem durch eine erhöhte Neigung zur Thrombozytenaggregation und Entstehung von Mikroembolien (31, 46).

Tabelle 3: Differentialdiagnostische Erwägungen bei Patienten mit Verdacht auf MS oder Patienten mit pathologischen Veränderungen der weißen Substanz (29)

Differentialdiagnosen von MS-Läsionen in der MRT
Altersbedingte Veränderungen der weißen Substanz
Akute disseminierte Encephalomyelitis (ADEM)
M. Behçet
Bakterielle Infektionen (Syphilis, Lyme Borreliose)
CADASIL
Zervikale Spondylolyse oder Stenose
HIV-Infektion
HTLV-Virus I/II-Infektionen
Ischämische Optikus-Neuropathie
Leukodystrophien (z.B. Adrenoleukodystrophie, metachromatische Leukodystrophie)
Neoplasien (z.B. Lymphom, Gliom, Meningeom)
Migräne
Sarcoidose
Sjögren Syndrom
Makro- und Mikrovaskuläre ischämische Erkrankungen
Systemischer Lupus Erythematosus(SLE), Antiphospholipid Antikörpersysndrom (APLAS)
Vaskuläre Malformationen
Vaskulitiden
Vitamin-B12-Mangel

Bei CADASIL-Patienten führt eine genetische Mutation durch zunehmenden Abbau der glatten Muskulatur der Gefäßwand zu einer Veränderung der Gefäßarchitektur der Arterien und Arteriolen, die zu einem allmählichen Verlust der Autoregulationsfunktion der Hirnarterien führt (60). Die bekannten vaskulären Risikofaktoren Hypertonus, Diabetes mellitus u.a. sind aggravierende Faktoren.

Auch der normale Alterungsprozeß, der sich in hyperintensen zerebralen Läsionen niederschlagen kann, hat vorwiegend vaskuläre Ursachen, da es im fortschreitenden Alter zu einer Abnahme der glatten Muskelzellen der Arterien und Arteriolen kommt. Dies führt zu einer

Beeinträchtigung der zerebralen Autoregulation, plötzliche Blutdruckschwankungen können nicht mehr vollständig kompensiert werden (75).

1.3.1 Rolle der MRT des Zervikalmarks für die Differentialdiagnose

Bei MS und den differentialdiagnostisch relevanten Erkrankungen lassen sich oft Läsionen im Spinalmark nachweisen. Intramedulläre Läsionen bei MS betreffen meistens das Zervikalmark, etwas weniger häufig das Thorakalmark und selten das lumbale Mark. Die Spinalmarkläsionen bei MS weisen selten eine Ausdehnung über mehr als zwei Wirbelkörperhöhen auf. Üblicherweise ist dabei nicht der gesamte Durchmesser des Spinalmarks betroffen. Eine Schwellung des Marks kann vorkommen, ist aber eher selten. (18, 21, 59, 80). Bei systemischen Autoimmunerkrankungen mit Beteiligung des Nervensystems sind Beteiligungen des Spinalmarks extrem selten und werden zumeist nur als Kasuistiken publiziert. Neben der deutlich geringeren Inzidienz unterscheiden sie sich in der Mehrzahl der Fälle durch die unterschiedliche Präsentation der Läsionen. Seltener als bei MS sind multiple kleine Läsionen. Die Läsionen imponieren häufig durch den Befall eines großen Teils des Myelonquerschnitts, haben in der Regel eine größere Längenausdehnung, und das Myelon ist während der Akutphase ödematös verändert (4, 34, 40, 48, 50) . Mikrovaskuläre Erkrankungen zeigen, wie altersbedingte Parenchymveränderungen, praktisch keine spinalen Manifestationen (8).

Die neurologischen Krankheitsbilder der Patienten, die in die Vergleichsgruppe aufgenommen wurden, spiegeln einen großen Teil der möglichen Differentialdiagnosen wieder. Gemeinsames Unterscheidungsmerkmal dieser Erkrankungen zur MS liegt vor allem in der Pathophysiologie. Im Vordergrund steht jeweils eine Erkrankung bzw. Veränderung der parenchymalen Gefäße, die zu Verengungen und Verschlüssen kleiner Arterien und Arteriolen führt und darüber sekundär ischämisch bedingte Veränderungen des Hirnparenchyms hervorrufen (3, 19, 27, 45, 75). Dahingegen beruht die Schädigung der Hirnsubstanz bei der MS wahrscheinlich auf einer direkten Autoimmunreation gegen die Myelinscheiden der Neurone des ZNS. Sekundär kommt es in Herden der Demyelinisierung zu Axondegeneration und gliotischen Veränderungen.

1.4 Bedeutung der MRT für die Therapie der MS

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche neue, spezifischere Behandlungsstragegien zur Behandlung der MS entwickelt, die in Studien zeigen konnten, dass sie das Fortschreiten der Erkrankung bezüglich der Anzahl der akuten Schübe oder auch Zunahme der Zahl der Läsionen, die in der MRT nachgewiesen werden konnten, reduzierten. Die Entscheidung, einen Patienten mit spezifischen immunmodulatorischen Medikamenten wie Interferon-Beta-1a auf MS hin zu behandeln, setzt jedoch eine ausreichende Sicherheit der Diagnose voraus. Verbesserte MRT-Kriterien zur differentialdiagnostischen Unterscheidung zwischen MS und anderen Erkrankungen können dazu beitragen, früher eine definitive Diagnose zu stellen. Aktuelle multizentrische Studien, die den Effekt eines frühzeitigen spezifischen Therapiebeginns untersuchten, konnten einen positiven Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung belegen. Daher liegt in einer frühen sicheren Diagnose eine wesentliche Voraussetzung, um diese potentiell besseren Behandlungsstrategien erst zu ermöglichen (1, 16, 30).

1.5 Analyse zusätzlicher Kriterien und potentieller Lösungsansätze

Die bisherigen Erkenntnisse lassen eine Differentialdiagnose zwischen MS und anderen neurologischen Erkrankungen anhand der MRT durch Anzahl, Volumen, Ausmaß und Lokalisation der in T2w hyperintensen Läsionen in Spinalmark und Gehirn sowie auch durch die zugrunde liegende Pathophysiologie in unterschiedlichem Maße zu. Die etablierten MRT-Kriterien zur MS-Diagnose tragen bisher nur der Läsionsanzahl und dem Verteilungsmuster im Gehirn Rechnung. Die Pathologien des Spinalmarks und strukturellen Parenchymveränderungen des Gehirns, die aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologie der verschiedenen Erkrankungen zusätzlich die Spezifität der Differentialdiagnose verbessern könnten, kommen in diesen Kriterien bisher nicht vor. Bisher wurden die etablierten Kriterien auch nur an Patienten mit klinisch isolierten Symptomen und dem Verdacht auf MS geprüft.

Eine Erweiterung der MRT-Kriterien, die auch eine Erweiterung des Untersuchungsprotokolls mit sich bringt, muss aber, damit sie sich in der klinischen Routine etablieren kann, vom Umfang und Wirtschaftlichkeitsfaktor überschaubar sein und auch für die Patienten zumutbar bleiben. Zudem müssen die technischen Voraussetzungen in den radiologischen Instituten allgemein gegeben sein.

Die MRT des zervikalen Spinalmarks, die quantitative Bestimmung des Gesamtläsions-volumens des Gehirns und die quantitative Bestimmung des Magnetisierungstransfer-verhältnisses (MT-Verhältnis) sind drei potentiell zur Verbesserung der differential-

diagnostischen Sicherheit beitragende Kriterien, die auch die Voraussetzungen für eine breite klinische Anwendung besitzen. Diese Kriterien wurden in dieser Studie angewendet und werden im Folgenden erläutert.

MRT des Zervikalmarks: Auf die Bedeutung, die die Untersuchung des Spinalmarks bei der Diagnose MS haben kann, wurde schon in zahlreichen Studien hingewiesen. So könnten MRT-Untersuchungen des Halsmarks insbesondere bei Patienten mit Verdacht auf eine MS-Erkrankung, jedoch weitgehend unauffälligem oder atypischem Schädel-MRT, relevant sein (36, 59, 81). Zu Beginn dieser Erkrankung werden Läsionen des Halsmarks nur bei 30-40% der Patienten entdeckt. Bei fortschreitendem Krankheitsbild, primär progressiver MS, oder wenn klinische Symptome einer Rückenmarksbeteiligung auftreten, erhöht sich diese Zahl. Der Anteil von Patienten mit einer spinalen Beteiligung ist bei den anderen differentialdiagnostisch relevanten Erkrankungen deutlich niedriger (18, 21). Zudem trägt der Nachweis von Halsmarkläsionen dazu bei, „gesunde" Patienten von MS-Patienten bei der MRT-Untersuchung zu unterscheiden, da Rückenmarksläsionen bei Gesunden sehr selten sind und auch keinen Zusammenhang mit dem natürlichen Alterungsprozeß und dem Erscheinungsbild aufweisen.

Erfassung des zerebralen Läsionsvolumens der in T2-Wichtung hyperintensen Läsionen: Bisher wurde die quantitative Bestimmung des zerebralen Gesamtläsionsvolumens im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt, vor allem um einen quantitativen Marker für ein Fortschreiten der Erkrankung zu haben (28, 77). Da die Läsionsanzahl zusammen mit deren räumlicher Verteilung ein zentraler Aspekt der etablierten diagnostischen MRT-Kriterien für MS ist, ist möglicherweise auch das Läsionsvolumen ein Parameter, der die diagnostische Sicherheit und Spezifität erhöht.

Quantitative Bestimmung des Magnetisierungstransferverhältnisses (MT-Verhältnis): Magnetisierungstransfer ist ein Phänomen, das zur Charakterisierung von biologischem Gewebe genutzt werden kann. Das MR-Signal wird hauptsächlich durch die Magnetisierung von Protonen hervorgerufen. Diese liegen in zwei verschiedenen Kompartimenten vor: Freie und gebundene Protonen, letztere sind in Makromolekülen wie z.B. Myelin gebunden. Zwischen beiden Kompartimenten besteht ein Magnetisierungsaustausch/-transfer (MT). Durch einen selektiven Off-Resonance-Impuls kann die Fraktion der gebundenen Protonen selektiv abgesättigt werden, so dass das resultierende MR-Signal nur von den freien Protonen stammt. Die Anwendung des MT erlaubt daher die indirekte Darstellung der gebundenen

Protonenfraktion und verursacht im Bild einen Signalabfall. Der MT-Effekt kann quantifiziert werden, indem eine Sequenz zweimal nacheinander mit MT und ohne MT durchgeführt wird und aus diesen zwei Sequenzen das MT-Verhältnis berechnet wird. Die weiße Substanz des Gehirns weist eine sehr homogene Parenchymstruktur auf und besitzt in Form des Myelins einen hohen Anteil von Makromolekülen. Je höher der Anteil an Makromolekülen pro Volumeneinheit ist, umso höher ist der Wert des MT-Verhältnisses. Daher führt eine Demyelinisierung zu einem Abfall des Wertes des MT-Verhältnisses, da sich der Anteil an Makromolekülen verringert hat. So erhält man mit der Messung des Magnetisierungstransfers des Gehirns quantitative Werte, die pathologische Gewebsveränderungen bei MS, wie Demyelinisierung oder Verlust von Axonen, widerspiegeln (88). Durch Erstellung von Magnetisierungstransferverhältniswerten (MTR- oder auch MT-Verhältnis) des gesamten Gehirns, die sich auch als Histogramme darstellen lassen, erhält man umfassende Informationen über das Ausmaß des Gewebeschadens, der sowohl die im MRT sichtbaren makroskopisch Läsionen einschließt, als auch die mikroskopischen Veränderungen, die im MRT noch nicht sichtbar sind. So konnte gezeigt werden, dass sich die MTR-Histogramme von Patienten mit klinisch sicherer MS oder von Patienten mit Verdacht auf MS bei isolierten klinisch-neurologischen Symptomen aber unauffälliger kranieller MRT, signifikant von gesunden Kontroll-Patienten unterscheiden (87). In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Histogrammkurven der MTR von MS-Patienten signifikant von den Kurven der Patienten mit anderen autoimmun vermittelten ZNS-Erkrankungen oder mit zerebralen Ischämien unterscheiden – und das unabhängig von dem Vorhandensein MS-ähnlicher Läsionen im konventionellen MRT.

2. Zielsetzung / Fragestellungen

Diese retrospektive Studie soll deshalb untersuchen, wie gut die etablierten MRT-Kriterien geeignet sind, in der T2-gewichteten MR-Bildgebung zwischen MS und anderen differentialdiagnostisch relevanten Erkrankungen zu unterscheiden, und ob diese Unterscheidung spezifischer wird, wenn man die Bildgebung des Zervikalmarks und die quantitative Bestimmung des Magnetisierungstransferverhältnisses hinzuzieht. Auf dieser Basis soll geprüft werden, ob es überzeugende Gründe gibt, die den Einsatz der zuletzt genannten Techniken über die Forschung hinaus im klinischen Alltag rechtfertigen.

<u>Folgende Fragestellungen sollen im Einzelnen beantwortet werden:</u>

1. Wie gut sind Spezifität und diagnostische Sicherheit der etablierten MRT-Kriterien für die Differentialdiagnose in einem Patientenkollektiv von MS-Patienten und Patienten mit neurologischen Erkrankungen, die in Bildgebung oder Klinik einer MS ähneln können?

2. Welche Grenzwerte der zervikalen Läsionslast, des zerebralen Gesamtläsionsvolumens und des MT-Verhältnisses ermöglichen es am besten, zwischen MS und Nicht-MS zu unterscheiden?

3. Lässt sich durch die Hinzunahme der in Punkt 2 berechneten Grenzwerte für
   (a) die Bestimmung der Anzahl der Läsionen und ihrer Längenausdehnung in der MRT des Halsmarks und
   (b) die quantitative Erfassung des Gesamtläsionsolumens des Zerebrums und
   (c) die quantitative Bestimmung des MT-Verhältnisses des Hirnparenchyms,
   die Anzahl der durch die etablierten Kriterien nicht richtig diagnostizierten Patienten reduzieren?

3. Material und Methoden

3.1 Patientenpopulation

In die Studie wurden 145 Patienten eingeschlossen, die alle über einen Zeitraum von zwei Jahren in der Neurologischen oder Medizinischen Klinik des Ospedale San Raffaele in Mailand oder der Neurologischen Klinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München untersucht und beobachtet wurden. Alle Patienten hatten eine klinisch gesicherte Diagnose, die durch einen erfahrenen Neurologen gestellt wurde.

Einteilung der Gruppen:

Gemäß ihrer Diagnosen wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 (n=64): Patienten mit klinisch gesicherter MS, und

Gruppe 2 (n=81): Erkrankungen mit Beteiligung des ZNS, die in der MRT einer MS ähneln können.

Eine Kontrollgruppe von 20 gesunden Probanden war erforderlich, um einen „Normalwert“ des Magnetisierungstransferverhältnisses zu erhalten. Die Zusammensetzung der Gruppen wird im Folgenden genauer beschrieben.

Die erste Gruppe bestand aus 64 Patienten, die mindestens seit zwei Jahren an klinisch gesicherter MS litten, und setzte sich zudem aus zwei Untergruppen zusammen: zum einen aus Patienten mit schubförmig remittierender MS (SRMS) (n=39), die sich durch klar definierte Krankheitsschübe auszeichnet, die entweder von kompletten Remissionen oder von einer Erholung auf ein besseres Niveau unterbrochen werden und keinerlei Krankheitsprogression während dieser Remissionen aufweisen (51); zum anderen aus Patienten mit primär progredienter MS (PPMS) (n=25), deren Krankheitsbild geprägt ist durch ein stetes Fortschreiten der Erkrankung von Beginn an, wobei für diese Klassifikation gelegentliche Plateaus im Verlauf oder vorübergehende geringfügige Besserungen zulässig sind. Keiner dieser Patienten erhielt in den vorangegangenen drei Monaten vor der Kernspintomographie eine Corticosteroidtherapie oder litt an einem Krankheitsschub oder einer Progression. Zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung wurde ein neurologischer Untersuchungsbefund erhoben und ihr „expanded disability score“ (EDSS-score) (47) bestimmt.

Die zweite Gruppe umfasste 81 Patienten mit neurologischen Erkrankungen, die differentialdiagnostisch bei der MS-Diagnostik aufgrund ihrer klinischen Erscheinungsform relevant sind, oder in der Bildgebung dem Erscheinungsbild einer MS ähnlich sein können. Diese Patientengruppe setzte sich aus einem Spektrum von Patienten mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen zusammen (n=44). Patienten mit CADASIL (zerebral autosomal dominanter Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukencephalopathie) (n=22) und Patienten mit Migräne (n=15). Die Gruppe der Patienten mit Autoimmunerkrankungen bestand im einzelnen aus Patienten mit systemischem Lupus erythematosus (SLE) (n=24), Wegenerschen Granulomatose (WG) (n=9), Morbus Behçet (n=5) und Patienten mit primärem Antiphospholipid-Antikörper Syndrom (APLAS) (n=6). Alle Patienten mit Autoimmun-erkrankungen hatten eine definitive Diagnose gemäß etablierter und bereits publizierter Leitlinien. Ausschlusskriterien waren Drogen- oder Alkoholmissbrauch, vorangegangenes Schädelhirntrauma und zerebrale Erkrankungen, die nicht mit der Grunderkrankung in Zusammenhang standen. Bei den Patienten mit CADASIL wurde die Diagnose entweder mittels Haut- oder Muskelbiopsie durch Nachweis der pathogenen Mutation auf dem Notch3-Gen gestellt. Die Diagnose der Migränepatienten wurde von einem Neurologen gemäß der Kriterien des Kopfschmerz-Klassifizierungs-Komitees der internationalen Kopfschmerz-gesellschaft gestellt. Keiner der in die Studie eingeschlossenen Patienten litt an anderen Erkrankungen, die mit Veränderungen der weißen Substanz in Zusammenhang gebracht werden könnten.

Zwanzig gesunde freiwillige Probanden dienten als Kontrollgruppe, um einen Normalwert des Magnetisierungstransferverhältnisses zu bestimmen. Die Kontrollgruppe bestand aus 15 Frauen und 5 Männern mit einem Altersdurchschnitt von 33,8 Jahren (von 18 bis 50 Jahren; Standardabweichung 7,3 Jahre). Alle Probanden hatten bisher eine unauffällige neurologische Anamnese und zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung einen unauffälligen neurologischen Untersuchungsbefund. Die Zustimmung des lokalen Ethikkomitees lag zum Zeitpunkt der Studie vor. Von allen Patienten und Probanden wurde vor Studieneintritt ein schriftliches Einverständnis eingeholt.

3.2 MRT-Bildgebung

Die Bildgebung wurde während einer einzelnen Sitzung durchgeführt. Die MRT-Scans wurden mit einem 1,5 Tesla Kernspintomographen (Vision, Siemens, Erlangen Germany) erstellt. Die

Untersuchung des Kopfes erfolgte in einer Standard-Kopfspule, die Bildgebung für die Untersuchung des Halsmarks in einer Phased-Array-Spule für Halsuntersuchungen.
Alle Studienteilnehmer, ausgenommen die Patienten mit CADASIL, durchliefen das komplette, im Folgenden aufgelistete MRT-Protokoll. Die Magnetisierungstransfersequenzen des Gehirns wurden erst nach Abschluss der Untersuchungen der CADASIL-Patienten nachträglich dem Protokoll hinzugefügt und lagen daher bei Abschluss der Studie für diese Patientenuntergruppe nicht vor.

3.2.1 Konventionelle MR-Bildgebung (PD/T2)

Turbo-Doppel-Spinecho (TSE): T2- und Protonendichte-gewichtete Sequenz. PD/T2 :
Schichtdicke: 5 mm; Zwischenschichtabstand: 0%
Matrixgröße: 192 x 256
Field of View (FOV): 188 x 250 mm
Schichtanzahl: 24 axiale kontinuierlich aufeinander folgende Schichten
Echozeiten (TE): 16 (PD) und 98 ms (T2)
Repetitionszeit (TR): 3300 ms

Die Positionierung der axialen Schichten erfolgte entlang der Kommissurenlinie des Corpus callosums der AC-PC-Linie anhand publizierter Richtlinien zur Durchführung von MS-Studien.

3.2.2 Sequenzen für den Magnetisierungstransfer

MT-Sequenz – 2D-Gradientenecho (GE):
Schichtdicke: 5 mm; Zwischenschichtabstand: 0%
Matrixgröße: 192 x 256
Field of View (FOV): 188 x 250 mm
Schichtanzahl: 24 axiale kontinuierlich aufeinander folgende Schichten
Echozeit (TE): 32 ms
Repetitionszeit (TR): 640 ms
Flipwinkel: 20°
Die Positionierung erfolgte durch Übernahme der Positionswerte der PD/T2-gewichteten Sequenz, um exakt vergleichbare Schichtpositionen zu gewährleisten.

Diese Sequenz wird zweimal hintereinander durchgeführt, einmal ohne, das zweite Mal mit einem Magnetisierungstransfersättigungspuls, das heisst, mit einem Radiofrequenzpuls, der nicht der Resonanzfrequenz entspricht, 1,5 kHz unterhalb der Resonanzsequenz von Wasser liegt und eine Gaussche Hüllkurve von 7,68 ms bei einem Flipwinkel von 500° hat.

3.2.3 MRT-Sequenzen zur Beurteilung des Zervikalmarks

Fast-short-tau – Inversion Recovery (fast-STIR)
Schichtdicke: 3 mm; Zwischenschichtabstand: 0,3 mm
Matrixgröße: 264 mal 512
Field of View (FOV): 280 mal 280 mm
Schichtanzahl: 8 sagittale, alternierend akquirierte Schichten
Echozeit (TE): 60 ms
Repetitionszeit (TR): 2288 ms
Inversionszeit (TI): 110 ms

3.3 Auswertung

Die Auswertung der Magnetresonanzbilder erfolgte durch zwei neuroradiologisch erfahrene Untersucher (Giuseppe Iannucci, Markus Holtmannspötter) ohne Kenntnis von Identität, Diagnose und klinischen Merkmalen der Patienten. Sie bestimmten übereinstimmend die hyperintensen Läsionen auf den protonen-gewichteten (PD-) Schnittbildern, wobei stets die T2-gewichteten Bilder als Gegenkontrolle verwendet wurden, um die Sicherheit bei der Läsionsidentifikation zu erhöhen. Die Anzahl der T2-Läsionen wurde gezählt, und gemäß ihrer Lokalisation wurden sie als infratentoriell, periventrikulär, subkortikal oder alleinstehend, d.h. ohne Bezug zu den Ventrikeln oder dem Kortex und somit nicht eindeutig einer dieser Lokalisationen zuzuordnen, klassifiziert. Alle Kernspinuntersuchungen wurden von denselben Neuroradiologen auf Erfüllung der Barkhof-Kriterien überprüft, die folgende Bedingungen fordern:

a) 9 oder mehr hyperintense Läsionen auf den T2-gewichteten Bildern des Gehirns

b) mindestens 3 periventrikuläre Läsionen

c) mindestens 1 subkortikale Läsion

d) mindestens 1 infratentorielle Läsion

Das erste Kriterium wurde anstelle des Vorhandenseins einer Gadolinium-Kontrastmittel aufnehmenden Läsion gewählt. In dem ursprünglichen Vier-Parameter-Modell von Barkhof wird dies für den Fall, dass keine Kontrastmittel angehobenen Sequenzen durchgeführt wurden, als alternatives Kriterium angeboten.

Auf den ausgedruckten Filmen der PD-gewichteten MRT-Bilder wurden die Läsionen eingezeichnet, um daraus das Gesamtläsionsvolumen des Gehirns zu berechnen.

Die gleichen Neuroradiologen werteten auch die fast-STIR Sequenzen des Zervikalmarks, eine stark T2-gewichtete Sequenz mit Fettsättigungspuls, aus. Ebenfalls übereinstimmend wurden die Anzahl der hyperintensen Läsionen identifiziert und ihre Längenausdehnung anhand der Zahl der korrespondierenden Wirbelkörpersegmente bestimmt.

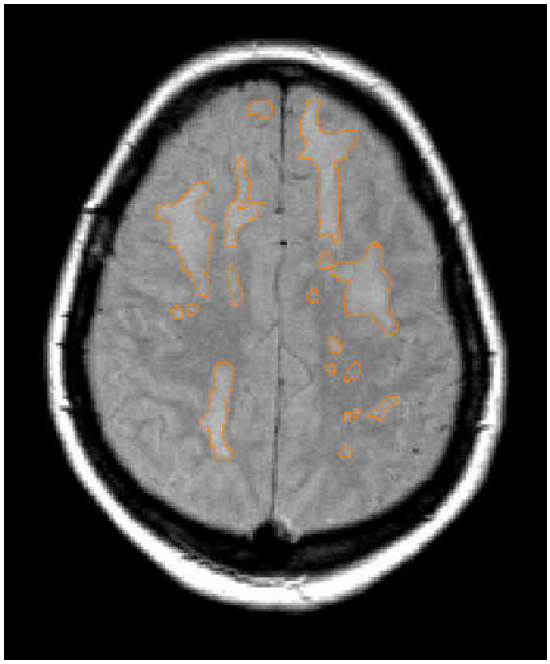
3.3.1 Nachverarbeitung

Die digitalen Daten der PD/T2-gewichteten Bilder und die GE-Sequenzen mit und ohne Magnetisierungstransferpuls der Schädeluntersuchung wurden auf eine SUN-Workstation (Sun-Blade-100; Sun Microsystems Inc; Santa Clara CA, USA) transferiert.

3.3.1.1 Bestimmung des Gesamtläsionsvolumens der PD/T2-gewichteten Sequenzen

Die identifizierten Läsionen wurden mit einer halbautomatischen, Grauwert-basierten Schwellenwertfunktion auf dem Nachverarbeitungsrechner segmentiert, wobei die markierten Filmausdrucke als Referenz dienten. Die segmentierten Läsionen des jeweiligen Probanden oder Patienten wurden als eigene Datei, die für jede Läsion die Anzahl der Volumenpixel und deren Größe in mm^3 enthielt, abgespeichert. Das Gesamtläsionsvolumen wurde dann auf dem Rechner anhand der Dateien für jeden einzelnen Patienten berechnet.

Abbildung 1: Beispielbild aus der Nachbearbeitung für die Berechnung des zerebralen Läsionsvolumens



Beispielbild einer PD-gewichteten MRT-Schicht aus einer Untersuchung eines CADASIL Patienten. Die hyperintensen Läsionen (orangefarbener Umriss) wurden mit einer halbautomatischen, Schwellenwert-basierten Software markiert und deren Voxel-informationen in einer separaten Datei zur späteren Volumenberechnung abgespeichert.

3.3.1.2 Berechnung der MT-Quotienten-Histogramme

Die zwei GE-Sequenzen mit und ohne Magnetisierungstransferpuls wurden miteinander koregistriert. Dabei erfolgte die Registrierung mittels einer automatisierten Technik, die auf Ähnlichkeitsmaßen der Bildpixel beruht. Im nächsten Schritt wurde ein Bild des Magnetisierungstransferquotienten folgendermaßen berechnet:

$$\text{MT-Quotient} = 1 - \frac{M_S}{M_0} \times 100$$

M_0 ist dabei die Intensität der jeweiligen Pixelsignale ohne den Magnetisierungstransfer-Puls.

M_S ist die Intensität desselben Pixelsignals nach Applikation des Magnetisierungstransfer-Pulses.

Danach wurden die berechneten MT-Quotienten-Bilder durch eine auf halbautomatischen Grauwerten basierte Schwellenwerttechnik von allen Bildinhalten, die nicht zum Gehirn gehörig sind, segmentiert. Abschließend wurden Histogramme der MT-Quotienten-Bilder in Abschnittseinheiten (bins) von 1% erstellt. Vor Analyse der Ergebnisse wurden von diesen Histogrammen alle Pixel mit MT-Quotienten unter 10% ausgeschlossen, um Partialvolumen-effekte durch Liquorflüssigkeit auszuschließen. Um die interindividuellen Unterschiede auszugleichen, wurde jedes Histogramm normalisiert, indem es durch die Gesamtzahl der in die

Histogrammerstellung eingegangenen Pixel dividiert wurde. Für jedes Histogramm wurde der durchschnittliche MT-Quotient des Gesamthirngewebes berechnet.

Abbildung 2: Schema der MT-Bild-Berechnung

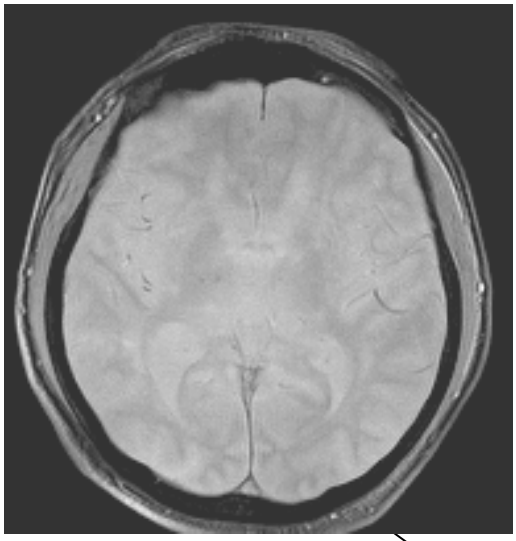


Bild des MT-Verhältnisses, das aus den beiden links abgebildeten Basisbildern nach oben beschriebener Methode und Formel erstellt wurde.

$$\text{MT- Quotient} = 1 - \frac{M_S}{M_0} \times 100$$

Bild der GE-Sequenz ohne Magnetisiserungsimpuls

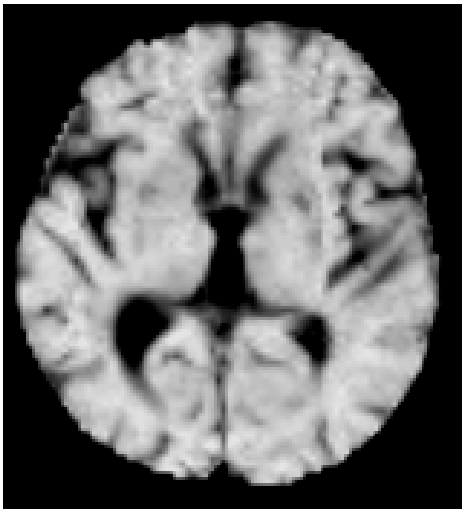
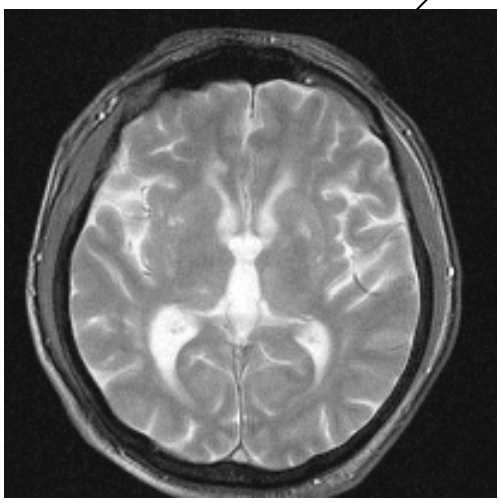


Bild der GE-Sequenz mit Magnetisierungsimpuls



3.4 Statistische Auswertung

3.4.1 Diagnostische Wertigkeit

Zur Bestimmung der diagnostischen Wertigkeit der Barkhof-Kriterien bezüglich der Klassifikation MS oder Nicht-MS wurden Vierfeldertafeln eingesetzt und folgende Werte berechnet:

- Sensitivität = (Richtig positiv / (Richtig positiv + Falsch negativ)) x 100%
- Spezifität = (Richtig negativ / (Richtig negativ + Falsch positiv)) x 100%
- Treffsicherheit = ((Richtig positiv + Richtig negativ) / Alle) x 100%
- positiver Vorhersagewert = (Richtig positiv / (Richtig positiv + Falsch positiv)) x 100%
- negativer Vorhersagewert = (Richtig negativ / (Richtig negativ + Falsch negativ)) x 100%

Unter „positiv" wird jeweils MS, unter „negativ" Nicht-MS verstanden. Allgemein ausgedrückt versteht man unter Sensitivität die Wahrscheinlichkeit, dass ein Erkrankter richtig diagnostiziert wird. Unter Spezifität versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass ein Nichterkrankter als gesund erkannt wird. Der positive Vorhersagewert (= +Vorhersage) beschreibt den Anteil der tatsächlich Erkrankten an den Personen, die mit der Methode als krank diagnostiziert wurden. Entsprechend ist der negative Vorhersagewert (= –Vorhersage) die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient bei negativer Diagnose tatsächlich gesund ist.

Da es sich um eine retrospektive Studie mit primär orientierendem Charakter handelt, wurde keine formale Berechnung zu Spezifität, Sensitivität und Vorhersagewert durchgeführt; die zusätzlichen Kriterien MT, Halsmarkläsionen und zerebrales Gesamtläsions-volumen wurden nur auf die bislang falsch klassifizierten Patienten angewandt.

3.4.2 Konfidenzintervall

Bei den oben beschriebenen Parametern wie Sensitivität, Spezifität usw. handelt es sich um Schätzwerte. Sie wurden aus einer Stichprobe berechnet, der tatsächliche Wert der Grundgesamtheit ist unbekannt. Man kann nun Konfidenzintervalle (Vertrauensbereiche) berechnen, um anzugeben, mit welcher Ungenauigkeit der Schätzwert behaftet ist (24). In dieser Studie wurde die übliche Konfidenzwahrscheinlichkeit von 95% gewählt, was

bedeutet, dass der wahre Wert der Grundgesamtheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% in dem berechneten Vertrauensintervall liegt.

3.4.3 Receiver Operating Characteristic (ROC-) Analyse

Die drei zusätzlich bestimmten Parameter Gesamtläsionsvolumen, Zahl der Halsmarkläsionen und MT-Quotient wurden einer ROC-Analyse unterzogen. Eine ”Receiver Operating Characteristic”-Kurve berechnet man, um die Aussagekraft verschiedener Untersuchungsmethoden abschätzen zu können (17, 23, 57, 58). ROC-Kurven bieten die Möglichkeit einer graphischen Darstellung der Abhängigkeit von Sensitivität und Spezifität. Für jedes mögliche Diagnosekriterium eines Tests, das zur Unterscheidung von krankhaften und normalen Befunden herangezogen werden kann, existiert ein Wertepaar (Sensitivität/ Spezifität). Das Durchlaufen der Diagnosekriterien von einem Extremwert (Sensitivität=100%, Spezifität=0%) zum anderen Extremwert (Sensitivität=0%, Spezifität=100%) führt zu charakteristischen Veränderungen von Sensitivität und Spezifität, die sich in einer ROC-Kurve zusammenfassen lassen. Um eine ROC-Kurve zu erstellen, wird die Sensitivität gegen 1 minus Spezifität aufgetragen. Am Scheitelpunkt der Kurve ist mit der höchsten Treffsicherheit der diagnostischen Aussagen zu rechnen. Zusätzlich wird für jeden diagnostischen Test die Fläche unter der Kurve berechnet (32, 33, 41). Sie ermöglicht einen Vergleich der diagnostischen Aussagekraft verschiedener Methoden.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse im Einzelnen

4.1.1 Demographische Patientendaten

In diese Studie wurden 64 MS-Patienten und 81 Patienten mit anderen Erkrankungen eingeschlossen, sowie 20 gesunde Probanden als Vergleichskollektiv verwendet. Die demographischen Daten der Patienten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Patientenpopulation, nach Patientengruppen aufgeschlüsselt

Gruppe	Anzahl (weiblich/männlich)	Alter in Jahren (SD)	Krankheitsdauer (Spannbreite)
MS	64 (36/28)	39,9 (11,6)	5,0 (2-22)
Nicht-MS	81 (60/21)	42,0 (12)	9,0 (1-30)
Gesunde Kontrollgruppe	20 (15/5)	34 (7)	-

Bei der MS-Patienten-Gruppe betrug der mittlere Wert für den klinischen EDSS–Score 2,0 mit einer Spannbreite von 0,0 bis 8,5. Aufgeschlüsselt nach den untersuchten MS-Erkrankungstypen schubförmig remittierende MS und primär progrediente MS verteilten sich die EDSS-Scores in 1,0 (0,0-4,0) für Patienten mit RRMS und 6,0 (3,0-8,5) für Patienten mit PPMS.

Bei 21 der Patienten mit Systemischen Autoimmunerkrankungen (SID) wurde eine klinische Beteiligung des Zentralen Nervensystems festgestellt.

Im Einzelnen: Aus der Untergruppe der Patienten mit NSLE hatten 4 eine zerebrale Ischämie (brain stroke), 5 litten unter epileptischen Krampfanfällen, und einer litt unter einem hirnorganischen Syndrom. Bei 3 der Patienten mit Wegenerscher Granulomatose hatten 3 bereits einmal eine zerebralen Ischämie, einer hatte epileptische Krampfanfälle und einer ein hirnorganisches Syndrom. Vorübergehende ischämische Attacken oder Amaurosis fugax war bei 6 APLAS Patienten vorgekommen. 2 der Patienten mit Morbus Behçet hatten bereits eine Meningoencephalitis.

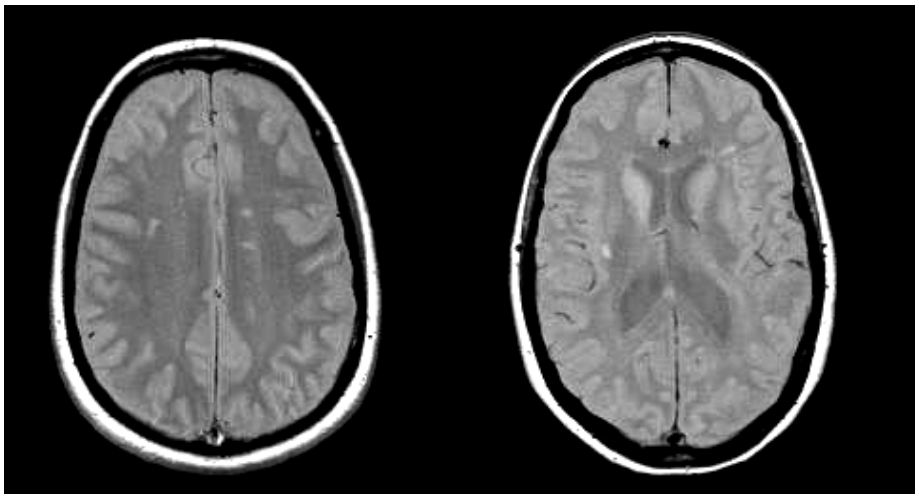
Tabelle 5: Patientenpopulation (demographische Ergebnisse) nach Art der Erkrankung

Diagnose	Anzahl (weiblich/männlich)	Alter in Jahren (SD)	Krankheitsdauer in Jahren (Spannbreite)
MS (alle)	**64 (36/28)**	**39,9 (11,6)**	**5,0 (2-22)**
Schubförmig remittierende MS	39 (22/17)	34,1 (8,1)	4,0 (2-19)
Primär chronisch progrediente MS	25 (14/11)	49,0 (10,4)	10,0 (3-22)
SID (alle)	**44 (33/11)**	**40,0 (10,3)**	**8,0 (1-30)**
SLE	15 (14/1)	36,2 (9,6)	8,0 (1-18)
NSLE	9 (7/2)	49,9 (9,3)	9,0 (5-15)
WG	9 (6/3)	39,3 (9,1)	6,0 (1-18)
BD	5 (1/4)	39,8 (14,1)	7,0 (3-16)
APLAS	6 (5/1)	40,5 (11,5)	9,0 (1-30)
CADASIL	22 (12/10)	50,0 (10,5)	8,0 (1-30)
Migräne	15 (13/2)	33,9 (10,2)	14,0 (1-35)
Gesunde Kontrollgruppe	**20 (15/5)**	**34 (18-50)**	**–**

Bei allen CADASIL-Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits eine klinische Manifestation ihrer Erkrankung vor – in Form von ischämischen Episoden, kognitiven Ausfällen, Stimmungsstörungen, Migräne mit Aura (9 von 20 CADASIL-Patienten) und zerebralen Krampfanfällen (1 von 20 Patienten).

Von 15 Migräne-Patienten war bei 11 Patienten die Migräne mit einer Aura assoziiert, der übrige neurologische Befund und die Anamnese waren unauffällig.

Abbildung 3: Beispielbilder einer PD-Sequenz eines MS-Patienten mit Darstellung subkortikaler und periventrikulärer Läsionen



Die Auswertung der kernspintomographischen Untersuchung von Kopf und Halsmark der Kontrollgruppe ergab keine pathologischen Auffälligkeiten. Der durchschnittliche MT-Quotient betrug 40 % bei einer Standardabweichung von 0,5%.

Bei allen MS-Patienten (100%) wurden hyperintense Läsionen in den T2-gewichteten Bildern des Gehirns nachgewiesen, bei der Gruppe mit Nicht-MS-Patienten war bei 50 von 81 (61,7%) Patienten die T2-gewichtete MRT des Gehirns pathologisch verändert. Im Einzelnen bei 5 Patienten mit systemischem Lupus erythematosus (SLE) ohne neurologische Symptomatik, 9 SLE-Patienten mit neurologischer Beteiligung, 5 Patienten mit Wegenerscher Granulomatose, einem Morbus Behcet Patienten, 3 Patienten mit APLAS, 22 CADASIL-Patienten und 5 Patienten mit Migräne.

4.1.2 Ergebnisse der T2w-Bildgebung des Cerebrums

Tabelle 6: Zerebrale Läsionen und deren Lokalisation bei 64 MS- und 81 Nicht-MS Patienten – angegeben als Mittelwert (Spannweite)

Diagnose	Zerebrale Läsionen	Infratentorielle Läsionen	Periventrikuläre Läsionen	Subkortikale Läsionen
MS (alle)	38 (4-218)	3 (0-27)	14,5 (3-43)	4 (0-98)
SRMS	30 (4-115)	2 (0-15)	13 (3-43)	2 (0-14)
PPMS	54 (7-218)	7 (0-27)	15 (3-37)	5 (0-98)
Nicht-MS (alle)	6 (0-113)	0 (0-18)	0 (0-15)	1 (0-79)
SLE	6,5 (0-55)	0 (0-2)	0 (0-15)	0.5 (0-27)
Wegenersche Granulomatose	1 (0-86)	0 (0-1)	0 (0-6)	0 (0-58)
M Behçet	0 (0-6)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-4)
APLAS	1,5 (0-7)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)
Migräne	0 (0-7)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-5)
CADASIL	80 (53-113)	8 (1-18)	5 (4-13)	44 (31-79)

Tabelle 7: Zerebrale Läsionen und zerebrales Läsionsvolumen bei 64 MS- und 81 Nicht-MS Patienten

Diagnose	Anzahl zerebraler Läsionen Mittelwert (Spannbreite)	Zerebrales Läsionsvolumen in ml (SD)
MS (alle)	38 (4-218)	19.3 (28.4)
SRMS	30 (4-115)	15.7 (26.3)
PPMS	54 (7-218)	20.9 (31,1)
Nicht-MS (alle)	6 (0-113)	21,5 (37,7)
SLE	6.5 (0-55)	2.3 (4,8)
Wegenersche Granulomatose	1 (0-86)	1.5 (3,9)
M Behçet	0 (0-6)	1.2 (2,7)
APLAS	1.5 (0-7)	0.2 (0,2)
Migräne	0 (0-7)	0.1 (0,1)
CADASIL	80 (53-113)	75,8 (33,5)

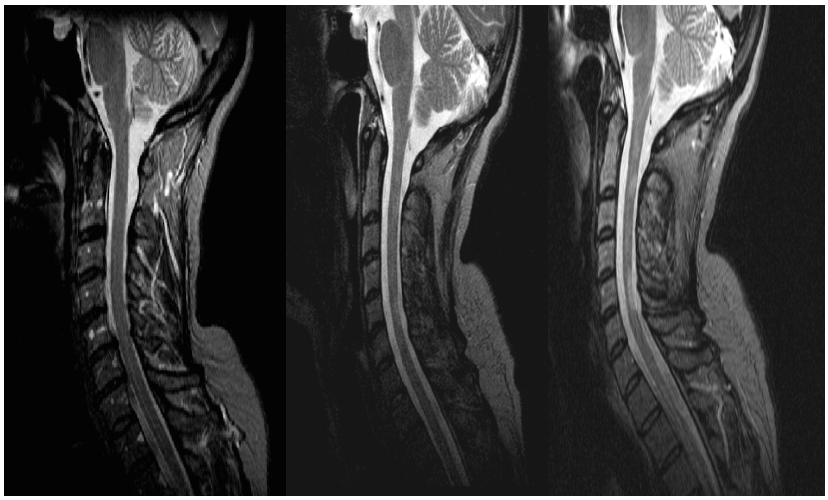
4.1.3 T2-Bildgebung des Zervikalmarks

Eine oder mehrere Läsionen des Zervikalmarks wurden bei 54 von 64 (84,4%) der MS-Patienten entdeckt. Auf die MS-Untergruppen bezogen hatten alle Patienten mit primär progredienter MS (PPMS) (25) nachweislich mindestens eine Halsmarkläsion, während dies nur auf 29 von 39 (74,4%) Patienten mit schubförmig verlaufender MS (SRMS) zutraf. Im Gegensatz dazu zeigte das Halsmark aller Nicht-MS Patienten einen Normalbefund.

Tabelle 8: Auswertung des Zervikalmarks nach Anzahl und Ausdehnung bei 64 MS- und 59 Nicht-MS-Patienten – angegeben als Mittelwert (Spannbreite)

Diagnose	Anzahl zerebraler Läsionen	Anzahl zervikaler Läsionen	Längenausdehnung der zervikalen Läsionen [Zahl korrespond. Wirbelkörper]
MS (alle)	38 (4-218)	2 (0-6)	4 (0-7)
SRMS	30 (4-115)	2 (0-5)	2 (0-7)
PPMS	54 (7-218)	3 (1-6)	4 (1-6)
nicht-MS (alle)	6 (0-113)	0 (0-0)	0 (0-0)

Abbildung 4: Drei Bilder mit STIR-Sequenzen als Beispiel



Links: Normalbefund

Mitte: MS-Patient mit einzelner Läsion, dorsal in Höhe des 5. Halswirbelkörpers

Rechts: MS-Patient mit multiplen Halsmarkläsionen

4.1.4 MT-Quotient

Ein Absinken des MT-Quotienten des Hirngewebes um mehr als eine Standardabweichung vom Mittelwert des MT-Quotienten der Kontrollgruppe konnte bei 33 von 64 (52,4%) MS-Patienten (20 SRMS und 13 PPMS) festgestellt werden. Die Gruppe mit Nicht-MS-Patienten wies nur einen Patienten mit SLE und neurologischer Beteiligung auf, dessen MT-Quotient um mehr als eine Standardabweichung von der Kontrollgruppe niedriger war. Die Ergebnisse im Einzelnen, auf die jeweiligen Patienten und Subgruppen bezogen, sind in Tabelle 9 angegeben.

Tabelle 9: Zerebrale Läsionen und Ergebnisse des MT-Verhältnisses bei 64 MS- und 59 Nicht-MS-Patienten

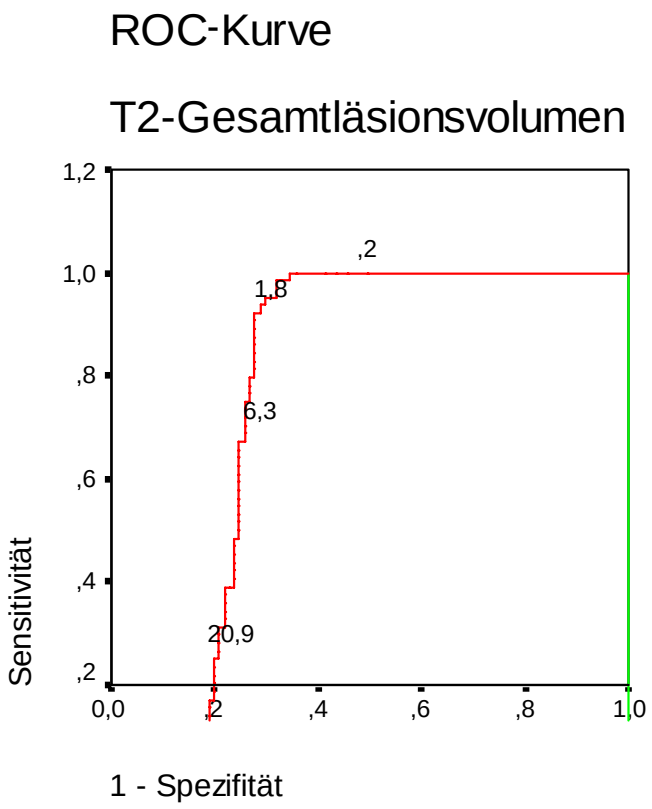
Diagnose	Anzahl zerebraler Läsionen Mittelwert (Spannbreite)	zerebrales MT-Verhältnis in % (SD)
MS (alle)	38 (4-218)	39,5 (1,2)
SRMS	30 (4-115)	39,6 (1,4)
PPMS	54 (7-218)	39,3 (0,8)
Nicht-MS (alle)	6 (0-113)	41,3 (0,7)
SLE	6,5 (0-55)	41,3 (0,8)
Wegenersche Granulomatose	1 (0-86)	41,6 (0,5)
M Behçet	0 (0-6)	41,6 (1,1)
APLAS	1.5 (0-7)	41,1 (0,3)
Migräne	0 (0-7)	41,1 (0,5)
CADASIL	80 (53-113)	–

4.1.5 ROC-Analyse

Die Auswertung der ROC-Analyse für die drei zusätzlichen Parameter zerebrales T2-Gesamtläsionsvolumen, Anzahl der Halsmarkläsionen und MT-Quotient ergab folgende Grenzwerte zur diagnostischen Entscheidung für MS:

a) ein Gesamtläsionsvolumen des Gehirns über 1,82 cm^3

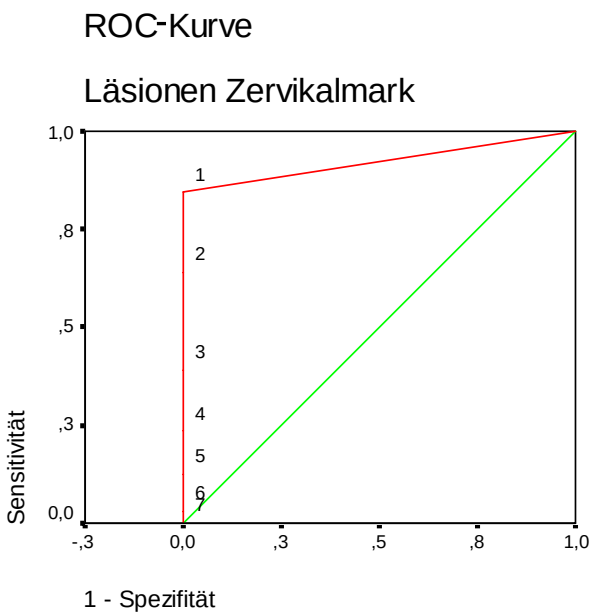
Diagramm 1



Durch Anwendung dieses Parameters wurden noch 33 (22,8%) Patienten diagnostisch falsch klassifiziert: 5 Patienten mit MS und 27 Nicht-MS-Patienten

b) eine oder mehrere Halsmarkläsionen

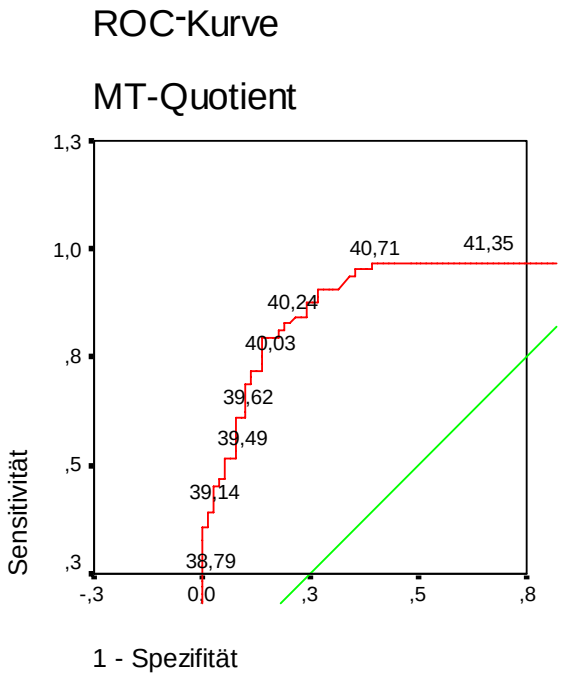
Diagramm 2



Durch Anwendung dieses Parameters wurden nur noch 10 (6,9%) Patienten falsch klassifiziert: 10 Patienten mit MS und keiner der Nicht-MS-Patienten

c) ein MT-Quotient kleiner als 40,2%

Diagramm 3



Durch Anwendung dieses Parameters wurden noch 16 (11,0%) Patienten falsch klassifiziert: 12 Patienten mit MS und 4 Nicht-MS-Patienten.

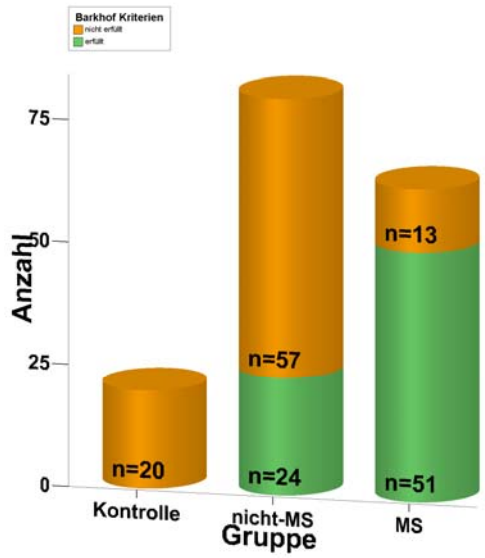
4.1.6 Evaluation der Barkhof-Kriterien

Barkhofs Kriterien konnten 108 von 145 (74,8%) Patienten richtig klassifizieren, davon 51 (79,7%) MS-Patienten und 57 (70,4%) Nicht-MS Patienten, wodurch eine Sensitivität von 79,7% und eine Spezifität von 70,4% erreicht werden konnte. Die „falsch negativ“ klassifizierten Patienten waren 10 Patienten mit RRMS und 3 Patienten mit PPMS. 2 Patienten mit SLE mit neurologischer Beteiligung und 22 Patienten mit CADASIL erfüllten ebenfalls die Barkhof-Kriterien und wurden daher als „falsch positiv“ klassifiziert.

Tabelle 10: Diagnostische Wertigkeit der Barkhof-Kriterien im untersuchten Patientenkollektiv

Barkhof-Kriterien	Diagnostische Wertigkeit
Sensitivität	79,69
Spezifität	70,37
Treffsicherheit	65,45
positiver Vorhersagewert	68,00
negativer Vorhersagewert	81,43

Diagramm 4: Erfüllung der Barkhof-Kriterien bezogen auf das untersuchte Kollektiv

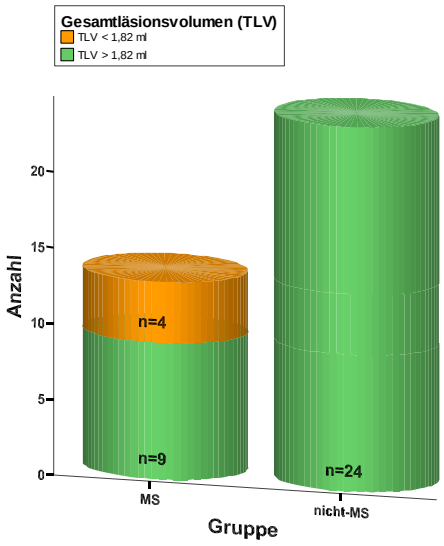


4.1.7 Evaluation der zusätzlichen Kriterien

Da es sich um eine retrospektive Studie mit primär orientierendem Charakter handelt, wurde keine formale Berechnung zu Spezifität, Sensitivität und Vorhersagewert durchgeführt. Die zusätzlichen Kriterien wurden nur auf die bislang falsch klassifizierten Patienten angewandt.

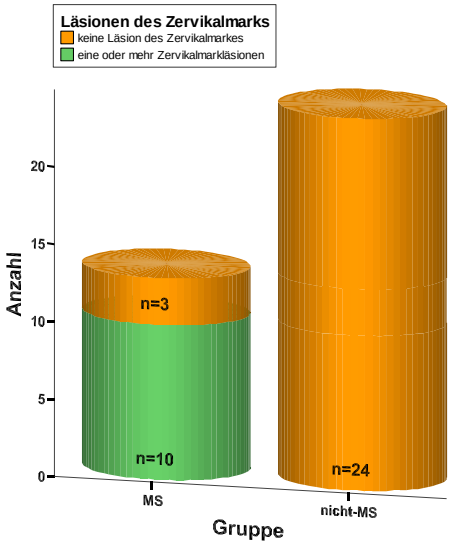
Die Hinzunahme des Kriteriums, dass das Gesamtläsionsvolumen des Gehirns größer als der berechnete Grenzwert sein muss, ermöglichte die korrekte Klassifizierung als MS-Patienten von 9 der nach Barkhof-Kriterien „falsch negativ“ klassifizierten MS-Patienten (7 SRMS und 2 PPMS). Da die 24 „falsch positiven“ Nicht-MS-Patienten ebenfalls ein hohes Läsionsvolumen hatten, verblieben sie auch mit Hilfe dieses zusätzlichen Kriteriums „falsch positiv“ klassifiziert.

Diagramm 5: Differenzierung der falsch klassifizierten Patienten durch das Gesamtläsionsvolumen (grün = als MS klassifiziert)



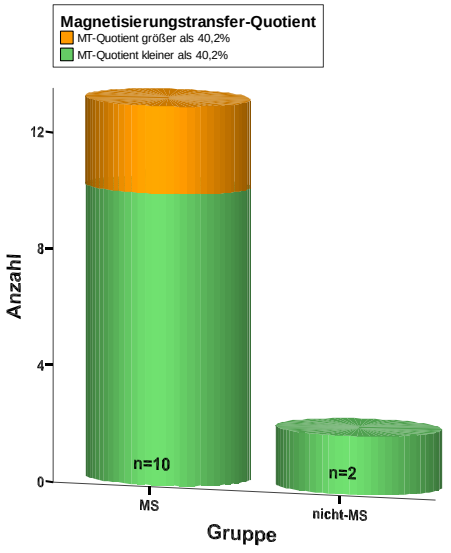
Die Zuhilfenahme des Kriteriums von einer oder mehreren Halsmarkläsionen erlaubte die richtige Klassifizierung von 10 der „falsch negativ“ eingestuften MS Patienten (7 SRMS und 3 PPMS). Alle Nicht-MS-Patienten wurden aufgrund des Fehlens einer Halsmarkläsion nun als „richtig negativ“ klassifiziert.

Diagramm 6: Differenzierung der falsch klassifizierten Patienten durch den Nachweis einer zervikalen Läsion (grün = als MS klassifiziert)



Abschließend ermöglichte die Verwendung des Grenzwerts „MT-Quotient kleiner 40,2%“ die richtige diagnostische Einteilung von 10 der „falsch negativ“ beurteilten MS-Patienten (8 SRMS und 2 PPMS), wohingegen beide vorher falsch klassifizierten SLE Patienten einen niedrigeren MT-Quotienten als den Grenzwert hatten und somit „falsch positiv“ verblieben. (Für die CADASIL-Patienten lag kein MT-Quotient vor)

Diagramm 7: Differenzierung der falsch klassifizierten Patienten durch den MT-Quotienten (grün = als MS klassifiziert)



4.2 Gesamtergebnis

Zwei von drei SRMS-Patienten mit negativen Barkhof-Kriterien und ohne Halsmarkläsion konnten auf Basis ihres MT-Quotienten richtig klassifiziert werden. Insgesamt konnte nur einer der Patienten, ein Patient mit SRMS, nicht durch Verwendung der zur Verfügung stehenden Kriterien (Barkhof-Kriterien, Gesamtläsionsvolumen, Vorhandensein von Halsmarkläsionen oder erniedrigtem MT-Quotienten) richtig als MS oder Nicht-MS Patient klassifiziert werden.

5. Diskussion vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstands

Obwohl die konventionelle T2-gewichtete MRT-Untersuchung eine hohe Sensitivität bei der Entdeckung von MS-Läsionen im Gehirn aufweist, ist der diagnostische Nutzen aufgrund der geringen Spezifität eingeschränkt: selbst vollkommen unterschiedliche neurologische Erkrankungen weisen in der MRT-Bildgebung mitunter sehr ähnliche Signalmuster auf (14, 20, 37, 83, 86). Daher war die Entwicklung der auf Bildgebung basierten Klassifizierung der MS so schwierig.

Es wurde eine Klassifikation – beruhend auf vier Parametern – von Barkof et al. (6) entwickelt. Dennoch bleibt der Anteil der MS-Patienten, die anhand dieser MRT-Kriterien eine falsche Diagnose erhalten, mit bis zu 20% relativ hoch.

Unsere Studie konnte aufzeigen, dass in einem großen Kollektiv von Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen der weißen Substanz des ZNS bei Anwendung von etablierten auf Bildgebung basierenden Kriterien mit einer Spezifität von ca. 75% die Diagnose MS gestellt werden kann. Die Zahl der falsch negativ klassifizierten Fälle ist niedriger als die Zahl der falsch positiven Fälle, weil ca. 20% der MS-Patienten, bei denen die MR-Bildgebung durchgeführt wurde, die angewandten Barkhof-Kriterien nicht erfüllt haben; hingegen erfüllen ca. 30% der Patienten mit einer anderen Erkrankung der weißen Substanz als MS die Barkof-Kriterien. Alle Patienten, die falsch als MS-krank klassifiziert wurden, gehörten entweder in die CADASIL-Gruppe (100% falsch klassifiziert) oder die NSLE -Gruppe (22,2% falsch klassifiziert). Sowohl die CADASIL-Gruppe als auch die Gruppe der NSLE-Patienten hat innerhalb der Nicht-MS Patienten das höchste zerebrale Läsionsvolumen und die höchste Anzahl an zerebralen Läsionen. Die Wahrscheinlichkeit, dass Kriterien, die auf Anzahl und Verteilungsmuster der Läsionen im Zerebrum beruhen, erfüllt werden, steigt bei einem höheren

zerebralen Läsionsvolumen. Das Verteilungsmuster der Läsionen als Kriterium geht dabei verloren, da das Bild bei einem hohen Läsionsvolumen eher einer unspezifischen globalen Verteilung entspricht. Die Spezifität der etablierten MRT-Kriterien für MS wird, angewandt auf differentialdiagnostisch relevante Erkrankungen mit einem hohen zerebralen Läsionsvolumen, schwächer. Um die Sicherheit der etablierten Kriterien zu verbessern, ist daher eine Erweiterung durch zusätzliche Kriterien notwendig, die nicht nur der Verteilung und der Anzahl der Läsionen Rechnung tragen.

In dieser Studie wurden die drei unten diskutierten zusätzlichen Kriterien zur exakteren Differenzierung der MS untersucht:

1. Zerebrales Gesamtläsionsvolumen,
2. MRT Untersuchung des Halsmarks und
3. der Magnetisierungstransferquotient (MT-Verhältnis) des Gehirns.

Ad 1: Die Läsionsanzahl bildet in Zusammenschau mit der räumlichen Läsionsverteilung die Basis der etablierten diagnostischen MRT-Kriterien für MS. Berücksichtigt man zusätzlich auch das Läsionsvolumen, so erhöht sich die diagnostische Sicherheit und Spezifität. Zudem ist die Erfassung des Läsionsvolumens ein bewährter Parameter bei Verlaufs- und Therapiestudien im Rahmen von MS-Erkrankungen (12, 77)

Ad 2: Der Nutzen einer Halsmarkuntersuchung wurde bereits in anderen Studien bei Patienten mit Verdacht auf eine MS-Erkrankung gezeigt (36, 59, 81). Der Anteil von Patienten mit einer spinalen Beteiligung ist bei den anderen differentialdiagnostisch relevanten Erkrankungen deutlich niedriger (18, 21). Halsmarkläsionen weisen keinen Zusammenhang mit dem natürlichen Alterungsprozeß auf (8).

Ad 3: MTR-Histogramme von Patienten mit klinisch sicherer MS oder von Patienten mit Verdacht auf MS bei isolierten klinisch-neurologischen Symptomen, aber unauffälliger kranieller MRT unterscheiden sich signifikant von gesunden Kontrollpersonen (87). Die Histogrammkurven der MTR von MS-Patienten unterscheiden sich signifikant von Histogrammkurven der Patienten mit anderen autoimmun vermittelten ZNS-Erkrankungen oder mit zerebralen Ischämien (76).

Das Gesamtvolumen hyperintenser Läsionen in T2-gewichteten Sequenzen spiegelt das Ausmaß des „MS-Befalls“ des Gehirns wieder. Die quantitative Bestimmung dieses Läsionsvolumens erfolgt häufig in klinischen Studien zur Bestimmung der „natural history“ und

in Therapiestudien, um die Entwicklung bzw. das Fortschreiten der Erkrankung zu beobachten. Es ist zu beachten, dass die verschiedenen klinischen Phänotypen der MS unterschiedliche Krankheitsdauern sowie ein unterschiedliches Läsionsvolumen haben. (38, 44, 53). So haben Patienten mit PPMS ein niedrigeres T2-Läsionsvolumen als Patienten mit SRMS oder SPMS. Außerdem zeigt der Parameter Läsionsvolumen allenfalls eine mäßige Korrelation mit dem Grad der neurologischen Beeinträchtigung der Patienten.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine quantitative Bestimmung des zerebralen Läsionsvolumens bei der Differentialdiagnose von MS gegenüber anderen neurologischen Erkrankungen mit Befall der weißen Substanz des Gehirns nur wenig hilfreich ist. Sämtliche Fälle, die aufgrund der Läsionsanzahl und deren anatomischer Verteilung als „falsch positiv“ gemäß der MRT-Kriterien für MS eingestuft worden sind, wurden nach Hinzunahme des Gesamtläsionsvolumens als zusätzliches Kriterium letztlich immer noch falsch positiv als MS klassifiziert. Dies zeigt deutlich, dass die pathologische Spezifität quantitativer Daten aus T2-gewichteten MR-Sequenzen gering ist, und dass sie zur Verlaufbeobachtung individueller Patienten nur zurückhaltend eingesetzt werden sollten. Dennoch hat das Gesamtläsionsvolumen möglicherweise einen guten Vorhersagewert bezüglich der Krankheitsentwicklung bei Patienten, bei denen eine MS vermutet wird (63).

In unserem Patientenkollektiv hatte die überwiegende Mehrheit (84%) der MS-Patienten eine oder mehrere hyperintense Läsionen in den T2-gewichteten Sequenzen des Halsmarks. Diese Ergebnisse waren unabhängig von der Tatsache, ob es sich um eine vorausgegangene oder immer noch aktive transverse Myelitis handelte. Hingegen hatte keiner der Patienten mit Autoimmunerkrankung, CADASIL oder Migräne Läsionen des Halsmarks. Daher ergab die ROC-Analyse den besten Grenzwert zur Unterscheidung von MS und Nicht-MS, wenn nur eine einzige Halsmarkläsion vorhanden war. Für eine prospektive Studie ist daher zu fordern, dass immer eine Halsmark-MRT zusätzlich durchgeführt wird.

Wurde das Vorliegen oder Fehlen einer Halsmarkläsion als dichotomes Kriterium zur Differenzierung zwischen MS und den anderen Erkrankungen auf die Patienten dieser Studie angewendet, konnten der größte Anteil der Patienten aus der MS-Gruppe (77%) sowie alle CADASIL Patienten (100%) und Patienten mit NSLE (100%), die zuvor aufgrund des Verteilungsmusters ihrer Läsionen in den T2-gewichteten MRT-Bildern des Gehirns falsch gewertet wurden, nun berichtigt werden.

In der Patientengruppe mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen, die sich alle in einer klinisch stabilen Phase befanden, kamen keine Halsmarkläsionen zur Darstellung. Dies spiegelt sich in anderen Studien wieder, in denen nur von vorübergehenden symptomatischen Veränderungen des Rückenmarks bei Patienten mit Morbus Behçet und systemischem Lupus erythematosus berichtet wird (11, 54, 68, 78). Bei CADASIL-Patienten kommen Zeichen der Myelopathie nur sehr selten vor, und so konnte auch hier keine Halsmarkbeteiligung in der MRT gefunden werden (73). Das Fehlen von Halsmarkläsionen bei Migräne-Patienten, unabhängig vom Vorliegen einer fokalen neurologischen Symptomatik oder von Läsionen in den T2-gewichteten MRT-Bildern des Gehirns, unterstützt die Annahme, dass Läsionen in der MRT des Gehirns bei Migräne-Patienten zufällige, altersbedingte oder ischämische Ursachen haben.

Die Ergebnisse dieser Studie heben die Bedeutung der Halsmark-MRT als diagnostisches Instrument zur Differentialdiagnose zwischen MS und anderen Erkrankungen bei nicht richtungsweisendem MRT des Zerebrums hervor. Die Verwendung der T2-gewichteten Fast-STIR-Sequenz, die nach anderen Studien (74) die höchste Sensitivität bei der Darstellung von MS-Läsionen des Halsmarks hat, trägt möglicherweise dazu bei, den Wert der Halsmark-MRT zu erhöhen, wenn es um eine solche Differentialdiagnose geht.

Die Befunde aus MRT-Untersuchungen des Halses wurden kürzlich in die speziellen Kriterien zur Diagnose der PPMS mit aufgenommen, wobei das Vorkommen von zwei Halsmarkläsionen allein, oder einer Halsmarkläsion in Verbindung mit mindestens vier zerebralen Läsionen schon für eine definitive Diagnose PPMS als ausreichend betrachtet wird, wenn der Nachweis einer intrathekalen IgG-Produktion erbracht wurde (85). Die Wertigkeit dieser Kriterien zur Diagnose von PPMS wird durch die Ergebnisse dieser Studie bestätigt. Ohne MRT des Halsmarks wurden aufgrund des bei PPMS im Vergleich zu anderen MS-Phänotypen geringeren zerebralen Läsionsvolumens (44) die etablierten MRT-Kriterien bei drei von 25 PPMS-Patienten (8,3%) nicht erfüllt. Nach Ergänzung der Kriterien durch das Vorliegen einer Halsmarkläsion konnten alle PPMS Patienten dieser Studie richtig klassifiziert werden.

Bei der Beurteilung von MT-Quotienten muss beachtet werden, dass sie keine Absolut-, sondern nur Verhältniswerte darstellen und die Ergebnisse stark vom Sequenztyp, den gewählten Parametern und dem verwendeten MR-Scanner abhängen (82). Dadurch ist die Verwendung eines ausreichend großen Kontrollkollektivs, das am gleichen Scanner im selben Zeitintervall untersucht wurde, Bedingung für die Interpretation der MT-Quotienten.

Lediglich drei von 39 Patienten (13%) mit RRMS blieben nach Beurteilung der MRT von Hals und Kopf immer noch falsch klassifiziert. Zwei von diesen konnten anhand ihres durchschnittlichen MT-Quotienten korrekt als MS-Patienten identifiziert werden.

Insgesamt hatten mehr als 50% der Patienten aus der MS-Gruppe einen MT-Quotienten unter 40,0% und lagen damit unter dem mittleren Wert des MT-Quotienten der Kontrollgruppe; dies traf nur auf einen Nicht-MS Patienten mit SLE und ausgeprägten neurologischen Symptomen zu. Andere Studien haben bereits gezeigt, dass sich die quantitativen Werte der MT-Bildgebung von MS-Patienten von denen anderer Krankheitsbilder unterscheiden. Dies wurde bereits am Beispiel subkortikaler vaskulärer Demenzen (84), ischämischer Läsionen (70), systemischer Autoimmunerkrankungen (76) und Migräne (72) gut belegt. Einschränkend für die Verwendung des MT-Quotienten in dieser Studie ist, dass die Verwendung des MT-Quotienten bisher nicht für die Beurteilung des klinischen Einzelfalls evaluiert worden ist. Zudem lagen keine MT-Untersuchungen der CADASIL Patienten vor, die unter den Nicht-MS Patienten das höchste T2-Läsionsvolumen hatten. Da in dieser Studie die Verwendung des Magnetisierungstransfers zu einer Verringerung der falsch diagnostizierten Fälle geführt hat, sollten zukünftige Studien mit Berechnungen des Magnetisierungstransfers durchgeführt werden.

Durch die zusätzliche Anwendung von MRT-Kriterien, die entweder aus der MRT des Halsmarks oder dem MT-Quotienten des kraniellen MRT bestimmt wurden, wurde nur ein Patient aus beiden Patientenkollektiven nicht richtig klassifiziert.

Ein MRT-Protokoll bei Verdacht auf MS oder eine der differentialdiagnostisch relevanten Erkrankungen sollte daher durch eine MT-Sequenz und eine T2-Bildgebung des Zervikalmarks ergänzt werden. Da auf die Gabe von Kontrastmittel verzichtet werden kann, ist die Kosteneffektivität gewährleistet und kein wesentlicher Mehraufwand erforderlich.

Die MRT-Untersuchung des Halsmarks hat sich als wichtiges differentialdiagnostisches Werkzeug erwiesen und ermöglicht eine bessere und möglicherweise frühzeitigere Unterscheidung zwischen MS und anderen Erkrankungen. Möglicherweise kann in Zukunft früher als bisher eine spezifische krankheitsmodulierende Therapie eingesetzt werden.

6. Zusammenfassung

Die Diagnose der Multiplen Sklerose (MS) ist eine klinische Diagnose (65), die jedoch mit einer Zahl von paraklinischen Methoden erhärtet wird. Mit Einführung der MRT in die klinische bildgebende Diagnostik hat die MRT sehr schnell eine Schlüsselposition innerhalb der diagnostischen paraklinischen Methoden bei Patienten mit Verdacht auf MS erreicht. Die MRT ist die sensitivste Methode, pathologische Veränderungen in der weißen Substanz des Gehirns mit einer hohen örtlichen Auflösung darzustellen. Allerdings trifft dies auch auf ein breites Spektrum neurologischer Erkrankungen und Syndrome zu, weitgehend unabhängig von der zugrunde liegenden Pathologie; daher ist die hohe Sensitivität mit einer geringen Spezifität verbunden.

Es wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, möglichst verlässliche Kriterien für die MRT-Diagnostik für MS aufzustellen. (5, 25, 62) Die aktuell anerkannten MRT-Kriterien nach Barkhof et al. (5) wurden anhand eines präselektionierten Patientenkollektivs erstellt, bei welchem die Verdachtsdiagnose MS gestellt wurde. Auf der Grundlage der MRT-Untersuchungen wurden dann die Kriterien bestimmt, die am besten geeignet waren, eine Voraussage über die Entwicklung von möglicher MS zu klinisch sicherer MS zu treffen. Barkhof konnte mit diesen Kriterien eine Spezifität von 78%, eine Treffgenauigkeit von 80% und einen positiven Vorhersagewert von 75% erreichen (5).

In dieser Studie wurde untersucht, wie verlässlich diese Kriterien bei der Differentialdiagnose in einem weniger selektierten Patientengut mit verschieden neurologischen Krankheitsbildern sind, die jedoch im MRT einer MS ähnlich sein können. So wurden Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit der Barkhof-Kriterien in unserem Patientenkollektiv untersucht.

Das zweite Ziel dieser Studie war, zusätzliche MRT-Kriterien ergänzend auf das gleiche Kollektiv anzuwenden, und zu überprüfen, ob sich dadurch die Zahl der nach den Barkhof-Kriterien diagnostisch falsch klassifizierten Patienten vermindern und damit die differentialdiagnostische Sicherheit verbessern lässt. Die zusätzlichen Kriterien bestanden aus dem Magnetisierungstransferverhältnis des Zerebrums, des gemessenen Gesamtläsions-volumens T2-hyperintenser zerebraler Läsionen und dem Nachweis von T2 hyperintensen Läsionen in der MRT des Zervikalmarks im Hinblick auf deren Anzahl und Ausdehnung.

Zwei Patientengruppen und eine Kontrollgruppe gesunder Probanden wurden in die Studie eingeschlossen. Die Kontrollgruppe war erforderlich, um einen Normalwert für die Beurteilung des Magnetisierungstransferverhältnisses zu erstellen. Die Analyse der Patientengruppen erfolgte retrospektiv. Die erste Gruppe setzte sich aus 64 Patienten zusammen, die an MS erkrankt waren. Die zweite Gruppe bestand aus 81 Patienten mit anderen Erkrankungen, die wie bei der MS ebenfalls zu Veränderungen der weißen Substanz des zentralen Nervensystems führen können. Die Gruppe untergliederte sich in Patienten mit systemischen Immunerkrankungen (SID; n=44), mit zerebral autosomal dominanter Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukoencephalopathie (CADASIL; n=22) und Patienten mit Migräne (n=15). Die Kontrollgruppe bestand aus 20 gesunden Probanden. Von allen Patienten lagen eine kranielle MRT mit PD/T2-gewichteten Doppelechosequenzen und eine MRT des Halsmarks mit einer fast-STIR Sequenz vor. Die Magnetisierungstransfersequenzen des Gehirns wurden erst nach Abschluss der Untersuchungen der CADASIL-Patienten nachträglich dem Protokoll hinzugefügt und lagen daher bei Abschluss der Studie für diese Patientenuntergruppe nicht vor. Die Anzahl und Lokalisation der hyperintensen Läsionen in den T2-gewichteten Sequenzen des Gehirns und die Anzahl und Ausdehnung der Zervikalmarkläsionen wurden erfaßt. Die Sequenzen der kraniellen MRT wurden nachverarbeitet, um das komplette Läsionsvolumen des Zerebrums (TLV-total lesion volume) quantitativ zu erfassen, und um Histogramme des Magnetisationstransferverhältnisses (MTR – magnetisation transfer ratio) zu erstellen. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie wurden die zusätzlichen Kriterien nur auf die nach den Barkhof-Kriterien falsch diagnostizierten Patienten angewandt, es wurde daher auch keine Analyse bezüglich Spezifität und Treffsicherheit durchgeführt.

Pathologische Veränderungen in den T2-gewichteten MRT-Schichten des Hirns fanden sich bei allen MS-Patienten und bei 61,7% der Patienten mit anderen Erkrankungen. Hyperintense Läsionen des Zervikalmarks wurden nur bei MS-Patienten gefunden (84,4%). Kein Patient der zweiten Gruppe (0%) wies pathologische Veränderungen im Halsmark auf. Die statistische Auswertung der zusätzlichen potentiellen Kriterien definierte die Grenzwerte, die am besten geeignet sind, um MS von anderen Erkrankungen zu unterscheiden:

1. ein Gesamtläsionsvolumen über 1,83 ml
2. ein Magnetisierungstransferverhältnis des Gehirns kleiner als 40,2% und
3. der Nachweis von Halsmark-Läsionen.

Anhand der anerkannten Barkhof-Kriterien wurden 108 von 145 Patienten richtig klassifiziert, diese zeigten somit eine Treffgenauigkeit von 74,5 %. Eine “falsch-negative“ Diagnose fand

sich bei 13 Patienten. 2 Patienten mit systemischen Lupus Erythematodes mit neurologischer Symptomatik (NSLE) und 22 Patienten mit CADASIL wurden „falsch-positiv“ klassifiziert“.

Wurden die Barkhof-Kriterien um das TLV mit einem Grenzwert größer als 1,83 ml ergänzt, konnten 9 „falsch-negative“ Patienten noch korrekt klassifiziert werden. Eine richtige Klassifizierung von 10 weiteren MS-Patienten und allen NSLE-, bzw. CADASIL-Patienten konnte aufgrund des Nachweises bzw. des Nichtvorhandenseins von Zervikalmarkläsionen durchgeführt werden. Zwei MS-Patienten mit negativen Barkhof-Kriterien und ohne Zervikalmarkläsionen im MRT konnten auf Grund des Hirn-MTR-Wertes richtig als MS-krank bestimmt werden. Letztendlich konnte nur ein Patient mit den verwendeten Kriterien nicht richtig diagnostiziert werden.

Diese Daten rechtfertigen einen vermehrten Einsatz der zervikalen MRT als zusätzlichen differentialdiagnostischen Parameter bei Patienten mit Verdacht auf eine Erkrankung mit MS. Auch die Berechnung des Magnetisierungstransferverhältnisses ermöglichte eine verbesserte Differentialdiagnose. Die Berechnung des T2-Läsionsvolumens ist mit erheblichem Aufwand verbunden und hat zu keiner wesentlich verbesserten diagnostischen Sicherheit beigetragen.

7. Literaturverzeichnis

1. "[Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis. 1st supplement: December 2000]." Nervenarzt 72.2 (2001): 150-157.

2. "MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group." Neurology 59.7 (2002): 998-1005.

3. Akman-Demir, G. et al. "Cranial MRI in Behcet's disease: 134 examinations of 98 patients." Neuroradiology 45.12 (2003): 851-859.

4. Akman-Demir, G., Serdaroglu, P., and Tasci, B. "Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group." Brain 122.Pt 11 (1999): 2171-2182.

5. Barkhof, F. et al. "Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis." Brain 120.Pt 11 (1997): 2059-2069.

6. Barkhof, F. et al. "Improving interobserver variation in reporting gadolinium-enhanced MRI lesions in multiple sclerosis." Neurology 49.6 (1997): 1682-1688.

7. Barkhof, F. et al. "Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta1a." Ann.Neurol. 53.6 (2003): 718-724.

8. Barkhof, F. and Scheltens, P. "Imaging of white matter lesions." Cerebrovasc.Dis. 13 Suppl 2:21-30.(2002): 21-30.

9. Bjartmar, C. and Trapp, B. D. "Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: mechanisms and functional consequences." Curr.Opin.Neurol. 14.3 (2001): 271-278.

10. Bodis-Wollner, I. "Sensory evoked potentials: PERG, VEP, and SEP." Curr.Opin.Neurol.Neurosurg. 5.5 (1992): 716-726.

11. Boumpas, D. T. et al. "Acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: magnetic resonance imaging and review of the literature." J.Rheumatol. 17.1 (1990): 89-92.

12. Brex, P. A. et al. "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis." N.Engl.J.Med. 346.3 (2002): 158-164.

13. Brinar, V. V. "The differential diagnosis of multiple sclerosis." Clin.Neurol.Neurosurg. 104.3 (2002): 211-220.

14. Brinar, V. V. et al. "Cerebral demyelination in Wegener's granulomatosis." Clin.Neurol.Neurosurg. 106.3 (2004): 233-236.

15. Butman, J. A. and Frank, J. A. "Overview of imaging in multiple sclerosis and white matter disease." Neuroimaging Clin.N.Am. 10.4 (2000): 669-687.

16. Comi, G. et al. "Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study." Lancet 357.9268 (2001): 1576-1582.

17. Comi, G., Filippi, M., and Wolinsky, J. S. "European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group." Ann.Neurol. 49.3 (2001): 290-297.

18. Cordonnier, C. et al. "Prospective study of patients presenting with acute partial transverse myelopathy." J.Neurol. 250.12 (2003): 1447-1452.

19. Csepany, T. et al. "MRI findings in central nervous system systemic lupus erythematosus are associated with immunoserological parameters and hypertension." J.Neurol. 250.11 (2003): 1348-1354.

20. Cuadrado, M. J. et al. "Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? Analysis of 27 patients and review of the literature." Medicine (Baltimore) 79.1 (2000): 57-68.

21. de Seze, J. et al. "Acute myelopathies: Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases." Brain 124.Pt 8 (2001): 1509-1521.

22. De Stefano, N. et al. "Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability." Arch.Neurol. 58.1 (2001): 65-70.

23. Dwyer, A. J. "In pursuit of a piece of the ROC." Radiology 201.3 (1996): 621-625.

24. Eliasziw, M. and Donner, A. "Application of the McNemar test to non-independent matched pair data." Stat.Med. 10.12 (1991): 1981-1991.

25. Fazekas, F. et al. "Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis." Neurology 38.12 (1988): 1822-1825.

26. Felgenhauer, K. and Reiber, H. "The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system." Clin.Investig. 70.1 (1992): 28-37.

27. Ferro, J. M. "Vasculitis of the central nervous system." J.Neurol. 245.12 (1998): 766-776.

28. Filippi, M. et al. "How does brain MRI lesion volume change on serial scans in patients with multiple sclerosis?" Magn Reson.Imaging 16.10 (1998): 1181-1183.

29. Frohman, E. M. et al. "The utility of MRI in suspected MS: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology 61.5 (2003): 602-611.

30. Galetta, S. L. "The controlled high risk Avonex multiple sclerosis trial (CHAMPS Study)." J.Neuroophthalmol. 21.4 (2001): 292-295.

31. Gozke, E. et al. "Cranial magnetic resonance imaging findings in patients with migraine." Headache 44.2 (2004): 166-169.

32. Hanley, J. A. "Receiver operating characteristic (ROC) methodology: the state of the art." Crit Rev.Diagn.Imaging 29.3 (1989): 307-335.

33. Hanley, J. A. and McNeil, B. J. "A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases." Radiology 148.3 (1983): 839-843.

34. Harmouche, H. et al. "[Acute myelitis and Behcet's disease: three case reports]." Rev.Med.Interne 21.12 (2000): 1047-1051.

35. Harting, I. et al. "[Multiple sclerosis: imaging, diagnostic criteria and differential diagnosis]." Rofo Fortschr.Geb.Rontgenstr.Neuen Bildgeb.Verfahr. 175.5 (2003): 613-622.

36. Hickman, S. J. and Miller, D. H. "Imaging of the spine in multiple sclerosis." Neuroimaging Clin.N.Am. 10.4 (2000): 689-704.

37. IJdo, J. W. et al. "Anti-phospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS or APS?" Lupus 8.2 (1999): 109-115.

38. Ingle, G. T., Thompson, A. J., and Miller, D. H. "Magnetic resonance imaging in primary progressive multiple sclerosis." J.Rehabil.Res.Dev. 39.2 (2002): 261-271.

39. Kapeller, P. et al. "Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements." Stroke 34.2 (2003): 441-445.

40. Kimura, K. Y. et al. "Systemic lupus erythematosus related transverse myelitis presenting longitudinal involvement of the spinal cord." Intern.Med. 41.2 (2002): 156-160.

41. Kjaer, M. "Evoked potentials. With special reference to the diagnostic value in multiple sclerosis." Acta Neurol.Scand. 67.2 (1983): 67-89.

42. Kjellin, K. G. and Siden, A. "Isoelectric focusing and isotachophoresis for investigation of CSF and serum proteins in demyelinating and infectious neurological diseases." Adv.Exp.Med.Biol. 100:545-59.(1978): 545-559.

43. Kocer, N. et al. "CNS involvement in neuro-Behcet syndrome: an MR study." AJNR Am.J.Neuroradiol. 20.6 (1999): 1015-1024.

44. Kremenchutzky, M. et al. "Diagnostic brain MRI findings in primary progressive multiple sclerosis." Mult.Scler. 6.2 (2000): 81-85.

45. Krespi, Y. et al. "Cerebral vasculitis and ischaemic stroke in Behcet's disease: report of one case and review of the literature." Eur.J.Neurol. 8.6 (2001): 719-722.

46. Kruit, M. C. et al. "Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions." JAMA 291.4 (2004): 427-434.

47. Kurtzke, J. F. "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)." Neurology 33.11 (1983): 1444-1452.

48. Lee, D. M., Jeon, H. S., and Yoo, W. H. "Transverse myelitis in a patient with primary antiphospholipid syndrome." Yonsei Med.J. 44.2 (2003): 323-327.

49. Lee, K. H. et al. "Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: a prospective 2-year follow-up with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT." Neurology 41.5 (1991): 657-660.

50. Lee, S. H. et al. "MRI findings in neuro-behcet's disease." Clin.Radiol. 56.6 (2001): 485-494.

51. Lublin, F. D. and Reingold, S. C. "Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA)

Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis." Neurology 46.4 (1996): 907-911.

52. Ludwin, S. K. "The neuropathology of multiple sclerosis." Neuroimaging Clin.N.Am. 10.4 (2000): 625-648.

53. Mammi, S. et al. "Correlation between brain MRI lesion volume and disability in patients with multiple sclerosis." Acta Neurol.Scand. 94.2 (1996): 93-96.

54. Mascalchi, M. et al. "MRI of spinal cord involvement in Behcet's disease: case report." Neuroradiology 40.4 (1998): 255-257.

55. McDonald, W. I. et al. "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis." Ann.Neurol. 50.1 (2001): 121-127.

56. Mehta, P. D., Patrick, B. A., and Wisniewski, H. M. "Isoelectric focusing and immunofixation of cerebrospinal fluid and serum in multiple sclerosis." J.Clin.Lab Immunol. 6.1 (1981): 17-22.

57. Metz, C. E. "ROC methodology in radiologic imaging." Invest Radiol. 21.9 (1986): 720-733.

58. Metz, C. E. "Some practical issues of experimental design and data analysis in radiological ROC studies." Invest Radiol. 24.3 (1989): 234-245.

59. Nijeholt, G. J. et al. "Spinal cord magnetic resonance imaging in suspected multiple sclerosis." Eur.Radiol. 10.2 (2000): 368-376.

60. Okeda, R., Arima, K., and Kawai, M. "Arterial changes in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in relation to pathogenesis of diffuse myelin loss of cerebral white matter: examination of cerebral medullary arteries by reconstruction of serial sections of an autopsy case." Stroke 33.11 (2002): 2565-2569.

61. Olsson, J. E. and Nilsson, K. "Gamma globulins of CSF and serum in multiple sclerosis: isoelectric focusing on polyacrylamide gel and agar gel electrophoresis." Neurology 29.10 (1979): 1381-1391.

62. Paty, D. W. et al. "MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT." Neurology 38.2 (1988): 180-185.

63. Phillips, M. D. et al. "Comparison of T2 lesion volume and magnetization transfer ratio histogram analysis and of atrophy and measures of lesion burden in patients with multiple sclerosis." AJNR Am.J.Neuroradiol. 19.6 (1998): 1055-1060.

64. Poser, C. M. "The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview." Ann.Neurol. 36 Suppl 2:S180-93.(1994): S180-S193.

65. Poser, C. M. and Brinar, V. V. "Diagnostic criteria for multiple sclerosis." Clin.Neurol.Neurosurg. 103.1 (2001): 1-11.

66. Pretorius, P. M. and Quaghebeur, G. "The role of MRI in the diagnosis of MS." Clin.Radiol. 58.6 (2003): 434-448.

67. Provenzale, J. M. et al. "Antiphospholipid antibodies: findings at arteriography." AJNR Am.J.Neuroradiol. 19.4 (1998): 611-616.

68. Provenzale, J. M. et al. "Lupus-related myelitis: serial MR findings." AJNR Am.J.Neuroradiol. 15.10 (1994): 1911-1917.

69. Puccioni-Sohler, M. et al. "The value of CSF analysis for the differential diagnosis of HTLV-I associated myelopathy and multiple sclerosis." Arq Neuropsiquiatr. 53.4 (1995): 760-765.

70. Reidel, M. A. et al. "Differentiation of multiple sclerosis plaques, subacute cerebral ischaemic infarcts, focal vasogenic oedema and lesions of subcortical arteriosclerotic encephalopathy using magnetisation transfer measurements." Neuroradiology 45.5 (2003): 289-294.

71. Rigolet, M. H. et al. "[Retrochiasmatic lesions in multiple sclerosis. Demonstration by visual evoked potentials. Correlation with magnetic resonance imaging]." Rev.Neurol.(Paris) 145.5 (1989): 378-383.

72. Rocca, M. A. et al. "A magnetization transfer imaging study of the brain in patients with migraine." Neurology 54.2 (2000): 507-509.

73. Rocca, M. A. et al. "A magnetic resonance imaging study of the cervical cord of patients with CADASIL." Neurology 56.10 (2001): 1392-1394.

74. Rocca, M. A. et al. "Comparison of three MR sequences for the detection of cervical cord lesions in patients with multiple sclerosis." AJNR Am.J.Neuroradiol. 20.9 (1999): 1710-1716.

75. Roman, G. C. et al. "Subcortical ischaemic vascular dementia." Lancet Neurol. 1.7 (2002): 426-436.

76. Rovaris, M. et al. "Brain involvement in systemic immune mediated diseases: magnetic resonance and magnetisation transfer imaging study." J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 68.2 (2000): 170-177.

77. Sailer, M. et al. "Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination." Neurology 52.3 (1999): 599-606.

78. Salmaggi, A. et al. "Spinal cord involvement and systemic lupus erythematosus: clinical and magnetic resonance findings in 5 patients." Clin.Exp.Rheumatol. 12.4 (1994): 389-394.

79. Sastre-Garriga, J. et al. "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 (2003): 39-43.

80. Scott, T. F. et al. "Transverse myelitis. Comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis." Neurology 50.2 (1998): 429-433.

81. Simon, J. H. "The contribution of spinal cord MRI to the diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis." J.Neurol.Sci. 172 Suppl 1:S32-5.(2000): S32-S35.

82. Sormani, M. P. et al. "Reproducibility of magnetization transfer ratio histogram-derived measures of the brain in healthy volunteers." AJNR Am.J.Neuroradiol. 21.1 (2000): 133-136.

83. Steens, S. C. et al. "A neuroimaging follow up study of a patient with juvenile central nervous system systemic lupus erythematosus." Ann.Rheum.Dis. 62.6 (2003): 583-586.

84. Tanabe, J. L. et al. "Magnetization transfer ratio of white matter hyperintensities in subcortical ischemic vascular dementia." AJNR Am.J.Neuroradiol. 20.5 (1999): 839-844.

85. Thompson, A. J. et al. "Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper." Ann.Neurol. 47.6 (2000): 831-835.

86. Thong, B. Y. and Venketasubramanian, N. "A case of Sjogren's syndrome or multiple sclerosis? A diagnostic and therapeutic dilemma." Rheumatol.Int. 22.6 (2002): 256-258.

87. Van Buchem, M. A. et al. "Quantitative volumetric magnetization transfer analysis in multiple sclerosis: estimation of macroscopic and microscopic disease burden." Magn Reson.Med. 36.4 (1996): 632-636.

88. van Waesberghe, J. H. et al. "Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability." Ann.Neurol. 46.5 (1999): 747-754.

89. Wahlund, L. O. et al. "A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT." Stroke 32.6 (2001): 1318-1322.

90. Wilson, W. A., Gharavi, A. E., and Piette, J. C. "International classification criteria for antiphospholipid syndrome: synopsis of a post-conference workshop held at the Ninth International (Tours) aPL Symposium." Lupus 10.7 (2001): 457-460.

91. Wingerchuk, D. M. and Weinshenker, B. G. "Multiple sclerosis: epidemiology, genetics, classification, natural history, and clinical outcome measures." Neuroimaging Clin.N.Am. 10.4 (2000): 611-624.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Geburtsdatum:	11.06.1968
Geburtsort:	Borghorst, Nordrhein-Westfalen
Eltern:	Dipl.Ing. Bernhard Holtmannpötter
	Elisabeth Holtmannspötter, geb. Krämer

Schulische Ausbildung

Schillerschule Backnang (Grundschule)	1974 - 1979
Max-Born-Gymnasium Backnang, Baden-Württemberg	1979 - 1988
Allgemeine Hochschulreife	**1988**

Wehrdienst **1988 - 1989**

Sanitätsbatallion (Stetten a.k.M. und Esslingen) 1988 - 1989
Sanitätslehrgang I & II mit anschließender Tätigkeit als Krankenpflegehelfer im Sanitätszentrum Stetten a.k.M.

Studium der Medizin **1989 - 1996**

Medizinische Hochschule Hannover 1989 - 1996
Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung 1996

Berufserfahrung

Seit 01.04.1997 ärztliche und wissenschaftliche Tätigkeit im Universitätsklinikum München-Großhadern

Neurochirurgie **01.04.1997 – 31.07.1999**

Tätigkeit als AiP und ab 01.10.1998 als Assistenzarzt in der Neurochirurgischen Klinik und im Institut für Chirurgische Forschung im Universitätsklinikum München-Großhadern.

Neuroradiologie **01.08.1999 – 31.03.2003**

Im Jahr 2000 Zuweisung für 2 Monate nach Mailand an das Ospedale San Raffaele. Erlernen und Durchführen von Auswerteverfahren quantitativer Techniken der MRT im Bereich Magnetisierungstransfer und DTI.

Allgemeinradiologie **01.04.2003 bis heute**

Im Rahmen der Facharztausbildung diagnostische und interventionelle Tätigkeit in den verschiedenen Subdisziplinen der Allgemeinradiologie (Computertomographie, Magnet-resonanztomographie, Mammographie, Sonographie, konventionelles Röntgen, Angiographie).

Radiologische Betreuung teleradiologisch an das Institut für radiologsiche Diagnostik angebundener Kliniken. Weiterhin Teilnahme am Hintergrunddienst der Abteilung für Neuroradiologie.

Aktuelle wissenschaftliche Tätigkeit

Verantwortlich für Durchführung und Auswertung von MRT Untersuchungen einer longitudinalen Studie (DFG gefördert) an CADASIL-Patienten (Volumetrie, Atrophie, Magnetisierungstransfer und DTI).

9. Danksagung

Die Erstellung dieser Dissertation fand zum Teil in Mailand am Ospedale San Raffaele in der Neuroimaging Research Unit und am Klinikum der Universität München, Großhadern, Abteilung Neuroradiologie statt. Nicht zuletzt dadurch waren viele Menschen am Entstehungsprozess beteiligt und unterstützten mich bei der Durchführung der Arbeiten, die dieser Dissertation zugrunde liegen. All jenen gilt im Folgenden mein Dank, für ihren Rat, ihr Wissen, ihre Hilfsbereitschaft und ihre Zeit, die sie mir zur Verfügung gestellt haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Brückmann, Leiter der Abteilung für Neuroradiologie am Institut für Klinische Radiologie, am Klinikum der Universität München, Großhadern bedanken, der mir die Möglichkeit zu einer Hospitation am Ospedale San Rafaele in Mailand gegeben hat, um dort die Grundlagen für meine Dissertation zu erlernen. Ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Tarek Yousry (mittlerweile Direktor der Neuroradiologie am Queensquare Hospital in London), der den Kontakt mit der Mailänder Gruppe hergestellt und gepflegt hat.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Giancarlo Comi dem Direktor der neurologischen Klinik des Ospedale San Raffaele, Dr. med. Massimo Filippi dem Leiter der Neuroimaging Research Unit des Klinikums in Mailand und den Mitarbeitern seiner Abteilung. Alle standen mir unermüdlich beim Erlernen der Nachverarbeitungstechniken der MRT-Bilder zur Seite und haben es mir auch ermöglicht, mich in den zwei Monaten in Mailand heimisch zu fühlen. Insbesondere möchte ich dabei Mara Cercigniani, Elisabetta Pagani, Giuseppe Santuccio, Giuseppe Iannucci, Marco Rovaris, Mathilde Inglese, Lucia Zonca, Susan Lam und Mara A. Rocca namentlich erwähnen.

Dr. med. Klaus Seelos, Oberarzt der Abteilung für Neuroradiologie am Institut für Klinische Radiologie am Klinikum der Universität München, Großhadern, danke ich besonders für die objektive und konstruktive Durchsicht des Manuskripts.

9.1 Ringraziamenti

Questa dissertazione è stata realizzata in parte a Milano presso l'*Ospedale San Raffaele, Neuroimaging Research Unit,* e in parte presso la *Clinica Großhadern dell'Università di Monaco di Baviera*, nel reparto di Neuroradiologia. In questi posti inoltre, ho incontrato diverse persone che hanno partecipato attivamente e che mi hanno supportato nello sviluppo e nella realizzazione del lavoro che sta alla base di questa dissertazione. A tutti loro vanno i miei più sentiti ringraziamenti per i consigli, la competenza, la disponibilità ed il tempo che mi hanno dedicato.

In primo luogo vorrei ringraziare il Prof. Dr. med. Hartmut Brückmann, Direttore del dipartimento di Neuroradiologia dell'*Istituto di Radiologia clinica* presso la *Clinica Großhadern, Università di Monaco di Baviera*, per avermi assegnato all'*Ospedale San Raffaele* offrendomi la possibilità di lavorare a Milano e di cominciare a preparare la dissertazione su questi temi sul posto. Un ringraziamento particolare anche al Prof. Tarek Yousry (diventato nel frattempo Direttore di Neuroradiologia al *Queensquare Hospital* di Londra), per aver instaurato e curato i contatti col gruppo milanese.

Un grazie particolare va anche al Prof. Giancarlo Comi, Direttore della *Clinica Neurologica* dell'*Ospedale San Raffaele*, al Dr. Massimo Filippi, Direttore della *Neuroimaging Research Unit* di Milano e ai collaboratori del suo dipartimento. Nei due mesi trascorsi a Milano tutti quanti mi hanno prestato il loro aiuto con spirito indefesso, insegnandomi le tecniche di elaborazione delle immagini della risonanza magnetica e contribuendo a farmi sentire fin dall'inizio come se fossi a casa. In modo particolare vorrei menzionare Mara Cercignani, Elisabetta Pagani, Giuseppe Santuccio, Giuseppe Iannucci, Marco Rovaris, Mathilde Inglese, Lucia Zonca, Susan Lam e Mara A. Rocca.

Ringrazio inoltre in modo particolare il Dr. med. K.C. Seelos, Direttore del Dipartimento di Neuroradiologia, *Istituto di Radiologia Clinica*, presso la *Clinica Großhadern, Università di Monaco di Baviera,* per la revisione oggettiva e costruttiva del manoscritto, che mi ha consentito di realizzare un lavoro coerente senza perdere di vista l'obiettivo finale della dissertazione nel suo insieme.