

**Diplomarbeit**

**Suszeptibilitätsgewichtete MR-Bildgebung bei Multipler  
Sklerose und anderen "white matter lesions"**

Klinische Wertigkeit des zentralen Venenzeichens in der  
magnetresonanztomographischen Unterscheidung zwischen Multiple Sklerose  
Plaques und radiologisch ähnlichen Läsionen der weißen Hirnsubstanz mittels  
suszeptibilitätsgewichteter Bildgebung.

eingereicht von

**Manuel Taschwer**

Geb.Dat.: 12.11.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Neuroradiologie**

Univ.-Klinik für Radiologie

unter der Anleitung von

**Ao.Univ. Prof. Dr. Hannes Deutschmann**

Ort, Datum .....

(Unterschrift)

## Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am .....*

*Unterschrift*

## **Danksagungen**

Mein Dank gilt insbesondere Dr. Thomas Kau für seine Bereitschaft, diese Arbeit zu betreuen. Ohne sein Engagement und seine Bereitwilligkeit, Zeit und Energie zu opfern, wäre die Erstellung meiner Diplomarbeit nicht möglich gewesen. Weiters gebührt mein Dank Prof. Dr. Hannes Deutschmann, der sich bereit erklärt hat, die Erstbetreuung meiner Arbeit zu übernehmen.

Des Weiteren gebührt mein Dank meinen Eltern, die mich im Laufe meines Studiums immer unterstützt haben und die mir während dem Verfassen meiner Diplomarbeit mit Ratschlägen und Hinweisen zur Seite gestanden sind.

Letztlich möchte ich den Patienten meinen Dank aussprechen. Durch die Erlaubnis, ihre Daten verwenden zu dürfen, sind sie ein unverzichtbarer Teil dieser Arbeit.

## Abstract

**Hintergrund:** Aus histologischen Studien ist bekannt, dass sich Plaques der weißen Hirnsubstanz bei Multipler Sklerose (MS) typischerweise um eine zerebrale Vene ausbilden, die folglich zentral durch die Läsion verläuft. Die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI) kann Venen besonders gut darstellen. Ziel der Untersuchung ist es, mittels SWI herauszufinden, welche diagnostische Wertigkeit das zentrale Venenzeichen (ZVZ) in der magnetresonanztomografischen Charakterisierung von MS-Plaques hat und ob sich diese mittels SWI-Sequenz von imitierenden Läsionen unterscheiden lassen.

**Methoden:** Institutsintern wurden 14 Patienten mit auf MS-verdächtigen Läsionen ohne MS-Diagnose für diese prospektive Studie ausgesucht. Die Patienten mussten zumindest eine Läsion über 5mm Maximaldurchmesser aufweisen, es durften aber nicht mehr als acht Läsionen mit einer Größe von über 3mm vorhanden sein. Die Patienten wurden einer 3 Tesla MR-Untersuchung unterzogen, gemäß dem radiologischen Standardprotokoll mit einer T2 gewichteten axialen Spinecho-, einer T1 gewichteten axialen Gradientenecho-, einer 3D FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)-, einer Diffusionssequenz und zusätzlich einer SWI-Sequenz. Im Follow-up wurde bei einem Teil der Patienten je nach Entwicklung von Krankheitssymptomen MS diagnostiziert. Die Läsionen wurden von zwei unabhängigen Betrachtern in den T2-gewichteten und FLAIR Aufnahmen identifiziert und mittels SWI hinsichtlich der Nachweisbarkeit einer zentralen Vene evaluiert. Die Auswertung erfolgte getrennt für die Läsionen der MS-Patientengruppe und jene der Non-MS-Gruppe.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden in den FLAIR und T2-gewichteten Bildern 28 Läsionen identifiziert, die alle in den SWI Aufnahmen visualisiert werden konnten. Fünf Patienten, bei welchen im Weiteren MS diagnostiziert wurde, wiesen insgesamt 19 Läsionen auf. Die neun Patienten der Non-MS-Gruppe zeigten insgesamt neun Läsionen. In der MS-Gruppe zeigten mehr Läsionen ein ZVZ (84%) als in der Non-MS-Gruppe (11%), die Differenzierbarkeit von MS-Läsionen und Non-MS-Läsionen erreichte ein hohes Signifikanzniveau ( $p=0,0004$ ). Die Sensitivität des ZVZ lag in unserer Studie bei 84%, die Spezifität bei 89%. Der positive Vorhersagewert (PPV) lag bei 94%, der negative Vorhersagewert (NPV) bei 73%.

**Schlussfolgerung:** Mittels SWI konnten wir die Erkenntnis aus histopathologischen Studien nachvollziehen, dass das Auftreten einer zentralen Vene ein spezifisches, wenngleich nicht exklusives, Merkmal von MS-Plaques darstellt. Neben Form und Lokalisation von MS-Läsionen besteht mit dem ZVZ ein weiteres Kriterium, nach dem in der neuroradiologischen Untersuchung von Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom der Verdacht auf das Vorliegen einer MS erhärtet werden kann.

## Abstract

**Introduction:** Postmortem studies indicate that multiple sclerosis (MS) white matter lesions develop predominantly around venous blood vessels. Susceptibility weighted imaging (SWI) is a new method, that can visualize the venous system in great detail. Magnetic resonance imaging (MRI) plays a complementary role in the diagnostic workup of MS. However, the differentiation from MS imitating lesions can be difficult. The finding of more specific characteristics of MS white matter lesions would increase the diagnostic accuracy in clinical routine. The aim of this study was to find out if the detection of a central vein within a multiple sclerosis white matter lesion could be considered to be a specific finding for MS.

**Methods:** In our prospective study, 14 patients without a clinical diagnosis of MS, underwent 3 Tesla MRI, including a T2 weighted spin echo sequence, a T1 weighted gradient echo sequence, a 3D FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sequence, a diffusion weighted sequence and a susceptibility weighted sequence. We included only patients with at least one lesion with a diameter of more than 5mm and with not more than 8 lesions with a diameter of more than 3mm. The lesions were identified on T2 spin echo and on FLAIR images and subsequently, their correlates on SWI were depicted and it was assessed if there was a central running vein within the lesions. The MR data were analyzed by two independent readers. If patients met the diagnostic criteria for MS in the follow up period, they were diagnosed with MS. Statistical analysis was performed with respect to both groups, MS-patients and non-MS-patients.

**Results:** A total of 28 lesions were counted on FLAIR and T2 weighted images. All identified lesions could also be visualized on SWI. The five patients which were diagnosed with MS showed 19 lesions, the nine patients of the non-MS-group showed nine lesions. A centrally running vein could be depicted in 84% of the MS white matter lesions and in 11% of the lesions in the non-MS-group. The depiction of a central vein was significantly higher in the MS white matter lesions ( $p=0,0004$ ). The sensitivity of the central vein criteria was 84%, the specificity 89%, the positive predictive value was 94%, the negative predictive value was 73%.

**Conclusion:** Our results indicate that the detection of a central vein within a white matter lesion is a specific, however, not exclusive finding for MS lesions. It can further increase the specificity of MRI in the clinical diagnostic process of multiple sclerosis.

## Zusammenfassung

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems. Mit einer Prävalenz von 30-60 und einer Inzidenz von 3-7 auf 100.000 Einwohnern in Mitteleuropa ist sie eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Ursache für den Ausbruch der MS ist unbekannt. Die neurologische Symptomatik umfasst Sensibilitätsstörungen, Paresen, Störungen der Blasen­tätigkeit, zerebelläre Ausfallserscheinungen, Entzündungen des Nervus opticus, Störungen der Okulomotorik sowie kognitive und psychische Beeinträchtigungen. MS-assoziierte Symptome sind zurückzuführen auf entzündlich bedingte Demyelinisierungen, die sich radiologisch als Läsionen der weißen Substanz präsentieren. Diese sogenannten „white matter lesions“ (WMLs) sind aber nicht spezifisch für MS, sondern kommen auch bei einer Reihe von anderen Krankheiten, wie z.B. fokalen Gliosen oder Gliomen, vor.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) nimmt im diagnostischen Algorithmus dieser Erkrankung einen wichtigen, komplementären Stellenwert ein. Insbesondere bei geringer Läsionslast und untypischer Verteilung oder Größe von MS-Läsionen kann sich der suggestive Differenzialbefund allerdings schwierig gestalten, wenn in T2-gewichteter MR-Bildgebung eine Ähnlichkeit zu Läsionen anderer Genese besteht. Neue MRT Methoden, wie Diffusionstensorbildgebung, MR-Spektroskopie, Double Inversions Recovery MR, Magnetisierungstransferbildgebung, MR-Perfusionsbildgebung, funktionelle MRT, Hochfeld-MR oder suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI), haben die Spezifität der MRT in der MS Diagnostik erhöht, allerdings haben sie noch keinen Einzug in den klinischen Alltag gehalten.

Wie aus histopathologischen Studien bekannt, bilden sich bei MS Demyelinisierungen der weißen Hirnsubstanz typischerweise um eine zerebrale Vene, die folglich zentral durch die Läsion verläuft. Die SWI in der MRT kann Venen bei Feldstärken von 3 Tesla gut darstellen.

Ziel unserer Untersuchung war, mittels SWI herauszufinden, welche diagnostische Wertigkeit das „zentrale Venenzeichen“ (ZVZ) in der MRT-Charakterisierung von MS-Plaques hat und ob sich diese anhand des ZVZ von imitierenden Läsionen unterscheiden lassen.

Institutsintern wurden 14 Patienten ohne MS-Diagnose in diese prospektive Studie eingeschlossen. Eingang in die Studie fanden Patienten älter als 3 Jahre, die im neuroradiologischen Standardprotokoll zumindest eine Läsion über 5mm Maximaldurchmesser aufwiesen, gleichzeitig aber nicht mehr als acht Läsionen mit einer Größe von

über 3mm. Die Einschlusskriterien sollten sicherstellen, dass nur Patienten untersucht werden, bei denen nach den gängigen Diagnosekriterien die Diagnose MS noch nicht gestellt werden konnte, und die ausreichend große Läsionen aufwiesen, dass das Kriterium einer zentralen Vene gut bewertet werden konnte. Die Patienten wurden einer 3 Tesla MR-Untersuchung unterzogen, gemäß dem radiologischen Standardprotokoll mit einer T2 gewichteten axialen Spinecho-, einer T1 gewichteten axialen Gradientenecho-, einer 3D FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)-, einer Diffusionssequenz und zusätzlich einer SWI-Sequenz. Im Follow-up wurde bei einem Teil der Patienten je nach Entwicklung von Krankheitssymptomen gemäß den aktuellen Diagnosekriterien MS diagnostiziert. Die Läsionen wurden von zwei unabhängigen Betrachtern in den T2-gewichteten und FLAIR Aufnahmen identifiziert und in den SWI-Aufnahmen hinsichtlich des Auftretens einer zentralen Vene evaluiert. Die statistische Auswertung erfolgte getrennt für die Läsionen der MS-Patientengruppe und jene der Non-MS-Gruppe.

Insgesamt wurden in den FLAIR und T2-gewichteten Bildern 28 Läsionen identifiziert, die alle in den suszeptibilitätsgewichteten Aufnahmen visualisiert werden konnten. Bei fünf Patienten wurde im Follow-up gemäß den aktuellen MS-Diagnosekriterien die Diagnose MS gestellt, sie wiesen insgesamt 19 Läsionen auf. Die neun Patienten der Non-MS-Gruppe zeigten insgesamt neun Läsionen. In der MS-Gruppe zeigten mehr Läsionen ein ZVZ (84%) als in der Non-MS-Gruppe (11%), die Differenzierbarkeit von MS-Läsionen und Non-MS-Läsionen erreichte ein hohes Signifikanzniveau ( $p=0,0004$ ). Die Sensitivität des zentralen Venenzeichens in unserer Studie lag bei 84%, die Spezifität bei 89%. Der positive Vorhersagewert (PPV) lag bei 94%, der negative Vorhersagewert (NPV) bei 73%.

Unsere Untersuchung bestätigte, dass das Auftreten einer zentralen Vene ein spezifisches, wenngleich nicht exklusives Merkmal für MS-Plaques darstellt. Die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung erlaubt eine verlässliche Darstellung zerebraler Venen und ist für die Beurteilung einer zentral durch eine Läsion verlaufenden Vene gut geeignet. Neben Form und Lokalisation der MS-Läsionen ist das Vorhandensein einer zentral verlaufenden Vene ein weiteres Kriterium, nach dem in der neuroradiologischen Untersuchung von Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom der Verdacht auf das Vorliegen einer MS erhärtet werden kann.

# Inhaltsverzeichnis

Abstract (deutsch) .....	III
Abstract (englisch) .....	IV
Zusammenfassung .....	V
Abkürzungsverzeichnis .....	IX
Tabellenverzeichnis .....	XI
Abbildungsverzeichnis .....	XII
1 Einleitung .....	1
1.1 Multiple Sklerose .....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese .....	2
1.1.3 Verlaufsformen .....	3
1.1.4 Quantifizierung des Behinderungsgrades .....	4
1.1.5 Symptome .....	5
1.1.5.1 Retrobulbärneuritis .....	5
1.1.5.2 Okulomotorikstörungen .....	5
1.1.5.3 Hirnnervenbefall .....	5
1.1.5.4 Pyramidenbahnsymptome .....	6
1.1.5.5 Sensibilitätsstörungen .....	6
1.1.5.6 Zerebelläre Symptome .....	6
1.1.5.7 Blasenstörungen .....	7
1.1.5.8 Kognitive und psychische Störungen .....	7
1.1.5.9 Symptomkombinationen .....	7
1.2 Diagnose der Multiplen Sklerose .....	8
1.2.1 MRT in der MS Diagnostik .....	8
1.2.1.1 Diagnosekriterien .....	9
1.2.1.2 Konventionelle MRT bei Patienten mit gesicherter MS .....	10
1.2.1.3 MS-imitierende WMLs anderer Genese .....	11
1.2.1.4 Spezielle MRT und ihre Rolle in der Diagnostik der Multiplen Sklerose .....	11
1.2.1.4.1 Kontrastmittel .....	12
1.2.1.4.2 Double inversion recovery MR .....	12
1.2.1.4.3 Atrophie .....	13
1.2.1.4.4 Magnetisierungstransferbildung .....	13
1.2.1.4.5 Diffusions-Tensor-Bildgebung .....	14

1.2.1.4.6	MR Spektroskopie.....	14
1.2.1.4.7	Darstellung von Eisenablagerungen im neuronalen Gewebe.....	15
1.2.1.4.7.1	Die Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung.....	15
1.2.1.4.8	Magnetresonanzperfusionbildgebung.....	17
1.2.1.4.9	Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	18
1.2.1.4.10	Die Bedeutung der Hochfeld-MRT.....	18
1.2.1.5	Spinale MR Diagnostik.....	19
1.2.1.6	Die MRT in der Überwachung des Therapieerfolges.....	20
1.3	Ziel unserer Studie.....	20
2	Methoden.....	22
2.1	SWI - Technischer Hintergrund.....	22
2.1.1	Bildbearbeitung.....	23
2.1.2	Bildinterpretation.....	24
2.2	Patienten.....	25
2.3	MRT Akquisition.....	26
2.4	Bildanalyse.....	27
2.5	Statistik.....	27
3	Ergebnisse.....	29
4	Diskussion.....	35
5	Literaturverzeichnis.....	43

## Abkürzungsverzeichnis

CCSVI	chronische cerebrospinale venöse Insuffizienz
EDSS	expanded disability status scale
FA	fraktionale Anisotropie
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	field of view
IR	inversion recovery
KIS	klinisch isoliertes Syndrom
KM	Kontrastmittel
MR/MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	multiple sclerosis functional composite
MTI	magnetization transfer imaging
MTR	magnetization transfer ratio
NAA	N-Acetylaspartat
NAWM	normal appearing white matter
ON	Optikusneuritis
PPMS	primary progressive multiple sclerosis
PRMS	progressive relapsing multiple sclerosis
RM	Rückenmark
RRMS	relapsing remitting multiple sclerosis
SAR	spezifische Absorptionsrate
SE	Spin-Echo
SNR	signal-noise-ratio
SPMS	secondary progressive multiple sclerosis
SWI	susceptibility weighted imaging

TE	echo time
TN	Trigeminusneuralgie
TR	repetition time
USPIO	ultrasmall superparamagnetic iron oxide
WML	white matter lesion
ZNS	Zentralnervensystem
ZVZ	zentrales Venenzeichen

# Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1** Aufstellung der Patienten und ihrer Läsionen..... 29

**Tabelle 2** Patienten- und Läsionsinformationen..... 32

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> MR Aufnahmen einer 57-jährigen Patientin mit MS.....	30
<b>Abbildung 2:</b> Zusammenhang zwischen Läsionsgröße und dem Auftreten einer zentralen Vene.....	31
<b>Abbildung 3:</b> MR Aufnahmen eines 24-jährigen Patienten mit MS.....	33
<b>Abbildung 4:</b> MR Aufnahmen einer 47-jährigen Patientin mit MS.....	34
<b>Abbildung 5:</b> MR Aufnahmen einer 11-jährigen Patientin ohne MS.....	37
<b>Abbildung 6:</b> MR Aufnahmen eines 15-jährigen Patienten ohne MS.....	39

# 1 Einleitung

## 1.1 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) wurde erstmals 1868 in Vorlesungen vom französischen Neurologen Jean-Marie Charcot als eigenständige Entität beschrieben. Charcot verband frühere Beschreibungen mit Beobachtungen, die er in einem Pariser Krankenhaus gemacht hatte. Ihm fiel auf, dass gewisse Patienten eine Symptomkombination aus Nystagmus, Intentionstremor und eine spezielle Sprechweise mit skandierender Betonung zeigten. In Autopsien fanden sich bei diesen Patienten multiple gliöse Herde in der weißen Substanz. Charcot nannte die Krankheit *sclerose en plaques*, die beobachtete Symptomtrias wurde nach ihm benannt.<sup>1, 2</sup> Obwohl die Krankheit seit knapp 150 Jahren bekannt ist, kann die Ätiologie der MS bisher nicht erklärt werden, ebenso wurde keine zufriedenstellende Therapie entwickelt.<sup>2</sup> Die nächsten Kapitel liefern einen Einblick in die Mechanismen der ZNS-Schädigung und in die damit einhergehende neurologische Symptomatik. Anschließend sollen die diagnostischen Kriterien mit Hauptaugenmerk auf der radiologischen Diagnostik besprochen werden.

### 1.1.1 Epidemiologie

Die MS ist mit einer Prävalenz von 30-60 und einer Inzidenz von 3-7 auf 100000 Einwohnern in Mitteleuropa eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Krankheit zeigt starke Schwankungen in der ethnischen und geographischen Verteilung. Die Häufigkeit der Erkrankung nimmt auf der nördlichen Hemisphäre mit wachsender Entfernung vom Äquator zu, in südlichen Breitengraden ist die Krankheit selten zu finden. Die MS ist bei Angehörigen der weißen Rasse am häufigsten anzutreffen, während sie in Afrika nur eine Prävalenz von 0-4 auf 100000 aufweist. In Südamerika und Japan kommt sie ebenfalls nur selten vor. Bei Migration zwischen Gegenden mit unterschiedlicher Prävalenz spielt das Alter der Einwanderer eine Rolle. Ist der Migrant unter 15 Jahre alt, hat er dasselbe Risiko zu tragen wie die Bewohner des neuen Heimatlandes. Ist er über 15, trägt er das Erkrankungsrisiko seines Geburtslandes. Die geographische Schwankung konnte bisher nicht geklärt werden, als Ursachen werden eine Exposition für gewisse Infektionen oder der Einfluss von Ernährungs- und Lebensstil diskutiert.<sup>2</sup>

Die vorliegende familiäre Häufung lässt auf eine Beteiligung genetischer Faktoren schließen. Geschwister von MS-Patienten und dizygote Zwillinge weisen ein Erkrankungsrisiko von 3-5% auf, monozygote Zwillinge 25%. Frauen erkranken doppelt so häufig an der schubweisen Verlaufsform wie Männer, die Inzidenz bei der chronisch progredienten MS ist bei beiden Geschlechtern gleich hoch.<sup>2</sup> Ein erhöhtes MS-Risiko ist mit dem humanen Leukozytenantigen HLA DR 2 assoziiert.<sup>3</sup>

### **1.1.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die Ätiologie der MS ist unbekannt. Das Erkrankungsrisiko dürfte von mehreren Genen beeinflusst sein.<sup>2</sup> Welche Auslöser schlussendlich zum Ausbruch der MS führen ist nicht bekannt. Körperliche Anstrengung, unzureichende Ernährung oder ZNS Traumen spielen als Auslöser von Schüben keine Rolle. Infektionen können einen Schub auslösen, allerdings zeigt sich keine Verbindung zu einem bestimmten Erreger.<sup>3</sup> Während einer Schwangerschaft nimmt das Auftreten von Schüben ab, nähert sich allerdings innerhalb von drei Monaten postpartal wieder an die Schubrate vor der Schwangerschaft an.<sup>4</sup> Die derzeit am weitesten verbreiteten Theorien gehen von einer Virusinfektion bzw. von einem Autoimmunprozess aus.<sup>3</sup> Eine Virusinfektion könnte der Auslöser einer Autoimmunreaktion sein. In der Peripherie aktivierte autoreaktive T-Zellen durchwandern die Blut-Hirn-Schranke und richten sich gegen Myelinbestandteile, insbesondere gegen das basische Myelinprotein (MBP). Die aktivierten T-Zellen werden bei der Myelinzerstörung von Autoantikörpern unterstützt; hier ist besonders die Zerstörung des Myelin-Oligodendrozyten-Glykoproteins (MOG) zu nennen. Proinflammatorische Zytokine führen zur Aktivierung von zellulären Bestandteilen des Immunsystems wie Makrophagen oder B-Zellen. Der autoimmune Entzündungsprozess führt zur charakteristischen Markscheidenschädigung, was in weiterer Folge zum Untergang von Axonen und Neuronen führt.<sup>3</sup>

Die Entmarkungsherde (Plaques) befallen überwiegend die weiße Substanz des ZNS. Prädilektionsstellen für die Entstehung von Plaques sind die Nervi optici, die Balkenregion, Hirnstamm, Kleinhirn und Kleinhirnstiele, die Pyramidenbahn, der Boden des vierten Ventrikels und die Hinterstränge des Rückenmarks. Die Plaques sind von variabler Größe, von wenigen Millimetern bis zentimetergroß. Häufig finden sich zentral verlaufende Venen.<sup>2</sup> Ob deren Vorhandensein in der radiologischen Diagnostik der MS eine Hilfestellung bietet, soll in dieser Arbeit untersucht werden. In der Frühphase der Myelinscheidenzerstörung

zeigen sich die Markscheiden rötlich aufgelockert<sup>2</sup>, es kommt zu Leitungsblockaden, welche Ursache für die klinischen Symptome sind.<sup>3</sup> Diese Leitungsblockaden können reversibel sein, was die Rückbildung der Symptome nach einem akuten Schub erklärt.<sup>3</sup> Die Entmarkungsherde entwickeln sich von akut entzündlichen Läsionen mit Infiltraten zu umschriebenen gliösen Vernarbungen (Sklerose).<sup>2</sup> Der fortschreitende Untergang von Neuronen und die Transsektion von Axonen führen zu irreversiblen klinischen Ausfallserscheinungen, was sich im progredienten Verlauf der MS zeigt.<sup>3</sup>

### **1.1.3 Verlaufsformen**

Klinisch isoliertes Syndrom (KIS): Unter einem klinisch isoliertem Syndrom versteht man das erstmalige Auftreten eines Symptoms, das auf eine ZNS Schädigung hinweist. Es tritt in 85% der MS-Fälle auf und betrifft charakteristischerweise den Sehnerv, Hirnstamm, Rückenmark und Kleinhirn, insbesondere bei jungen Erwachsenen.<sup>5</sup> Die Patienten erholen sich meist, allerdings ist das KIS oft die erste Manifestation einer MS.<sup>6</sup> Risikofaktoren für das Fortschreiten zur MS sind bereits vorhandene, klinisch unauffällige MRT Läsionen und oligoklonale Banden im Liquor.<sup>7</sup> 88% der Patienten mit KIS und abnormen MR Befunden entwickeln über einen Zeitraum von 14 Jahren das klinische Vollbild einer MS, KIS-Patienten mit normalen MRT Untersuchungsergebnissen nur in 19% der Fälle.<sup>8</sup>

Die weiteren Verläufe der MS können unterschiedlich sein. Es wird unterschieden zwischen

- der schubförmig progredienten MS
  - mit vollständiger Remission
  - mit unvollständiger Remission
- der sekundär progredienten MS
- der primär progredienten MS
- der primär progredienten MS mit Schüben

Schubförmig progrediente MS (relapsing remitting, RRMS): Nach der Erstmanifestation kommt es zum Auftreten weiterer Schübe, die sich anfangs vollständig zurückbilden können, im weiteren Verlauf der Erkrankung jedoch Residualsymptome hinterlassen. Ein Schub muss zumindest von 24-stündiger Dauer sein und einen Mindestabstand zum letzten Schub von 30 Tagen haben. Bei 80-85% der Patienten beginnt die MS mit einem schubförmigen Verlauf.<sup>2</sup>

Sekundär progrediente MS (secondary progressive, SPMS): Im weiteren Verlauf der Erkrankung schreitet das Ausmaß der Symptome auch ohne klinisch fassbarer Schubaktivität voran.<sup>3</sup>

Primär progrediente MS (primary progressive, PPMS): Bei der primär progredienten Verlaufsform nimmt das Ausmaß der Behinderung stetig zu, ohne dass es zu akuten Schüben kommt. Dies trifft für 15% aller Patienten mit MS zu. Dieser primär fortschreitende Verlauf findet sich gehäuft bei spätem Krankheitsbeginn bzw. bei vorwiegend spinaler Symptomatik.<sup>3</sup>

Primär progrediente Form mit Schüben (progressive relapsing, PRMS): Ungefähr ein Viertel der Patienten mit primär progredienter Symptomatik zeigt zusätzlich überlagerte Schübe. Diese Verlaufsform ist laut Kremenutzky et al. im Vergleich zur PPMS nicht mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet.<sup>9</sup> Im Gegensatz dazu könnte die PRMS laut einer Studie von 2004 jedoch schneller zu einem höheren Behinderungsgrad führen als die PPMS.<sup>10</sup>

Benigne Multiple Sklerose: 10-20% der Patienten mit schubförmiger Verlaufsform leiden an benigner MS. Sie zeigen auch nach Jahren keinen oder einen nur gering ausgeprägten Behinderungsgrad.<sup>11</sup>

#### **1.1.4 Quantifizierung des Behinderungsgrades**

Die Beurteilung des Behinderungsgrades kann nach zwei verschiedenen Skalen vorgenommen werden. Die EDSS-Skala nach Kurtzke (expanded disability status scale) quantifiziert auf 20 Stufen neurologische Symptome, Einschränkungen der Gehfähigkeit bis hin zum Grad der Pflegebedürftigkeit.<sup>12</sup> Eine neuere Einteilung stellt die MS-functional-composite Skala (MSFC) dar. Diese bewertet neben der Einschränkung der Gehfähigkeit zusätzlich die Funktion der Arme und die kognitiven Symptome.<sup>13</sup> Die Bedeutung der MSFC dürfte gegenüber der EDSS zunehmen, da sie besser mit den Befunden der MRT-Untersuchungen korreliert und außerdem eine signifikante Korrelation mit der von Patienten berichteten Lebensqualität zeigt.<sup>14</sup>

## **1.1.5 Symptome**

### ***1.1.5.1 Retrobulbärneuritis***

Die retrobulbäre Optikusneuritis (ON) zeigt eine meist einseitige, innerhalb von Tagen auftretende Visusverschlechterung, eventuell mit Bulbusschmerzen. Ist der distale Teil des Sehnervs betroffen, zeigt sich das Bild einer Papillitis mit Verschlechterung des zentralen Sehens. Die Sehschärfe bessert sich in den meisten Fällen nach ein bis zwei Wochen, oft kommt es aber auch zu bleibender Entmarkung des Sehnervs mit Amblyopie. Der Sehnerv kann mehrere Male befallen sein, auch ein Befall der kontralateralen Seite ist nicht selten.<sup>2, 3</sup> Die Retrobulbärneuritis ist in ca. 30% der MS-Fälle das Erstsymptom. Je jünger die Patienten sind, desto höher ist ihr Risiko, das Vollbild einer MS zu entwickeln. Des Weiteren beeinflussen Diabetes, Alkoholabusus und Nasennebenhöhlenentzündungen das Progressionsrisiko.<sup>2</sup> Die ON entwickelt sich aber nicht zwangsläufig zur MS weiter. In der Optic Neuritis Treatment Trial Studie zeigten 28% der Patienten mit magnetresonanztomografisch bestätigten Optikusneuritiden auch nach 15 Jahren keinen Schub.<sup>15</sup>

### ***1.1.5.2 Okulomotorikstörungen***

Störungen der Augenmotorik sind ein häufiges Symptom bei MS-Kranken. Es zeigen sich meist einseitige, asymmetrische Lähmungen der Augenmuskeln, insbesondere jener im Innervierungsgebiet des N. abducens, seltener des N. trochlearis.<sup>2</sup> Die internukleäre Ophthalmoplegie wird bei ca. einem Drittel der MS Patienten beobachtet.<sup>3</sup> Störungen der Okulomotorik können akut sein und einen Beweis für räumliche Dissemination darstellen oder mit dem Verlauf der MS schleichend fortschreiten und so eventuell einen Hinweis auf die weitere Prognose der MS geben.<sup>16</sup>

### ***1.1.5.3 Hirnnervenbefall***

Die MS kann Ursache für die Entstehung einer Trigeminusneuralgie (TN) sein. Die Prävalenz von Trigeminusneuralgien bei MS Patienten liegt zwischen 1,9% und 4,9%. MS Patienten haben gegenüber der Normalbevölkerung ein 20fach erhöhtes Risiko, eine TN zu entwickeln.<sup>17</sup> Die MS-assoziierte Form der TN tritt häufiger auf als die idiopathische Form.<sup>2</sup>

Die TN ist typischerweise charakterisiert durch elektrochockartige Schmerzen im Bereich der Äste des N. trigeminus.<sup>17</sup> Neben der TN kann auch ein Befall des N. facialis zu Schmerzempfindungen führen. Weiteres Zeichen eines Hirnstammbefalls kann eine hemifaziale Myokymie darstellen.<sup>2</sup>

#### ***1.1.5.4 Pyramidenbahnsymptome***

Paresen finden sich im Verlauf einer MS ausgesprochen häufig. Die distalen Gliedabschnitte sind häufiger betroffen als die proximalen. Sämtliche Ausprägungsgrade von spastischen Lähmungen sind möglich, von Beeinträchtigungen der Feinmotorik bis zur Hemiplegie. Die Muskeleigenreflexe sind meist gesteigert, im weiteren Verlauf treten spastische Tonuserhöhungen und Kloni dazu.<sup>2</sup> Wenn zu viele spinale Entmarkungsherde die Bögen der Eigenreflexe unterbrechen, können diese trotz des spastischen Erscheinungsbildes fehlen.<sup>3</sup> MS Patienten zeigen schon in frühen Krankheitsstadien abgeschwächte Bauchhautreflexe und eine verstärkte Mattigkeit und rasche Ermüdbarkeit.<sup>2</sup>

#### ***1.1.5.5 Sensibilitätsstörungen***

MS Patienten klagen häufig über Parästhesien und Dysästhesien, diese treten gelegentlich auch als Frühsymptome auf. Oft findet sich ein vermindertes Vibrationsempfinden an den unteren Extremitäten. Schmerzempfindungen kommen bei ca. 25% vor, sie finden sich gehäuft am Rumpf oder den Extremitäten. Selten ist der Tastsinn gestört.<sup>3</sup> In seltenen Fällen zeigt sich die MS mit akuten radikulären Schmerzen als Erstmanifestation.<sup>18</sup> Die Gefühlsstörungen sind nicht an Dermatome gebunden, an Armen und Beinen zeigt sich ein handschuh- bzw. strumpfförmiger Befall, am Rumpf ein querschnittartiger.<sup>3, 19</sup> Das Nackenbeugezeichen nach Lhermitte ist bei ca. 1/3 der Patienten positiv, bei jedem zweiten von ihnen tritt es im ersten Schub auf.<sup>3</sup>

#### ***1.1.5.6 Zerebelläre Symptome***

Zerebelläre Symptome finden sich bei 75% aller MS Patienten und umfassen ein ataktisches Gangbild, Dysdiadochokinese und eine Dysmetrie der Bewegungen. Im weiteren Verlauf der

MS präsentiert sich das Vollbild der Charcot'schen Trias mit Nystagmus, Intentionstremor und skandierendem Sprachstil.<sup>3</sup>

#### ***1.1.5.7 Blasenstörungen***

75% der MS Patienten weisen irgendwann im Krankheitsverlauf Miktionsstörungen auf, 50% weisen schließlich dauerhafte Störungen der Blasenentleerung auf. Diese können in Restharnbildung oder Dranginkontinenz bestehen. Die Infektionsgefahr ist entsprechend erhöht.<sup>3</sup> Die MS-assoziierten Störungen der Blasenentleerung sind auf Entmarkungsprozesse im Rückenmark zurückzuführen.<sup>20</sup>

#### ***1.1.5.8 Kognitive und psychische Störungen***

Kognitive Einschränkungen zeigen sich bei 40-65% der MS Patienten im Krankheitsverlauf, insbesondere in einer verminderten Fähigkeit für komplexe Aufgaben, in verminderter Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und verminderten Exekutivfunktionen. Diese Phänomene treten sowohl bei subklinischen, abnormen radiologischen Befunden, bei KIS, wie auch in allen Phasen der klinisch manifesten MS auf. Die kognitive Dysfunktion korreliert mit der Läsionslast in der MRT und der regionalen Atrophie. Das Ausmaß und die Zunahme der MR-Abnormitäten weisen auf die weitere kognitive Verschlechterung hin.<sup>21</sup>

MS Patienten leiden signifikant häufiger an psychologischen Störungen als die Normalbevölkerung. Depressionen sind mit einer Lebenszeitprävalenz von 50% bei MS Patienten die häufigste psychiatrische Erkrankung.<sup>22</sup> Sie treten gehäuft während Schüben auf und verstärken eventuell Müdigkeit und kognitive Störungen. Angstzustände treten ebenfalls gehäuft auf. Des Weiteren finden sich bipolare Störungen oder Psychosen.<sup>23</sup> Suizide treten gehäuft auf, insbesondere bei Männern in den ersten fünf Erkrankungsjahren.<sup>24</sup>

#### ***1.1.5.9 Symptomkombinationen***

Die genannten Symptome können unabhängig voneinander auftreten, es finden sich aber auch charakteristische Symptomkombinationen, die die Diagnose MS wahrscheinlicher machen.<sup>2</sup>

- Gefühlsstörungen an den Händen und spastische Paraparese der Beine

- Spastisch-ataktischer Gang mit Missempfindungen und Blasenstörungen
- Inkomplettes Querschnittssyndrom mit Nystagmus und skandierender Sprache
- Rezidivierende, flüchtige Lähmungen wechselnder Augenmuskelnerven

## **1.2 Diagnose der Multiplen Sklerose**

Zeigt ein Patient erstmals verdächtige neurologische Symptome, muss geklärt werden, ob diese auf MS zurückzuführen sind. Aus diesem Grund wurde von Polman et al. eine Definition eines Anfall bzw. Schubs erstellt. Neurologische Symptome müssen zumindest über 24h dauern, und dürfen nicht gemeinsam mit einer Infektion oder Fieber auftreten.<sup>25</sup> Die Diagnose MS darf nur gestellt werden, wenn die Kriterien für räumliche und zeitliche Dissemination erfüllt sind und die Symptome durch keine andere Krankheit erklärt werden können. Sind die Symptome entweder zeitlich oder räumlich disseminiert, lautet die Diagnose „mögliche MS“.

Die MS Diagnostik stützt sich auf die Diagnosekriterien nach McDonald, die zuletzt 2010 modifiziert wurden und welche die MR-Bildgebung in den Vordergrund rücken.<sup>25</sup> Die Bedeutung der MRT, sowohl der konventionellen wie auch der speziellen Verfahren, in der Diagnostik der MS soll genau erläutert werden. Die Informationen im Kapitel MRT in der MS Diagnostik stammen, sofern nicht anders angegeben, aus der Übersichtsarbeit von Filippi und Rocca aus dem Jahr 2011.<sup>26</sup>

### **1.2.1 MRT in der MS Diagnostik**

Der MRT kommt in der Diagnostik der MS entscheidende Bedeutung zu. Konventionelle MR-Verfahren stellen in der Diagnosefindung und der Verlaufskontrolle etablierte Werkzeuge dar. Mittels neuerer Verfahren ist es möglich, genauere Einblicke in die pathophysiologischen Mechanismen der MS zu bekommen und bessere Verlaufsprognosen erstellen zu können, als dies mit konventionellen MR Methoden bisher der Fall war.<sup>5</sup>

Die MRT weist eine hohe Sensitivität in Bezug auf MS Läsionen auf. Derzeit gängige Diagnosekriterien für die MS bei Patienten mit KIS beruhen auf dem Nachweis von räumlich und zeitlich disseminierten klinischen Symptomen bzw. kernspintomografischen Entmarkungsherden (Plaques).<sup>25</sup> Die konventionelle MRT Diagnostik basiert auf der

Darstellung von Läsionen an für MS charakteristischen Lokalisationen (juxtacortikal, periventrikulär, Corpus callosum, Hirnstamm, Kleinhirn).<sup>3</sup> Diese abnormen MR Befunde können sich präsentieren als

- Hyperintensitäten in T2 gewichteten Spin-Echo-Bildern und FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) Bildern
- Hypointensitäten in T1 gewichteten MR Bildern
- kontrastmittelaufnehmende Läsionen in T1 gewichteten Bildern

Der Nachteil an hyperintensiven Läsionen in T2 gewichteten Spin-Echo- und FLAIR-Bildern ist die geringe Spezifität in der Unterscheidung der zugrundeliegenden Pathologie. T2 hyperintense Läsionen kommen durch eine verstärkte Wassereinlagerung zustande. Sowohl Ödeme, wie auch Entzündungen, Demyelinisierungen, Remyelinisierungen, Narbenbildungen und der Verlust von Axonen stellen sich als hyperintense Läsionen dar, eine Differenzierung ist schwierig.<sup>26</sup>

Gadolinium-aufnehmende T1 gewichtete Bilder ermöglichen eine Differenzierung zwischen akut-aktiven und inaktiven Läsionen, da es entzündungsbedingt zu einer vermehrten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke kommt, was eine verstärkte Kontrastmittel (KM)-Aufnahme nach sich zieht.<sup>26</sup>

Hypointensitäten in T1 gewichteten Bildern können Ausdruck einer akuten Entzündung sein und sich zurückbilden. 20%-30% bleiben jedoch im weiteren Verlauf hypointens und sind ein Zeichen für eine manifeste Gewebedestruktion (black holes).<sup>3, 27</sup>

Durch den verstärkten Einsatz der MRT in der Neuroradiologie werden vermehrt MS ähnliche T2 Hyperintensitäten bei asymptomatischen Patienten entdeckt. Das Risiko des Fortschreitens dieser „radiologisch isolierten Syndrome“ liegt laut Lebrun et al. nach einem follow-up von 5,2 Jahren bei 33%.<sup>28</sup>

### ***1.2.1.1 Diagnosekriterien***

Die aktuellen MS Diagnosekriterien stützen sich auf den Nachweis von zeitlich und räumlich disseminierten klinischen Symptomen, bzw. wenn diese nicht gegeben sind, auf die radiologische Darstellung disseminierter Entmarkungsherde.<sup>25</sup> Im Jahr 2001 hielt die MRT mit den McDonald Kriterien Einzug in die standardisierte MS Diagnostik.<sup>29</sup> In den Jahren 2005<sup>30</sup> und 2010<sup>25</sup> wurden diese einer Revision unterzogen, um den Nachweis von räumlicher und zeitlicher Dissemination zu vereinfachen, bei gleichzeitiger Erhöhung der Sensitivität

ohne Reduktion der Spezifität.<sup>25</sup> Nach den aktuellen Empfehlungen von 2010 ist die räumliche Dissemination (DIS) in der MRT gegeben, wenn jeweils mindestens eine Läsion in T2 gewichteten Bildern an zumindest zwei der folgenden Lokalisationen nachzuweisen ist: periventrikulär, juxtacortical, infratentoriell und im Rückenmark (nicht gezählt werden dürfen Läsionen im Rahmen eines Hirnstamm- oder Rückenmark-Syndroms).<sup>25</sup> Das Kriterium der zeitlichen Dissemination (DIT) ist erfüllt, wenn erstens eine neue T2 Hyperintensität oder eine KM-aufnehmende Läsion in einem follow-up MRT auftritt, mit Referenz zu einer Basisuntersuchung, unabhängig davon, wann diese Erstuntersuchung stattgefunden hat, oder wenn zweitens gleichzeitig eine KM aufnehmende und eine Nicht-KM-aufnehmende Läsion nachgewiesen werden kann. Die DIT kann somit bereits in einem einzigen MRT-Scan nachgewiesen werden, was eine Vereinfachung zu früheren Empfehlungen darstellt.<sup>25</sup> In der Revision der McDonald Kriterien von 2005 wurden auch die Leitlinien für die Diagnose der PPMS vereinfacht.<sup>30</sup> In der Revision von 2010 wurden die Anforderungen für die DIS bei PPMS durch die bereits beschriebenen aktuellen DIS Kriterien ersetzt.<sup>25</sup> Die aktuellen Kriterien für die Diagnose der PPMS: Der Patient muss über ein Jahr ein Fortschreiten der Erkrankung zeigen und zwei der drei folgenden Punkte müssen erfüllt sein: erstens, mindestens eine Läsion an mindestens zwei typischen Lokalisationen (periventrikulär, juxtacortical, infratentoriell); zweitens, mindestens zwei T2 hyperintense Läsionen im Rückenmark; drittens, positive oligoklonale Banden oder einen erhöhten IgG Index im Liquor.<sup>25</sup>

#### ***1.2.1.2 Konventionelle MRT bei Patienten mit gesicherter MS***

Bei Patienten, für die die Diagnose MS als gesichert angenommen wird, kommen Spin Echo-, FLAIR und KM aufnehmende T1 gewichtete Bilder zur Abschätzung der Läsionslast zum Einsatz.<sup>26</sup> Laut Paty et al. beträgt die Zunahme der T2 Hyperintensitäten ungefähr 5 bis 10% pro Jahr bei RRMS und SPMS.<sup>31</sup> Die Menge an T2 Läsionen unterscheidet sich zwischen den einzelnen MS Entitäten. Patienten mit SPMS zeigen mehr T2 Plaques als Patienten mit BMS, RRMS und PPMS.<sup>32</sup> Die Korrelation zwischen den in der konventionellen MRT erkennbaren Pathologien und dem klinischen Krankheitsverlauf ist jedoch nur mäßig ausgeprägt.<sup>33</sup> Dies lässt sich zurückführen auf die mangelnde Fähigkeit der konventionellen MRT in der Differenzierung des zugrundeliegenden pathologischen Prozesses in den Plaques und auf die Unfähigkeit, pathologische Vorgänge außerhalb der Plaques bzw. Reparaturvorgänge des ZNS erkennen zu können. Bei T2 Hyperintensitäten lässt sich eine Plateaubildung bei einem

EDSS Wert von 4,5 feststellen. Bei höheren EDSS Werten findet sich keine Zunahme an T2 Läsionen mehr.<sup>34</sup> Eine hohe Anzahl KM aufnehmender T1 Läsionen korreliert mit hoher klinischer Schubrate, Zunahme der T2-Läsionslast und zunehmender Hirnatrophie.<sup>3</sup> Kappos et al. konnten aber keine Korrelation zwischen der Zahl KM-aufnehmender T1 Läsionen und der Zunahme des EDSS über zwei Jahre feststellen.<sup>35</sup>

Die Einführung neuerer MR Methoden könnte unser Wissen über die zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge und die Möglichkeiten in Diagnose, Prognose und Überwachung von MS Patienten erweitern und somit eine wichtige Ergänzung zur konventionellen MRT darstellen.<sup>36, 37</sup>

#### ***1.2.1.3 MS-imitierende WMLs anderer Genese***

Läsionen der weißen Hirnsubstanz (white matter lesions, WMLs) sind nicht spezifisch für MS, sondern treten bei einer Reihe von Erkrankungen und auch bei gesunden Personen im fortgeschrittenen Alter regelmäßig auf. Demyelinisierungen, Axonverlust, Proliferationen von Gliazellen und Infarkte sind häufige pathologische Korrelate von Signalveränderungen der weißen Substanz.<sup>26</sup> Die Störung der neuronalen Strukturen führt zu einem erhöhten Wassergehalt im betreffenden Gebiet, was sich, unabhängig von der zugrundeliegenden Pathologie, als Hyperintensität in T2 gewichteten und FLAIR Bildern zeigt.<sup>26</sup> Bei den meisten asymptomatischen Patienten lassen sich WMLs auf ischämische Ursachen rückführen, vaskuläre Risikofaktoren sind mit WMLs assoziiert.<sup>38</sup> WMLs, die im Zuge ischämischer Prozesse entstehen, sind denen bei MS in der konventionellen MRT sehr ähnlich, jedoch ist mit den gängigen Diagnosekriterien eine Unterscheidung mit hoher Sensitivität und Spezifität möglich.<sup>39</sup> Neue MRT Methoden könnten in der Zuordnung der WMLs zur Diagnose MS eine Hilfestellung leisten.<sup>26</sup>

#### ***1.2.1.4 Spezielle MRT und ihre Rolle in der Diagnostik der Multiplen Sklerose***

Wie von Filippi und Rocca<sup>26</sup> beschrieben, ermöglichen uns verschiedene neuere MR Methoden Einblicke in die pathophysiologischen Mechanismen der MS und erlauben eine bessere Darstellung pathologischer Substrate als dies mit konventioneller MR möglich wäre. Die Einführung dieser Techniken in den klinischen Routinebetrieb wird derzeit aber nicht empfohlen, da noch keine standardisierten Anwendungsrichtlinien vorliegen und der Betrieb

für den Anwender mit erhöhten finanziellen Belastungen verbunden wäre. Diese speziellen Methoden dürfen in einer Abhandlung über die radiologische MS Diagnostik nicht fehlen, und sollen daher kurz vorgestellt werden.

#### 1.2.1.4.1 Kontrastmittel

Die Anwendung von superparamagnetischen Eisenpartikeln (ultrasmall particles of iron oxide [USPIOs]) als Kontrastmittel bringt eine verbesserte Darstellung von Entzündungsprozessen mit sich.<sup>26</sup> Die superparamagnetischen Partikel werden von Makrophagen aufgenommen, die sich in Entzündungen anreichern. Die Verabreichung von USPIOs kann als Ergänzung zu Gadolinium-KM gesehen werden, da manche Läsionen nur mit Gadolinium, manche nur mit USPIOs sichtbar sind.<sup>40</sup> USPIOs können sich früher in Läsionen anreichern und können in ihnen auch länger persistieren als Gadolinium.<sup>40</sup> Mit Ausnahme eines oral applizierbaren Produkts wird diese Art von MR-Kontrastmitteln allerdings nicht mehr kommerziell hergestellt.

#### 1.2.1.4.2 Double inversion recovery MR

Mittels konventioneller MR Methoden ist es kaum möglich MS Läsionen in der grauen Substanz zu identifizieren. Double IR MR Sequenzen erlauben uns eine bessere Darstellung von kortikalen Läsionen, indem sie sowohl das Signal der weißen Substanz wie auch das des Liquors unterdrücken.<sup>26</sup> Kortikale Läsionen werden als Hyperintensitäten dargestellt. Läsionen im Kortex finden sich bei sämtlichen MS Subtypen, bei SPMS häufiger als bei RRMS.<sup>41</sup> Einen Mehrwert gegenüber konventioneller MR könnte die Double IR MR im Hinblick auf die Prognose des Behinderungsgrades aufweisen. Studien fanden eine Korrelation zwischen kortikaler Läsionslast und dem Fortschreiten der Behinderung über zwei bzw. drei Jahre und zwischen der Läsionslast und dem Schweregrad der kognitiven Behinderung bei schubförmiger MS.<sup>42, 43, 44, 45</sup> Nachteile dieser Technik sind die niedrige Detektionsrate (nur 4,6% aller kortikalen Läsionen werden entdeckt), das niedrige Signal-Rausch-Verhältnis und die Anfälligkeit für Bildartefakte.<sup>26</sup>

#### 1.2.1.4.3 Atrophie

Die Messung der Hirnatrophie mittels T1 gewichteten Bildmaterials erlaubt uns eine Einschätzung des Ausmaßes der Zerstörung des Hirngewebes. Ursache für die Atrophie ist der MS bedingte Verlust von Axonen und Neuronen.<sup>3</sup> Im Durchschnitt verlieren Patienten mit RRMS oder SPMS 0,7%-1% ihrer Hirnmasse im Jahr.<sup>46</sup> Laut Shiee et al. ist MS jedoch nicht zwingend mit einer Volumsabnahme der weißen Substanz verbunden. Die Atrophie kann nämlich durch eine Hypertrophie aufgrund der zugrundeliegenden pathologischen Prozesse, wie Entzündungs- und Reparaturvorgänge kompensiert werden.<sup>47</sup> Die Abnahme der Hirnmasse korreliert moderat mit der Zunahme der Behinderung bei RRMS und SPMS<sup>26</sup>, stärker ist die Korrelation mit dem Grad an neuropsychologischen Symptomen.<sup>48</sup> Mittels neuerer Methoden ist es möglich, die Abnahme der grauen und weißen Substanz separat zu messen. Die Abnahme der grauen Substanz findet schon in frühen Krankheitsphasen statt<sup>49</sup>, korreliert mit dem klinischen Behinderungsausmaß<sup>50</sup> und der kognitiven Verschlechterung<sup>51</sup>, und nimmt im Krankheitsverlauf zu.<sup>52</sup> Ausmaß und Lokalisation der Atrophie unterscheiden sich zwischen den MS Subtypen. Die Lokalisation und das Ausmaß der Atrophie könnten Hinweis sein auf die Pathophysiologie bestimmter neurokognitiver Einschränkungen. Atrophie im Hippocampus<sup>53</sup> ist assoziiert mit Gedächtnisdefiziten, eine Reduktion der grauen Substanz im Frontal- und Parietallappen hängt mit dem Grad an Fatigue zusammen.<sup>54</sup>

#### 1.2.1.4.4 Magnetisierungstransferbildgebung

Die Magnetisierungstransfer MR (Magnetization Transfer MR Imaging, MTI) beruht auf dem Austausch der Magnetisierung zwischen freien Wasserstoffionen und jenen Protonen, die Teil eines Makromoleküls sind. Durch Anwendung eines off-resonance Hochfrequenzimpulses werden die Protonen in den Molekülen gesättigt und ihre Magnetisierung auf die freien Protonen übertragen. Diese stehen dann für die Signalgenerierung nicht mehr zur Verfügung, die Nettomagnetisierbarkeit nimmt ab und das Signal wird schwächer. Das Verhältnis zwischen der Signalstärke mit und ohne dem Hochfrequenzimpuls wird als MTR (magnetization transfer ratio) bezeichnet. Mittels MTR können Veränderungen im Hirnparenchym identifiziert werden, die mit konventioneller MR nicht sichtbar wären. Die MTI erlaubt möglicherweise eine Differenzierung von MS Läsionen anhand des MTR: ein sehr niedriges MTR weist auf einen demyelinisierenden Prozess hin, ein nur leicht vermindertes MTR auf ein ödematöses Geschehen.<sup>55</sup> Postmortale Untersuchungen konnten

die gute Korrelation zwischen der Verminderung des MTR und dem Ausmaß der Parenchymschädigung beweisen.<sup>56</sup> Studien haben gezeigt, dass eine Abnahme des MTR dem Auftreten neuer Läsionen teilweise um Tage bis Wochen vorausgeht und dass die Reduktion des MTR bei Patienten mit progressiven Verlaufsformen stärker ausgeprägt ist.<sup>57</sup> Bei Patienten mit schubförmiger Verlaufsform wurde die Verringerung des MTR als unabhängiger Prädiktor für das Ausmaß der Behinderung in den folgenden 8 Jahren identifiziert.<sup>58</sup> Die Abnahme des MTR in der grauen Substanz korreliert auch bei Patienten mit PPMS mit der Verschlechterung der klinischen Symptome.<sup>59</sup>

#### 1.2.1.4.5 Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die Diffusions-Tensor-Bildgebung ermöglicht die Darstellung der Diffusionsbewegung von Wassermolekülen im Körpergewebe. Mittels mittlerer Diffusivität und fraktionaler Anisotropie (FA) können Änderungen im Diffusionsverhalten von Geweben gemessen und in Schnittbildern dargestellt werden. Postmortalen Untersuchungen zufolge entsprechen Veränderungen der Diffusion bei MS Patienten Demyelinisierungen und Axonverlusten.<sup>60</sup> Änderungen der Diffusion, sowohl im Bezug auf Richtung (FA) wie auch Quantität (mittlere Diffusivität) finden sich bei Patienten mit MS von Beginn der Krankheit in der weißen und in der grauen Substanz und verstärken sich im Krankheitsverlauf.<sup>61</sup> Bei Patienten mit RRMS korreliert die mittlere Diffusivität mit dem Grad der kognitiven Einschränkungen<sup>62</sup>, bei PPMS ist sie ein Prädiktor für die Behinderung in den folgenden 5 Jahren.<sup>63</sup> Ein Methode, die auf der Diffusions-Tensor-Technologie basiert ist die Traktographie. Dabei werden mittels der Diffusionsrichtung Nervenfaserbündel zur Darstellung gebracht. Die Traktographie könnte helfen, den Zusammenhang zwischen den klinischen Parametern, wie dem Behinderungsgrad, und den Schäden der weißen Substanz besser zu dokumentieren.<sup>26</sup>

#### 1.2.1.4.6 MR Spektroskopie

Die MR Spektroskopie ist ein Verfahren, mittels dem die biochemische Zusammensetzung von Geweben nichtinvasiv analysiert werden kann. Der Nutzen für die MS Diagnostik besteht darin, dass bei Multipler Sklerose Änderungen der Zusammensetzung der Metaboliten im neuronalen Gewebe vorkommen und so eine frühere Diagnostik und ein besserer Einblick in die Pathophysiologie ermöglicht wird. Veränderungen der biochemischen Zusammensetzung

treten in der weißen Substanz auf, bevor eine fokale Läsion mit konventioneller MRT fassbar ist und sind in akuten Läsionen über mehrere Monate nachweisbar.<sup>64</sup> In aktiven MS Plaques kann ein Anstieg des Cholins und des Laktats nachgewiesen werden, bei gleichzeitiger Verminderung des NAA (N-Acetylaspartat).<sup>65</sup> Diese Veränderungen sind jedoch nicht spezifisch und können etwa auch bei manchen hirneigenen Tumoren gefunden werden. Neben einem Anstieg von Cholin, Laktat und Lipiden sind verminderte Spiegel von NAA und Kreatin in hirneigenen Tumoren zu finden.<sup>66</sup> Eine Differenzierung ist eventuell mittels des NAA/Kreatin-Verhältnisses möglich, das bei neuronaler Zerstörung signifikant höher ist als bei Gliomen.<sup>66</sup> Bei Patienten mit PPMS wurden verminderte Level von Glutamat/Glutamin im Kortex gefunden, welche mit dem Ausmaß der Behinderung entsprechend der EDSS korrelierten.<sup>67</sup>

#### 1.2.1.4.7 Darstellung von Eisenablagerungen im neuronalen Gewebe

Abnorm hohe Eisenablagerungen sind ein häufiger Befund bei MS.<sup>68</sup> Ursachen hierfür dürften einerseits Entzündungsvorgänge sein, die zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke mit Erhöhung der Durchlässigkeit für Eisen und zu einer vermehrten Ansammlung von eisenreichen Makrophagen führen und andererseits eine verminderte axonale Eisen-Clearance.<sup>26</sup> Die erhöhten Eisenlevel dürften bei MS-Patienten Hypointensitäten in T2 gewichteten Bildern und verkürzte T2 Relaxationszeiten in Basalganglien, Thalamus, Ncl. dentatus und Cortex nach sich ziehen.<sup>69</sup> Die verminderte Sichtbarkeit in T2 gewichteten Bildern könnte Ausdruck der mit einer vermehrten Eisenablagerung einhergehenden, so starken Gewebeschädigung sein, dass nicht einmal mehr Entzündungsvorgänge ablaufen.<sup>70</sup> T2 Hypointensitäten in der grauen Substanz korrelieren mit dem Grad an klinischer Behinderung und kognitiver Einschränkung<sup>69</sup> und nehmen mit dem Fortschreiten der Krankheit zu.<sup>71</sup>

##### 1.2.1.4.7.1 Die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung

Die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI) nutzt die unterschiedliche magnetische Suszeptibilität (Magnetisierbarkeit) zur Differenzierung von Gewebearten. Die SWI ist in der Lage, jede Struktur darzustellen, die sich in seiner magnetischen Suszeptibilität vom umgebenden Gewebe unterscheidet, beispielsweise desoxygeniertes Blut, Hämosiderin, Ferritin oder Kalzium.<sup>26</sup> Erhöhte Eisenablagerungen im neuronalen Gewebe spielen bei

einigen neurologischen Störungen eine Rolle, daher kann neben der Diagnostik der MS potenziell auch diejenige von Insulten<sup>72</sup>, Traumen, Gefäßmalformationen oder Neoplasien<sup>73</sup> von einer verbesserten Sensitivität in der Darstellung erhöhter Eisenlevel profitieren.<sup>70</sup>

Der Mehrwert der SWI für die Diagnostik von MS liegt einerseits in der verbesserten Darstellung der Venen, andererseits in der Messung der abgelagerten Eisenmenge.<sup>70</sup> Die SWI könnte helfen, die Sensitivität und die Spezifität in der Diagnostik von MS Plaques zu erhöhen. Laut Hagemeier et al. erhöht die zusätzliche Verwendung der SWI Phaseninformation neben T1- und T2 gewichteten Bildern die Zahl an entdeckten WMLs bei MS.<sup>74</sup>

Möglichkeiten, eine Läsion korrekt der Diagnose MS zuzuordnen, bestehen in der Bestimmung charakteristischer Läsionslokalisationen (periventrikulär, subcortical, Corpus callosum) und –morphologien (ovoid, Dawson Finger). Diese Charakteristika können mittels SWI eventuell erklärt werden. Adams et al. konnten zeigen, dass Lokalisation und Morphologie der Läsionen durch einen perivenösen Entzündungsvorgang bedingt sind.<sup>75</sup> Autopsiestudien haben ebenfalls ergeben, dass ein klarer Zusammenhang zwischen periventrikulären Läsionen und perivenöser Lokalisation besteht.<sup>76</sup> Laut einer Studie von Tan et al. zeigten 94 von 95 MS Plaques eine zentral verlaufende Vene. Die Morphologie der Plaques folgte dem Verlauf der Vene, was die Hypothese der perivenösen Entstehung erhärtet.<sup>76</sup> Da mittels SWI desoxygeniertes Blut und damit Venen gut dargestellt werden können, stellt sich die Frage, ob die Darstellung einer zentralen Vene in der SWI spezifisch für MS Plaques gegenüber imitierenden Läsionen ist. Lummel et al. unterzogen zu diesem Zweck 15 MS Patienten und 15 Patienten mit WMLs anderer Genese einer 3 Tesla MR-Untersuchung mit FLAIR-Sequenz und suszeptibilitätsgewichteter Angiographie (SWAN). Sie kamen zum Ergebnis, dass das Vorhandensein einer zentralen Vene kein spezifisches Merkmal von MS Plaques sei, sondern auch bei WMLs anderer Genese zu finden ist. Bei 80% der MS-WMLs und bei 78% der WMLs in der Kontrollgruppe wurde eine zentral verlaufende Vene gefunden. Die WMLs wurden peripher supratentoriellen, periventrikulären und infratentoriellen Lokalisationen zugeteilt. Bei periventrikulären Läsionen fand sich der höchste Prozentsatz von WMLs mit zentraler Vene, sowohl in der Studiengruppe wie auch in der Kontrollgruppe. Periventrikuläre und infratentorielle Läsionen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe bezüglich der Existenz einer zentralen Vene, bei den supratentoriellen Läsionen fanden sich sogar signifikant mehr zentrale Venen in der Kontrollgruppe als in der MS-Gruppe.<sup>77</sup> Dass die Entstehung von MS Plaques mit venösen Gefäßen in Zusammenhang steht, wurde auch von Hammond et al.

mittels der SWI-Phaseninformation nachgewiesen. Die Plaques vergrößern sich entlang dem Venenverlauf.<sup>78</sup> Die enge Korrelation zwischen Venenverlauf und Entstehung von MS Plaques führte zur Entstehung der CCSVI Hypothese (Chronische Cerebro-Spinale Venöse Insuffizienz), die besagt, dass dem Entmarkungsprozess eine chronische venöse Abflußstörung zugrunde liege.<sup>79</sup> Mittels SWI konnte allerdings nur eine verminderte Sichtbarkeit des venösen Systems in periventrikulären WMLs bei RRMS festgestellt werden, was für eine verminderte Sauerstoffextraktion und damit gegen die CCSVI Hypothese spricht.<sup>80</sup> Die SWI erlaubt auch eine verbesserte Darstellung von Eisenablagerungen, wie sie in MS Plaques häufig vorkommen. So könnte die Phaseninformation der SWI eine Differenzierung zwischen akuten und chronischen Läsionen erlauben, und die abgelagerte Menge an Eisen in der Läsion einen Hinweis auf die Stärke der abgelaufenen Entzündungsaktivität geben.<sup>78</sup> Laut einer Studie von Haacke et al. erlaubt SWI eine genauere Abschätzung der Läsionslast und eine um 50% erhöhte Läsionsdetektion.<sup>81</sup>

Neben der Unterscheidung zwischen MS-Plaques und WMLs anderer Genese ist die Differenzierung zwischen aktiven und inaktiven Plaques von Bedeutung. Die Identifikation von aktiven MS Plaques wird derzeit primär abhängig von ihrer KM-Aufnahme in T1 gewichteten Bildern gestellt.<sup>82</sup> Suzuki et al. verglichen die Sensitivität und Spezifität der SWI bei der Diagnostik aktiver Läsionen mit konventioneller KM MRT. Sie kamen zum Ergebnis, dass mit suszeptibilitätsgewichteten Betragsbildern (magnitude images) die Kontrastmittelaufnahme von Läsionen vorhergesagt werden kann.<sup>83</sup> Grabner et al. gingen einen neuen Weg in der Darstellung von MS-Läsionen und verbanden die Vorteile der SWI (Darstellung der Venen und Eisenablagerungen) mit 3Tesla FLAIR Abbildungen der Läsionen.<sup>84</sup> Diese Überlagerungsbilder führten zur Entstehung eines neuen Kontrasts mit hyperintensiven MS Läsionen und hypointensen Venen und Eisenansammlungen.

#### 1.2.1.4.8 Magnetresonanzperfusionsbildgebung

Bei Patienten mit MS kann mittels MR Perfusionsbildgebung die Veränderung der Durchblutung im neuronalen Gewebe gemessen werden. Die Ergebnisse decken sich mit histopathologischen Studien, die bei MS ebenfalls Gefäßverschlüsse in Folge von Thrombosierungen der kleinen Venen und Kapillaren, von Hyalinisierungen der Venenwände und von intravaskulären Fibrinablagerungen, und damit einhergehende Änderungen der Durchblutungssituation festgestellt haben.<sup>85</sup> Die MR Perfusionsbildgebung erlaubt eine Differenzierung zwischen KM aufnehmenden Läsionen, die eine erhöhte Durchblutungsrate

aufweisen, und chronischen Entmarkungsherden mit verminderter Perfusion.<sup>86</sup> Einige Studien haben eine Korrelation zwischen dem Grad der Minderperfusion in scheinbar normaler weißer (NAWM, normal appearing white matter) und grauer Substanz und dem Ausmaß an manifester Behinderung<sup>87</sup> und neuropsychologischer Einschränkung festgestellt.<sup>88</sup>

#### 1.2.1.4.9 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) erlaubt uns eine bildliche Darstellung der funktionellen Änderungen, die im Zuge der MS Erkrankung auftreten und die sich bei sämtlichen Typen der MS finden. Die fMRT ermöglicht Einblicke in die funktionelle kortikale Reorganisation, die die im Krankheitsverlauf auftretenden klinischen Symptome begrenzt.<sup>89</sup> Durch die neuronalen Schädigungen werden Anpassungsmechanismen aktiviert, die zu einer teilweisen Kompensation der entstandenen Schäden führen. Diese Aufgabenübernahme durch andere Hirnareale kann mit der fMRT gezeigt werden. Rocca et al. haben diese Funktionsübernahme mit der Änderung der kortikalen Aktivität bei einfachen motorischen Aufgaben dokumentiert. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu verstärkter Aktivierung von Arealen, die bei Gesunden keine Beteiligung zeigen.<sup>90</sup>

#### 1.2.1.4.10 Die Bedeutung der Hochfeld-MRT

MRT-Untersuchungen mit einer magnetischen Feldstärke von derzeit bis zu 3 Tesla halten zunehmend Einzug in den klinischen Alltag, in der medizinischen Forschung werden am Menschen aktuell bis zu 7 Tesla eingesetzt. Die Ultrahochfeld-MRT vergrößert das Potential von quantitativen, metabolischen und funktionellen MR Aufnahmen. Im Vergleich zu Geräten mit 1,5 Tesla können mit Feldstärken von 3-4 Tesla eine höhere Anzahl an T2 Hyperintensitäten und KM aufnehmende Läsionen erkannt werden.<sup>26</sup> Ultrahochfeld-MRT-Untersuchungen (7 Tesla) stellen Morphologie und die Assoziation mit venösen Gefäßen mit einer Genauigkeit dar, die mit einer histopathologischen Untersuchung vergleichbar ist.<sup>26</sup> Während Hyperintensitäten in konventionellen T2 gewichteten MR Untersuchungen nicht mit Sicherheit Demyelinisierungen als Ursache haben, ermöglicht Ultrahochfeld-MRT eine spezifischere Identifikation von MS-WML gegenüber WMLs anderer Genese, indem die perivenöse Lokalisation von MS Plaques tendenziell besser dargestellt werden kann.<sup>91</sup>

Plaques um Venen sind verdächtig auf MS-assoziierte Demyelinisierung. Tallantyre et al. zeigten mittels Ultrahochfeld-MR-Untersuchungen, dass MS-WMLs eine signifikant höhere Anzahl von perivenösen Lokalisationen aufweisen als WML anderer Genese, was bei der in vivo Unterscheidung zwischen MS Läsionen und Nicht-MS Läsionen hilfreich sein kann.<sup>91</sup> Einen weiteren Vorteil von Ultrahochfeld-MR-Untersuchungen stellt die erhöhte Sensitivität gegenüber lokalen, von Eisenablagerungen verursachten Magnetfeldinhomogenitäten in Basalganglien auf.<sup>92</sup>

#### ***1.2.1.5 Spinale MR Diagnostik***

Bei Patienten, die im Rahmen eines KIS spinale Symptome zeigen, ist die MR Diagnostik beim Ausschluss von Differenzialdiagnosen von Bedeutung. Bei Patienten mit diagnostizierter MS sind wiederholte MRT-Untersuchungen des Rückenmarks (RM) nur sinnvoll, wenn atypische Symptome oder neue Symptome auftreten, die mit Rückenmarksläsionen vereinbar sind.<sup>25</sup> Spin Echo Sequenzen erkennen MS-assoziierte Rückenmarksabnormalitäten mit hoher Sensitivität.<sup>93</sup> Spinale MS Läsionen liegen häufiger cervical, peripher in der weißen Substanz, erstrecken sich über max. zwei Wirbelkörpersegmente, nehmen typischerweise max. den halben RM Durchmesser ein und präsentieren sich nicht hypointens in T1 gewichteten Bildern.<sup>93</sup> Spinale Läsionen bei MS sind häufig, ohne dass sich auch Symptome zeigen müssen. Etwa 30-40% der Patienten mit KIS und 90% der Patienten mit diagnostizierter MS zeigen asymptomatische Läsionen.<sup>93</sup> Eine Atrophisierung des RM findet sich häufiger bei fortschreitender MS<sup>93</sup> und korreliert stärker mit dem klinischen Behinderungsgrad als die T2-Läsionslast.<sup>94</sup> Spezielle MRT Methoden haben ihren Einzug auch in der Diagnostik spinaler Läsionen gehalten. So zeigen Magnetisierungstransfer-MRT und Diffusions-Tensor-Bildgebung abnorme Werte bei diagnostizierter MS.<sup>95</sup> MR-spektroskopische Untersuchungen fanden bei MS-Schüben mit cervicaler Symptomatik erhöhte Level an NAA.<sup>96</sup> In Studien mit fMRT bei Patienten mit RRMS und PPMS wurde eine verstärkte Aktivität im cervicalen RM gefunden, die eine Korrelation mit dem Grad der klinischen Behinderung und dem Ausmaß der Gewebeschädigung aufweist.<sup>97, 98</sup>

### ***1.2.1.6 Die MRT in der Überwachung des Therapieerfolges***

Die MS Krankheitsaktivität kann mit Dual Echo Sequenz und KM aufnehmenden T1 Bildern besser dokumentiert werden als durch klinische Bewertung der Schübe. Goodin et al. und Sormani et al. konnten zeigen, dass die MS-Aktivität in konventionellen MR Untersuchungen einen guten Surrogatmarker für die klinische Aktivität darstellt.<sup>99, 100</sup>

### **1.3 Ziel unserer Studie**

WMLs in der MRT sind nicht spezifisch für MS, sondern kommen bei einer Reihe von Krankheiten, wie z.B. fokalen Gliosen oder Gliomen, vor, was bei der Diagnosestellung der MS im klinischen Alltag zu Problemen führen kann. Ziel unserer Studie ist es herauszufinden, welche Wertigkeit dem zentralen Venenzeichen (ZVZ) in der Diagnostik der MS zukommt und ob mithilfe dieses Venenzeichens die Läsionen mit höherer Spezifität der Diagnose MS zugeordnet werden können. Zu dieser Fragestellung wurden erst sehr wenige Untersuchungen publiziert. Lummel et al.<sup>77</sup> fanden keinen signifikanten Unterschied im Auftreten einer zentralen Vene bei MS Plaques im Vergleich zu WMLs anderer Genese und stuften das Auftreten einer zentral verlaufenden Vene in WMLs als nicht spezifisch für MS-Plaques ein. Unser Zugang unterscheidet sich in den Einschlusskriterien der Plaques. Lummel et al. schlossen Plaques mit einem Mindestdurchmesser von über 3mm ein, wodurch zentrale Venen möglicherweise aufgrund ihrer Kleinheit nicht verlässlich dargestellt worden sein könnten, was zu einer Verfälschung hinsichtlich des ZVZs geführt haben könnte. Die MS-Studienpatienten von Lummel et al. wiesen eine durchschnittliche Läsionslast von 47 Plaques auf, alle erfüllten eines der vier Barkhof Kriterien der räumlichen Dissemination, waren also radiologisch bereits hochverdächtig auf MS.<sup>30</sup> In unserer Studie wollten wir aber explizit Fälle untersuchen, denen die Diagnose MS gemäß den aktuellen Kriterien<sup>25</sup> nicht zugeordnet werden kann und die daher bei der Diagnosestellung im klinischen Alltag Probleme bereiten. Daher fanden wir einen neuen Ansatz mit anderen Einschlusskriterien gerechtfertigt.

In unserer Untersuchung fanden nur jene Plaques Eingang, die einen Mindestdurchmesser von mehr als 5mm aufwiesen, um sicherzustellen, dass zentrale Venen nicht aufgrund ihrer Größe übersehen wurden. Kein Patient durfte mehr als acht Läsionen über 3mm aufweisen, sodass nur Patienten mit frühen Formen der MS untersucht wurden. Weiters verwendeten wir die SWI Sequenz, im Gegensatz zur SWAN Technik bei Lummel et al. Beide sind

suszeptibilitätsgewichtete MR Sequenzen, unterscheiden sich aber bezüglich der zugrundeliegenden Technik.<sup>101</sup>

Sollte es mithilfe unserer neuen Einschlusskriterien möglich sein, anhand des zentralen Venenzeichens neue Einblicke in die Entstehungsursachen der MS Plaques zu bekommen und die Spezifität der MRT in der MS Diagnostik zu erhöhen, wäre dies von wissenschaftlichem und eventuell klinischem Wert.

# 2 Methoden

## 2.1 SWI - Technischer Hintergrund

Die SWI ist eine relativ neue Technik in der Neuroradiologie, die die magnetische Suszeptibilität von Geweben zur Bildgewinnung ausnützt. In diesem Abschnitt sollen die technischen Grundlagen der SWI erläutert werden.

Die SWI enthält vier verschiedene Arten von Bildmaterial: Betragsbilder (magnitude images), Phasenbilder (phase images), die Kombination des Betragsbildes mit der Phaseninformation zum eigentlichen SWI Bild und eine Minimalwertprojektion (mIP) aus mehreren SWI Betragsbildschichten. Die Bildinformationen werden mittels hochauflösenden, 3-dimensionalen, vollständig flusskompensierten (gradient moment nulling) Gradienten-Echo-Sequenzen akquiriert.<sup>102</sup> Die Art des Kontrasts in suszeptibilitätsgewichteten Bildern unterscheidet sich von denjenigen in Protonendichte-, T1-, oder T2-gewichteten Bildern.<sup>102</sup> SWI ist besonders sensitiv für venöse Gefäße und Eisenablagerungen, da es die magnetischen Eigenschaften von Desoxyhämoglobin, Nonhäm Eisen (meist in der Form von Ferritin) und Kalzium zur Kontrastgewinnung ausnützt.<sup>103</sup> Paramagnetische und diamagnetische Substanzen beeinflussen das lokale Magnetfeld, was zu lokalen Magnetfeldinhomogenitäten führt, die in weiterer Folge Phasenverschiebungen, eine Signaldephasierung und eine Reduktion von T2\* nach sich ziehen.<sup>104</sup>

Lokale Magnetfeldinhomogenitäten in Venen als Folge der paramagnetischen Eigenschaften von Desoxyhämoglobin führen zu zwei Effekten:

1. Reduktion der T2\* Zeit in Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung<sup>105</sup>: Das Desoxy-Hb in den Erythrozyten induziert ein Magnetfeld, das stärker ist als jenes der extrazellulären Blutbestandteile. Das Desoxyhämoglobin verhält sich wie ein Kontrastmittel<sup>106</sup>; durch die Wahl langer Echo-Zeiten (TE) können Arterien von Venen unterschieden werden.<sup>107</sup>
2. Phasenverschiebung zwischen venösem Blut und umliegendem Gewebe: Diese lokalen Phasenunterschiede ändern sich als Funktion von TE und sind des Weiteren abhängig von der Geometrie der betreffenden Strukturen sowie deren Suszeptibilitätsunterschieden. Durch geeignete Wahl der TE können die

Signalauslöschung von Partialvolumeneffekten maximiert und so kleine, subvoxelgroße Venen mit GRE Sequenzen gut dargestellt werden.<sup>103</sup>

Diese lokalen Phasenverschiebungen verursachen Veränderungen in den Phasenbildern.

### 2.1.1 Bildbearbeitung

Ziel der SWI ist es, einen neuen Kontrast mit verbesserter Darstellung von Arealen, die venöses Blut oder erhöhten Eisengehalt zeigen, zu schaffen. Dies wird erreicht indem die Betragsbilder mit der Phaseninformation kombiniert werden. Folgende Schritte sind notwendig:

1. Akquirierung von Betragsbildern und Phasenbildern
2. Hochpassfilterung der Phaseninformation mittels eines Hamming Fensters um Filtereffekte, die an Luft-Gewebe-Grenzflächen oder durch Hintergrund-Magnetfeldinhomogenitäten entstehen, zu verringern.<sup>103</sup> Sind die Hintergrundmagnetfeldinhomogenitäten durch den Filtervorgang minimiert, ist es möglich, verschiedene Gewebearten im Phasenbild aufgrund ihrer unterschiedlichen magnetischen Suszeptibilität zu differenzieren.<sup>102</sup>
3. Herstellung der Phasenmaske aus dem Phasenbild. Im Phasenbild stellt jeder Grauwert die jeweilige Phasenlage zwischen  $+\pi$  und  $-\pi$  dar.<sup>108</sup> Mittels einer Phasenmaske ist es möglich, gewisse Phasenwerte zu unterdrücken, um nur jene Phasenwerte, die für die jeweilige Fragestellung von Interesse sind, für die Bildgebung zu nutzen. Paramagnetische Substanzen, wie zum Beispiel desoxygeniertes Blut in Venen, erzeugen ein lokales Magnetfeld, wodurch ihre Phase im Vergleich zum umliegenden Gewebe negativ wird. Um den Kontrast der suszeptibilitätsgewichteten Betragsbilder zu erhöhen, werden, falls die interessierenden Phasenwerte im negativen Bereich liegen, sämtliche Phasenwerte zwischen 0 und  $\pi$  auf 1 gesetzt. Den Phasenwerten zwischen  $-\pi$  und 0 werden linear Werte von 0 bis 1 zugeteilt.<sup>103</sup> Ein Phasenwert von  $-\pi$  wird im Bild vollständig unterdrückt, Phasenwerte zwischen  $-\pi$  und 0 Radiant führen zu einer Verdunkelung des Bildes, wodurch der Kontrast für Areale mit niedrigen Phasenwerten, wie Venen oder Eisen, erhöht wird. Eine negative Phasenmaske wird angewandt, wenn der Kontrast für Phasenwerte von  $-\pi$  bis 0 erhöht werden soll. Soll

der Kontrast für Phasenwerte von 0 bis  $\pi$  verstärkt werden, so wird eine positive Phasenmaske verwendet.<sup>109</sup> In der SWI werden primär negative Phasenmasken verwendet, da die Blutgefäße eine negative Phase gegenüber dem umgebenden Gewebe aufweisen, obwohl sie, wenn sie im rechten Winkel zur Aufnahmeebene verlaufen, in der Theorie eine positive Phase aufweisen müssten. Durch ein ausreichend großes Verhältnis von Schichtdicke zu Gefäßdurchmesser und durch Bildaufnahme in der Transversalebene weisen jedoch auch jene Gefäße, die senkrecht zur Aufnahmeebene verlaufen, eine negative Phase auf.<sup>103</sup>

4. Anwendung der Phasenmaske auf die Betragsbilder. Die Phasenmaske kann wiederholt auf das originale Betragsbildmaterial angewandt (multipliziert) werden, um neue Kontraste zu schaffen. Die Zahl der Wiederholungen soll so gewählt werden, dass das Contrast-to-noise-ratio (CNR) optimiert wird.<sup>102</sup> Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) wird jedoch mit jeder Multiplikation schlechter, da Rauschen aus der Phasenmaske ins Bild multipliziert wird.<sup>109</sup> Die Kombination von Betragsbildern mit der Phaseninformation ermöglicht die Darstellung eines Kontrasts, der sowohl auf Unterschieden in der T2 Zeit, wie auch auf Suszeptibilitätsdifferenzen beruht.<sup>102</sup>
5. Zusätzlich zum suszeptibilitätsgewichteten Betragsbild wird aus mehreren SWI Schichten (meist 4 oder mehr)<sup>102</sup> eine mIP geschaffen. Damit werden eine bessere Darstellung der Zusammenhänge im venösen System und eine Identifizierung von Blutungen, die nicht mit Venen in Verbindung stehen, ermöglicht.<sup>103</sup>

### **2.1.2 Bildinterpretation**

Die SWI enthält vier Komponenten, die alle für sich Informationen enthalten. Die Betragsbilder besitzen trotz der langen Echozeit eine gute Bildqualität, von Dephasierungen an Luft-Gewebe-Grenzflächen abgesehen.<sup>102</sup> Der Kontrast zwischen weißer und grauer Substanz und Liquor ist gering. Das Signal des Liquors kann jedoch mit der Wahl des Kippwinkels im Vergleich zu weißer und grauer Hirnsubstanz sowohl hypo- wie auch hyperintens dargestellt werden. Strukturen mit kurzer T2\*-Zeit werden hypointens dargestellt, ebenso kleinere Venen in Subvoxelgröße bei denen es zu einer Auslöschung des Venensignals und des Signals des umliegenden Gewebes kommt (bei entsprechender TE).<sup>102</sup> Die Phasenbilder stellen venöse Gefäße hypointens dar, Kalzium hyperintens.<sup>102</sup> Die Beurteilung von Hypointensitäten in Phasenbildern ist bedeutend für die MS Diagnostik, da sich Plaques

als Orte erhöhter Eisenablagerung präsentieren können.<sup>81</sup> Phasenbilder können auch zur Quantifizierung der abgelagerten Eisenmenge verwendet werden.<sup>102</sup> Die SWI-Bilder sind als Kombination der T2\*-gewichteten Betragsbilder und der Phasenmaske zu betrachten.<sup>102</sup> Die Vorteile der mIP wurden bereits erwähnt.

Die Verwendung höherer Magnetfeldstärken beim Einsatz der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung ist aus zwei Gründen sinnvoll. Erstens müssen die Echozeiten bei niedrigen Feldstärken länger sein. So können bei Anwendung von 3 Tesla in der gleichen Zeit doppelt so viele Schichten aufgenommen werden wie bei 1,5 Tesla. Zweitens nimmt das SNR bei höheren Feldstärken zu. Da der Kippwinkel bei SWI deutlich kleiner sein muss als  $90^\circ$  und die spezifische Absorptionsrate (SAR) mit dem Quadrat des Kippwinkels zunimmt, ist die Energieübertragung bei SWI geringer als bei Spinecho-Sequenzen, daher können auch SWI Untersuchungen mit Ultrahochfeld durchgeführt werden.<sup>102</sup>

## **2.2 Patienten**

Die durchgeführte Studie wurde von der Ethikkommission zugelassen.

Bei sämtlichen Patienten handelte es sich hinsichtlich der Fragestellung an die MRT um eine Erstvorstellung. Relevante kardiovaskuläre Ereignisse, zerebrovaskuläre Ereignisse und neurologische Vorerkrankungen wurden anamnestisch ausgeschlossen. Die Untersuchungsindikationen sind aus Tabelle 1 ersichtlich. Eingang in die Studie fanden in der Folge Patienten älter als 3 Jahre, da ab diesem Alter von einer nahezu vollständigen Myelinisierung der weißen Substanz ausgegangen werden kann.<sup>110</sup>

Das Hauptaugenmerk unserer Studie lag in der Evaluierung von Läsionen bezüglich einer zentralen Vene. Bei den Einschlusskriterien hinsichtlich der bewerteten Läsionen haben wir folgenden Zugang gewählt: Aufgenommen wurden Patienten, die im neuroradiologischen Standardprotokoll zumindest eine Läsion über 5mm Maximaldurchmesser aufwiesen, gleichzeitig aber nicht mehr als acht Läsionen mit einer Größe von über 3mm. Auf die Existenz eines zentralen Venenzeichens wurden nur jene Läsionen über 5mm im Maximaldurchmesser beurteilt. Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit bekanntem Malignom in der Anamnese oder einem eindeutig raumfordernden, intrakraniellen Prozess sowie solche mit diffusionseingeschränkten, zerebralen Läsionen.

14 Patienten erfüllten die Kriterien und wurden vom Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Klinikums Klagenfurt für die Studie ausgewählt. Bei fünf Patienten (vier Frauen, ein Mann; mittleres Alter 40,8; Altersmedian 47; von 20 bis 57 Jahre) wurde im Follow-up die Diagnose einer klinisch definitiven Multiplen Sklerose unter Berücksichtigung der im Jahre 2010 revidierten McDonald-Kriterien gestellt.<sup>25</sup> Neun Patienten (sieben Frauen, zwei Männer; mittleres Alter 29,9; Altersmedian 34; von 4 bis 62 Jahre) wurden der Kontrollserie Non-MS zugeteilt. Sie zeigten innerhalb des Follow-up-Intervalls von sechs Monaten keinen Hinweis auf eine MS-Erkrankung.

### **2.3 MRT Akquisition**

Die Patienten wurden gemäß dem neuroradiologischen Standardprotokoll mit einer T2 gewichteten axialen Spinecho-, einer T1 gewichteten axialen Gradientenecho-, einer 3D FLAIR- und einer Diffusionssequenz mit einem b-Wert von  $1000\text{s/mm}^2$  auf das Vorhandensein von WMLs untersucht. Die MRT Untersuchungen wurden mittels eines 3 Tesla Systems durchgeführt. Anschließend wurden die Patienten einer SWI Sequenz unterzogen. Bei Bedarf wurde nach Durchsicht der Nativbilder noch eine T1 gewichtete 3D-Gradientenechosequenz mit Kontrastmittel durchgeführt.

Für die FLAIR Sequenz verwendeten wir folgende Parameter: Repetitionszeit (TR), 4800 ms; Echozeit (TE), 1650 ms; Inversionszeit (TI), 277 ms; Bildfeld (FOV),  $250 \times 250 \times 180$  mm; aufgenommene Voxelgröße,  $1,12 \times 1,12 \times 1,12$  mm; rekonstruierte Voxelgröße,  $0,56 \times 0,56 \times 0,56$  mm; Matrix,  $224 \times 224$  mm; rekonstruierte Schichtdicke: 3mm; 321 Schichten; Akquisitionszeit, 4 min 52 s. Für die T2 gewichtete Sequenz kamen folgende Aufnahmeparameter zum Einsatz: TR, 3000 ms; TE, 80 ms; FOV,  $230 \times 184 \times 148$  mm; aufgenommene Voxelgröße  $0,57 \times 0,72 \times 3,0$  mm; rekonstruierte Voxelgröße  $0,45 \times 0,45 \times 3,0$  mm; Matrix,  $400 \times 255$  mm; Schichtdicke, 3 mm, 45 Schichten; Akquisitionszeit, 2 min 42 s. Die SWI wurde mit einer TR von 45 ms, einer TE von 25 ms, aufgenommen. Der Kippwinkel betrug  $17^\circ$  die Empfängerbandbreite 35 Hz, das Bildfeld  $230 \times 184 \times 100$  mm, die aufgenommene Voxelgröße  $0,6 \times 0,71 \times 1,0$  mm, die rekonstruierte Voxelgröße  $0,45 \times 0,45 \times 1,0$  mm. Die Matrixgröße wurde mit  $384 \times 258$  mm, die Schichtdicke mit 1mm bei 100 Schichten festgesetzt und die Akquisitionszeit betrug 7 min 45 s. Aus 8 SWI Bildern wurde anschließend eine mIP errechnet.

## **2.4 Bildanalyse**

Die Auswertung der Daten erfolgte läsionsbasiert und nicht patientenbasiert. Die Bildinterpretation wurde auf einer Standardarbeitskonsole durchgeführt.

Die FLAIR-Sequenz wurde als Goldstandard für die Identifizierung der WMLs herangezogen.

In einem zweiten Schritt wurden die den Hyperintensitäten der FLAIR und T2-gewichteten Bilder entsprechenden Läsionen in den SWI Bildern und der mIP gesucht und auf das Vorliegen einer zentral verlaufenden Vene evaluiert. Abhängig von der Schnittebene wurde entweder eine dünne, hypointense Linie, die mittig durch die Längsachse der Läsion verlief (bei parallelem Verlauf durch die Schnittebene), oder ein schwarzer Punkt, der auf mehreren benachbarten Schichten zu sehen und ebenfalls mit der Längsachse vereinbar war (bei senkrechtem Verlauf zur Schnittebene), als zentrale Vene gezählt. Venen, die nicht durch das Zentrum der Läsion, sondern in der Peripherie verliefen, wurden nicht gezählt. Die zentrale Vene musste die kaliberstärkste Vene innerhalb der Läsion sein. Die Auswertung der MRT-Daten erfolgte durch einen erfahrenen Neuroradiologen und dem für die Auswertung geschulten Diplomanden unabhängig voneinander, geblindet gegenüber allen klinischen Informationen. Bei Einigkeit der beiden Betrachter ist die Konsensbeurteilung Ausdruck der Einzelergebnisse. Bei unterschiedlichen Bewertungen bezüglich der Existenz einer zentralen Vene wurde gemeinsam ein Konsens gefunden. Für die weitere statistische Auswertung wurde der Konsensbefund herangezogen. Für beide Betrachter wurde zusätzlich neben der Auswertung der Konsensdaten auch eine Einzelauswertung durchgeführt. Um die Unterschiede in der Bildinterpretation auch in die Ergebnisse einfließen zu lassen, wurde ein Cohens-Kappa-Wert für die Interrater-Reliabilität errechnet.

## **2.5 Statistik**

Für beide Studiengruppen wurde die Gesamtanzahl an Läsionen bestimmt. Zur Bestimmung der durchschnittlichen Größe wurde sowohl der Median als auch das arithmetische Mittel errechnet. Das Verhältnis zwischen Gesamtanzahl an Läsionen und Läsionen mit zentralem Venenzeichen wurde für beide Studiengruppen ermittelt. Zusätzlich wurden für die Lokalisationen periventriculär, juxtacortical und infratentoriell getrennt Gesamtläsionsmenge und Verhältnis von Gesamtläsionsanzahl zu Läsionen mit ZVZ bestimmt. Wir verwendeten

den exakten Test nach Fisher, um zu überprüfen, ob das Auftreten einer zentralen Vene bei MS-WMLs signifikant häufiger wäre als in der Kontrollgruppe. Mithilfe einer Vierfeldertafel wurden Sensitivität, Spezifität, negativ prädiktiver Wert und positiv prädiktiver Wert des ZVZ errechnet. Des Weiteren wurde die Treffsicherheit (engl. accuracy) ermittelt. Zur Berechnung der Interrater-Reliabilität wurde der Cohens-Kappa-Wert berechnet. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als signifikant erachtet.

### 3 Ergebnisse

Wir fanden in den FLAIR Bildern bei 14 Patienten insgesamt 28 Läsionen über 5mm, die alle auch in den SWI Bildern dargestellt werden konnten. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Patienten mit Alter und Geschlecht, der neurologischen Symptomatik bei der Erstvorstellung, der zugeordneten Diagnose im Follow-up, der Läsionsanzahl über 5mm und der Bewertung hinsichtlich einer zentralen Vene (Konsens und Einzelbetrachter).

**Tabelle 1; Aufstellung der Patienten und ihrer Läsionen**

Patient	Geschlecht	Alter in Jahren	Symptomatik	Diagnose	Läsionen >5mm	Konsens	ZVZ Betrachter A	ZVZ Betrachter B
I	F	20	Papillenödem	MS	4	4+	4+	4+
II	M	24	St.p. SVT, v.a. MS	MS	7	6+; 1-	6+;1-	6+;1-
III	F	57	v.a. MS	MS	2	2+	2+	2+
IV	F	56	Kribbelparästhesien	MS	3 (2)*	2+	2+	1+;1-
V	F	47	Hirnstammsymptomatik	MS	4	2+;2-	2+;2-	2+;2-
VI	F	41	Alkoholabusus, Sehverschlechterung links	wahrscheinlich Gliose	1	1-	1-	1-
VII	F	4	Makrocephalus, Cephalea	wahrscheinlich Gliose	1	1-	1-	1-
VIII	F	11	Cephalea	wahrscheinlich Gliose	1	1-	1+	1-
IX	M	16	Sehstörung, Cephalea	wahrscheinlich Gliose	1	1-	1-	1-
X	F	37	Cephalea	wahrscheinlich Gliose	1	1-	1-	1-
XI	F	34	familiäre Nierenzysten, eventuell Aneurysma	wahrscheinlich Gliose	1	1+	1+	1+
XII	F	62	unklare Läsion	DD: Gliose, benignes Gliom	1	1-	1-	1-
XIII	F	49	SLE - zentrale Beteiligung?	wahrscheinlich Gliose	1	1-	1-	1-
XIV	M	15	Cephalea	wahrscheinlich Gliose	1	1-	1+	1-

St.p., Status post; SVT, Sinusvenenthrombose; v.a., Verdacht auf; DD, Differenzialdiagnose; SLE, systemischer Lupus erythematodes; ZVZ, zentrales Venenzeichen; +, positives ZVZ; -, negatives ZVZ;  
\*Bei Patientin IV wurde eine der drei Läsionen nicht im SWI-Stapel erfasst, daher wurden nur zwei Läsionen ausgewertet.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über Patienten- und Läsionscharakteristika. Die Ergebnisse sind nach Zugehörigkeit zur MS-Studiengruppe (MS-WMLs) und Kontrollgruppe (Non-MS-WMLs, nMS-WMLs) geordnet. In der Gruppe der MS-Patienten fand sich bei insgesamt 19 Läsionen und fünf Patienten eine Läsionslast von zwei bis sieben Läsionen pro Patient, in der Kontrollgruppe lag die Läsionslast pro Patient bei einer Läsion. Sowohl der Medianwert wie auch das arithmetische Mittel der Läsionsgrößen waren in der MS- und der nMS-Gruppe ähnlich (Median, 9mm, arithmetisches Mittel, 9,8mm bei MS-WMLs; Median, 9mm, arithmetisches Mittel, 9,7mm bei nMS-WMLs).

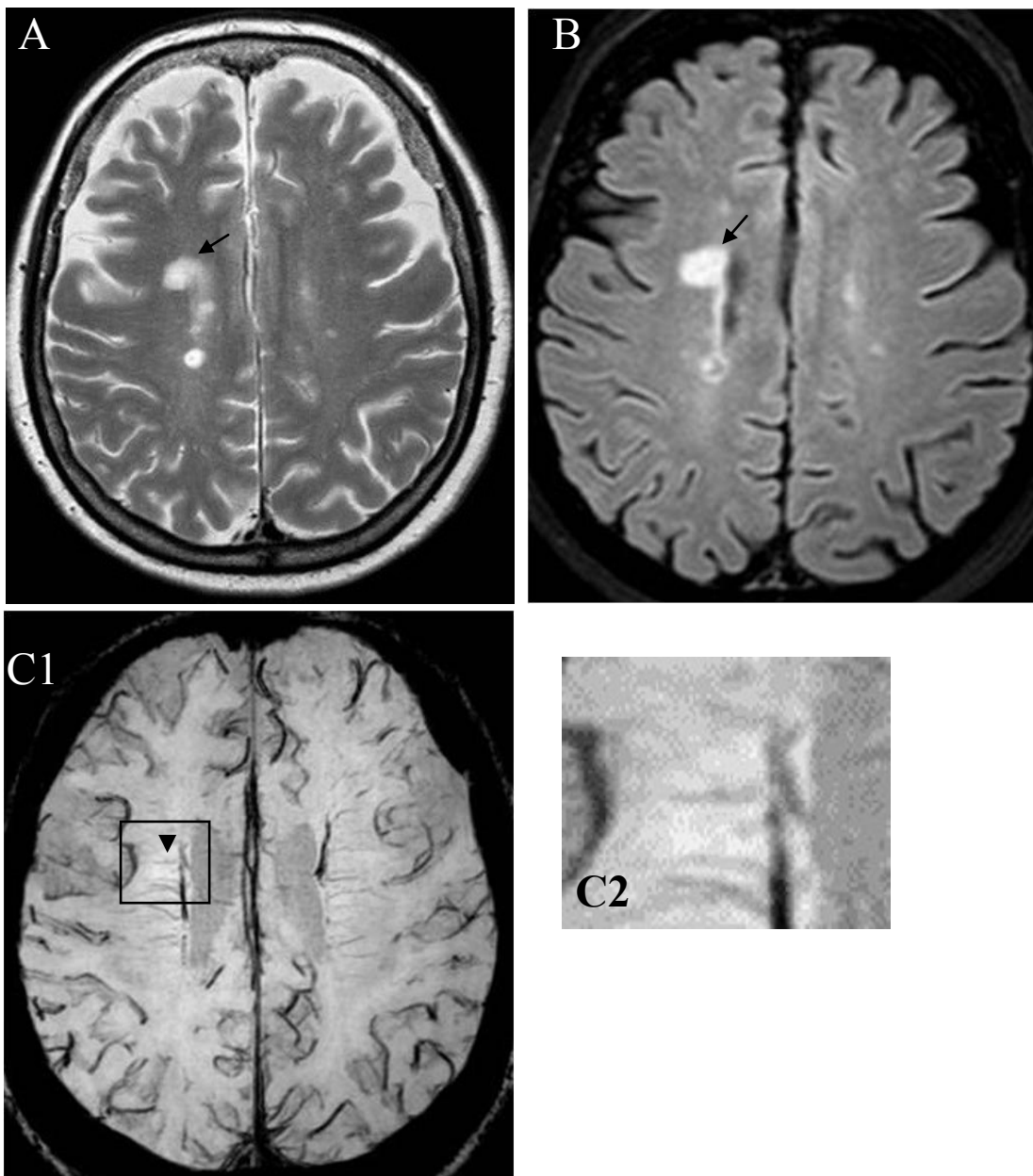
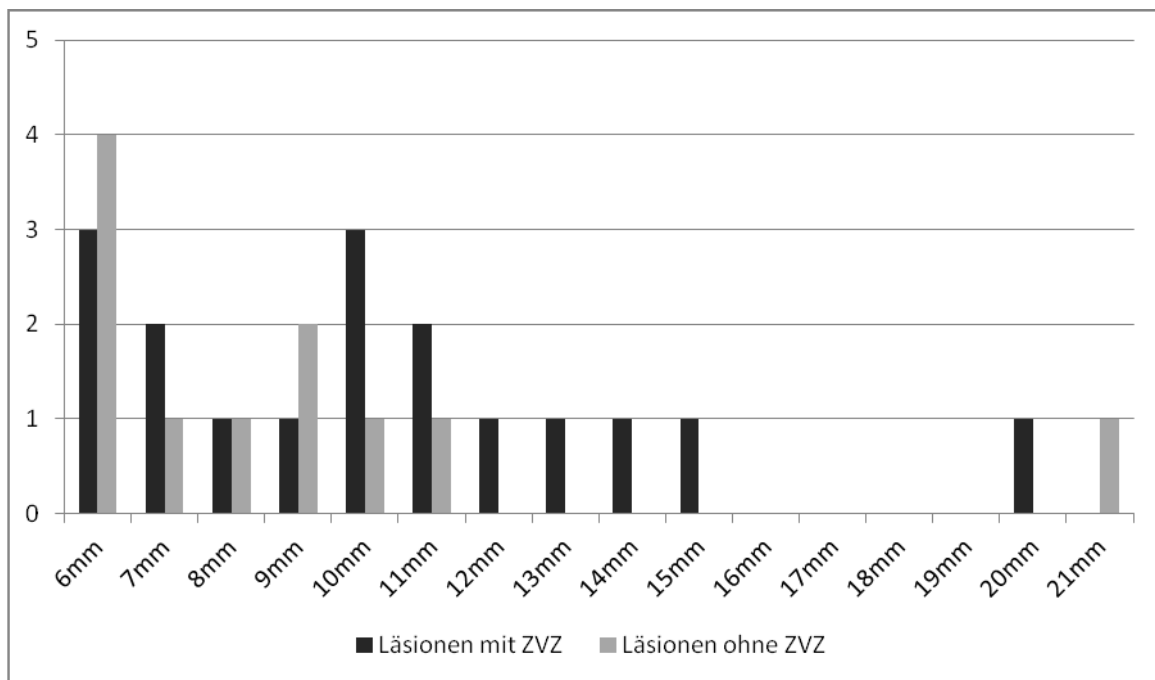


Abbildung 1. T2-gewichtete Aufnahme (A), FLAIR Aufnahme (B) und mIP (C) einer 57-jährigen Patientin mit MS. Die Läsion von Interesse ist mit Pfeilen markiert. In der T2-gewichteten und der FLAIR Aufnahme ist die periventrikuläre Läsion gut zu identifizieren, die zentral durch die Läsion verlaufende Vene (Pfeilspitze) ist mittels mIP (C1) zu sehen. Der Ausschnitt aus der mIP mit dem ZVZ wird in C2 vergrößert dargestellt.

Die WMLs der MS-Patienten zeigten in 16 von 19 Fällen eine zentral verlaufende Vene, in der Gruppe der nMS-Patienten wies eine Läsion eine zentrale Vene auf. Die Läsionen beider Studiengruppen mit ZVZ waren im Median größer als jene ohne zentrale Vene (10,0 zu 8,0mm bei MS-WMLs und 11,0 zu 8,0mm bei nMS-WMLs).

Abbildung 2 dokumentiert den Zusammenhang von Läsionsgröße und dem Auftreten einer zentralen Vene. Der Median liegt in der Gruppe der Läsionen mit zentraler Vene bei 10mm, bei den Läsionen ohne Zentralvene bei 8mm. Periventrikuläre Läsionen wiesen am häufigsten zentrale Venen auf, sowohl bei den MS-WMLs (86%), als auch bei den nMS-WMLs (33%) und hatten auch die größten Mediandurchmesser (10mm bei MS-WMLs; 11mm bei nMS-WMLs).

**Abbildung 2, Zusammenhang zwischen Läsionsgröße und dem Auftreten einer zentralen Vene**



**ZVZ, zentrales Venenzeichen;**

**Tabelle 2; Patienten- und Läsionsinformationen**

	<b>MS-WML</b>	<b>nMS-WML</b>
Patienten	5	9
Altersmedian	47	34
Geschlecht (M/W)	1/4	2/7
Anzahl Läsionen >5mm	19	9
Mediane Größe (mm)	9,0	9,0
mediane Läsionslast/Patient	4	1
Läsionen mit ZVZ	16	1
Anteil an den gesamten WML	84%	11%
Mediane Größe (mm)	10,0	11,0
Läsionen ohne ZVZ	3	8
Anteil an den gesamten WML	16%	89%
Mediane Größe (mm)	8,0	8,0
periventriculäre Läsionen	7	3
davon Läsionen mit ZVZ (Anteil in Prozent)	6 (86%)	1 (33%)
Mediane Größe (mm)	10,0	11,0
juxtacorticale Läsionen	12	5
davon Läsionen mit ZVZ (Anteil in Prozent)	10 (83%)	0 (0%)
Mediane Größe (mm)	8,5	6,0
infratentorielle Läsionen	0	1
davon Läsionen mit ZVZ (Anteil in Prozent)	0 (0%)	0 (0%)
Mediane Größe (mm)	0	9,0

**MS-WML, white matter lesions bei MS-Patienten; nMS-WML, white matter lesions in der Kontrollgruppe; ZVZ, Zentrales Venenzeichen;**

Die auf Konsens basierten Daten zeigten in der Gruppe der MS-Patienten bei 16 Plaques eine zentrale Vene (richtig positiv), bei drei Plaques keine zentral verlaufende Vene (falsch negativ), zwei davon lagen juxtakortikal (6mm und 9mm), eine im Splenum corporis callosi (8mm, siehe Abbildung 4). Aus der Gruppe der Non-MS-Patienten zeigte eine Läsion eine zentrale Vene (falsch positiv), acht dagegen keine (richtig negativ). Jene Läsion in der Non-MS-Gruppe mit ZVZ lag periventriculär und hatte einen Maximaldurchmesser von 11mm.

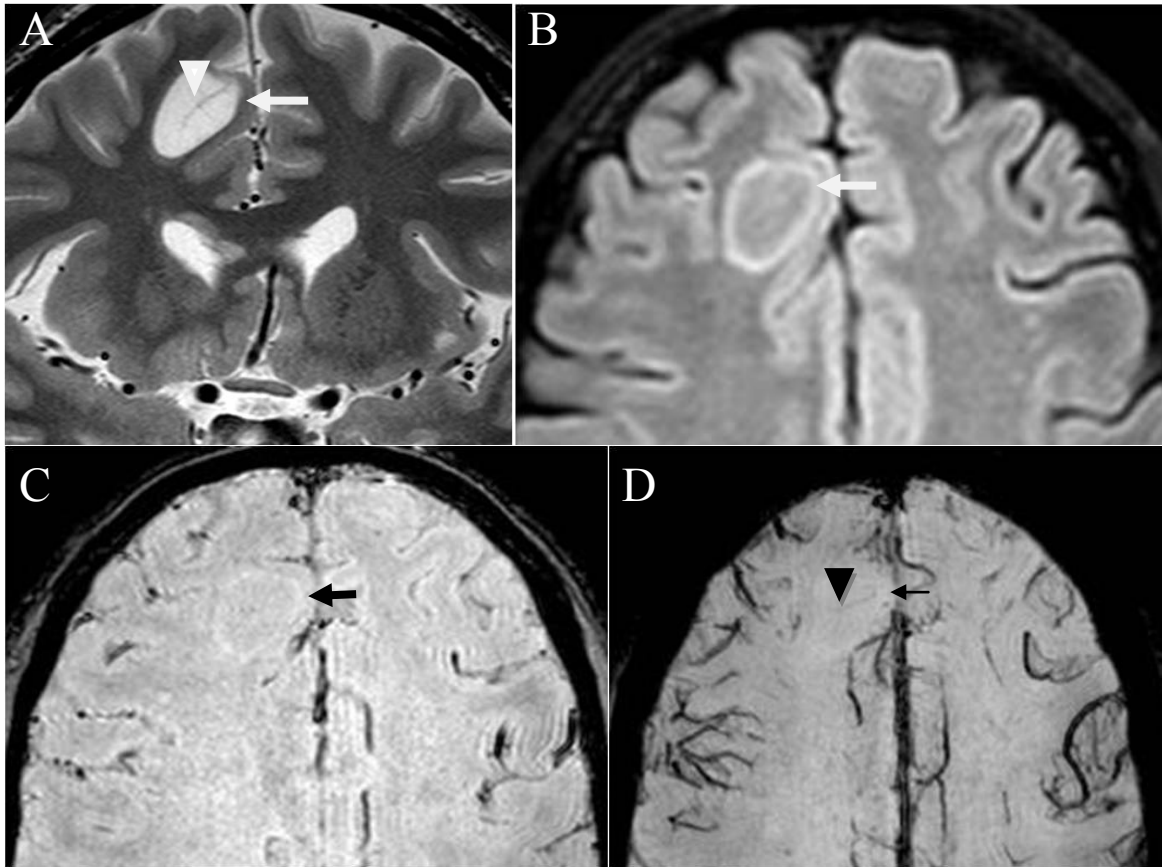


Abbildung 3. MR Bilder eines 24-jährigen Patienten mit MS (A-D). Die interessierende subkortikale Läsion im rechten Frontallappen ist mit weißen bzw. schwarzen Pfeilen gekennzeichnet. Die zentral verlaufende Vene ist in A und D mit Pfeilspitzen markiert. In der koronaren T2-gewichteten Aufnahme (A) ist die zentral verlaufende Vene bereits deutlich zu erkennen. Die FLAIR Aufnahme (B) zeigt eine deutliche periphere Hyperintensität (Pfeil). Im SWI Betragsbild (C) ist die Läsion klar zu erkennen, die mIP (D) zeigt die zentral verlaufende Vene.

Die Differenzierbarkeit von MS-WMLs und non-MS-WMLs mithilfe des zentralen Venenzeichens erreichte ein hohes Signifikanzniveau ( $p=0,0004$ ). Die Sensitivität des zentralen Venenzeichens in unserer Studie lag bei 84%, die Spezifität bei 89%. Der positive Vorhersagewert (PPV) lag bei 94%, der negative Vorhersagewert (NPV) bei 73%. Die Treffsicherheit des zentralen Venenzeichens hinsichtlich der Differenzierung zwischen MS-WMLs und nMS-WMLs betrug in unserer Studie 86%.

Auch die Ergebnisse der beiden Einzelreader können als signifikant bezeichnet werden (Betrachter A:  $p=0,013$ ; Betrachter B  $p$ -Wert=0,001). Der  $\kappa$ -Wert zur Beschreibung der Interrater-Reliabilität betrug 0,77. Auf eine Intrarater-Reliabilität wurde aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet.

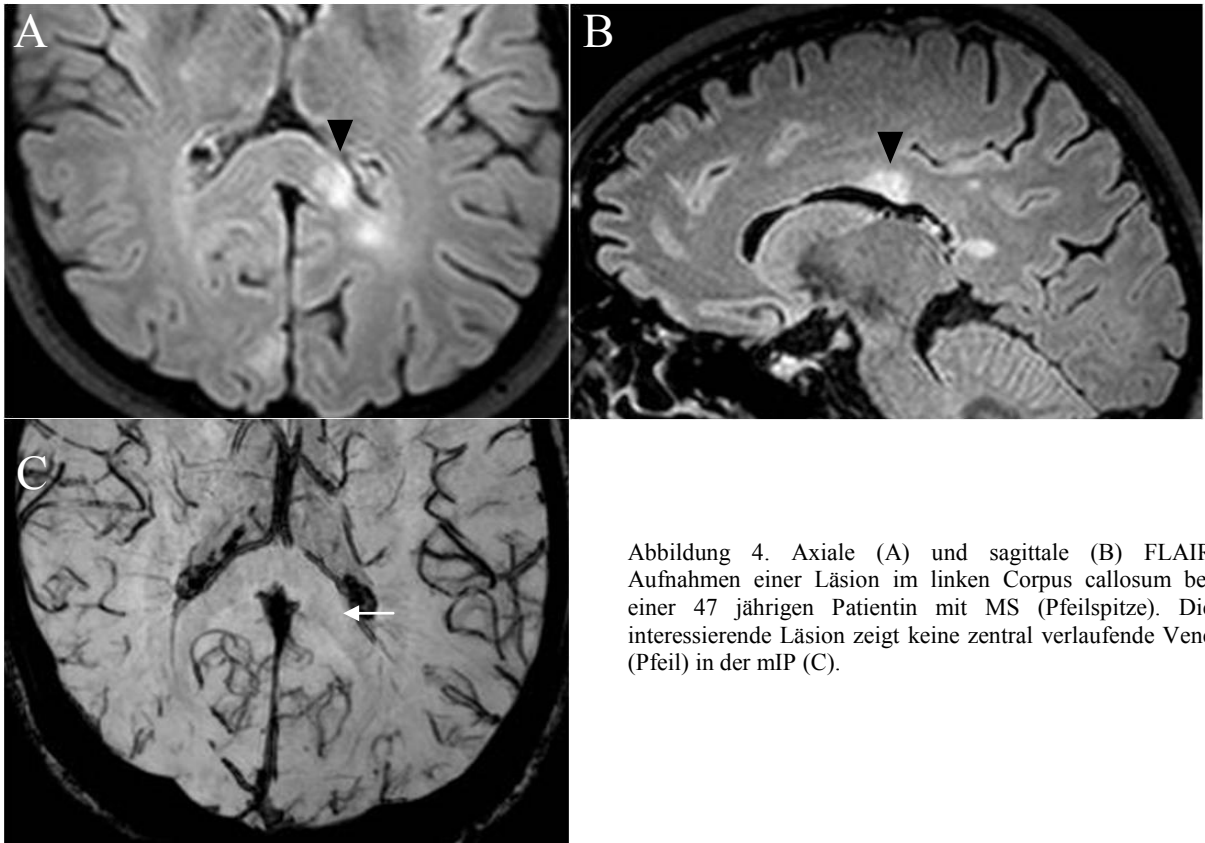


Abbildung 4. Axiale (A) und sagittale (B) FLAIR Aufnahmen einer Läsion im linken Corpus callosum bei einer 47 jährigen Patientin mit MS (Pfeilspitze). Die interessierende Läsion zeigt keine zentral verlaufende Vene (Pfeil) in der mIP (C).

## 4 Diskussion

In unserer Studie haben wir untersucht, ob eine zentrale Vene häufiger durch Läsionen von Patienten, die in weiterer Folge eine MS-Erkrankung entwickeln, verläuft als durch Läsionen von Patienten, die später keine Anzeichen einer MS-Erkrankung zeigen. Wir kamen zum Ergebnis, dass eine zentral verlaufende Vene bei Läsionen von Patienten, bei denen im weiteren Verlauf entsprechend den aktuellen McDonalds-Kriterien<sup>25</sup> die Diagnose MS gestellt wurde, signifikant häufiger auftrat als bei Läsionen von Patienten, die keine MS entwickelten.

Um das Auftreten einer zentralen Vene gut beurteilen zu können, haben wir eine relativ neue Sequenz herangezogen, die die magnetische Suszeptibilität von Geweben ausnützt, und mittels der Gewebe, die sich in ihrer Magnetisierbarkeit vom umliegenden Gewebe unterscheiden, besonders gut dargestellt werden können.<sup>102</sup> Diese suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung erlaubt eine gute Visualisierung des venösen Systems<sup>111</sup> und ermöglichte somit die Beurteilung hinsichtlich einer zentral verlaufenden Vene in den Läsionen. Laut Haacke et al. ist die Axialebene am besten geeignet, Venen mittels SWI darzustellen, daher haben auch wir diese Schnittebene für unsere Fragestellung angewandt.<sup>102</sup>

Aus histopathologischen Studien wissen wir um die perivenöse Lokalisation von MS-Plaques.<sup>112</sup> Die SWI erlaubt uns eine in vivo Darstellung dieser zentral durch die Läsion verlaufenden Vene. Der Anteil der Plaques mit zentraler Vene an der Gesamtanzahl der Plaques variiert allerdings in Abhängigkeit von der Lokalisation und der verwendeten Feldstärke. So wurden in periventriculären WMLs von MS-Patienten in höherem Ausmaß zentrale Venen gefunden als in juxtakortikalen Läsionen.<sup>77</sup> Bezüglich der Lokalisation decken sich die Ergebnisse unserer Studie mit dem aktuellen Erkenntnisstand in der Literatur, allerdings ist der Unterschied zwischen periventriculärer und juxtakortikaler Lokalisation relativ gering. So zeigten in der Gruppe der MS-assoziierten Plaques 86% der periventriculären Läsionen ein ZVZ, aber auch 83% der juxtakortikalen Läsionen. In der Nicht-MS-Gruppe wies eine von drei periventriculären Läsionen ein ZVZ auf, jedoch keine der fünf juxtakortikalen Läsionen. Drei der MS-assoziierten Läsionen zeigten keine zentrale Vene, zwei davon lagen juxtakortikal, eine im Splenum corporis callosi. Die juxtakortikale Lage von zwei der falsch negativen Läsionen ist mit den Beobachtungen in der Literatur vereinbar, wonach die Assoziation der juxtakortikalen Lage mit dem Auftreten einer zentralen Vene schwächer ist als bei periventriculärer Lage. Zur Annahme, dass eine periventriculäre

Lage eher mit einer zentralen Vene assoziiert ist, passt auch unsere Beobachtung, dass sich jene eine falsch positive Läsion unserer Studie periventrikulär fand.

Als mögliche Erklärung werden unterschiedliche pathophysiologische Ursachen bei der Entstehung der MS-Läsionen abhängig von der Lokalisation diskutiert.<sup>77</sup> Eine andere Möglichkeit, die seltenere Darstellung von zentralen Venen in juxtakortikalen MS-Läsionen zu erklären, wäre deren kleinere Größe. In unserer Untersuchung waren sowohl in der Gruppe der MS-assoziierten Läsionen als auch bei den Läsionen der Nicht-MS-Patienten die Mediangrößen der periventrikulären Läsionen größer als jene mit juxtakortikaler Lokalisation (10,0 zu 8,5mm bei MS-WMLs und 11,0 zu 6,0mm bei nMS-WMLs). Aufgrund der tendenziell kleineren Größe könnten zentral verlaufende Venen mit der derzeit im klinischen Alltag gebräuchlichen Technik übersehen werden. Diese Theorie wird durch die Ergebnisse einer Studie bestärkt, die zeigen, dass bei Verwendung von Feldstärken von 7 Tesla in sämtlichen Läsionen zentrale Venen dargestellt werden können.<sup>113</sup> Um dieses Risiko der schlechten Darstellbarkeit zu minimieren, haben wir nur Läsionen über 5mm hinsichtlich des zentralen Venenzeichens bewertet. Mittels der von uns verwendeten Feldstärke von 3 Tesla sind im Vergleich zu 7 Tesla möglicherweise nicht alle zentralen Venen in den juxtakortikalen Bereichen zu detektieren. Da die Ergebnisse unserer Studie aber lediglich eine Hilfestellung im klinischen Alltag bei der frühen Zuordnung von Läsionen zur Diagnose MS unter Verwendung von Feldstärken von 3 Tesla sein sollen, ist die höhere Detektionsrate von zentralen Venen bei 7 Tesla für unsere Untersuchung nicht von Belang.

Bezüglich infratentorieller Läsionen wird in der aktuellen Literatur eine erniedrigte Detektionsrate mittels SWI beschrieben.<sup>76</sup> Sowohl MS-Läsionen als auch durch Läsionen verlaufende Venen können in infratentorieller Lage mittels SWI nicht verlässlich dargestellt werden.<sup>76</sup> Tan et al. beschreiben auch eine verminderte Signalintensität und das Auftreten von Artefakten nahe von Regionen mit erhöhtem Eisengehalt wie Globus pallidus, Substantia nigra oder Nucleus rubra.<sup>76</sup> Eine erschwerte Detektion von infratentoriellen Läsionen kann mit unserer Untersuchung nicht bestätigt werden (siehe Abbildung 5). In den FLAIR Aufnahmen wurde im Kleinhirn einer Patientin der Nicht-MS-Gruppe eine Läsion entdeckt, die auch auf den suszeptibilitätsgewichteten Bildern deutlich zu erkennen war.

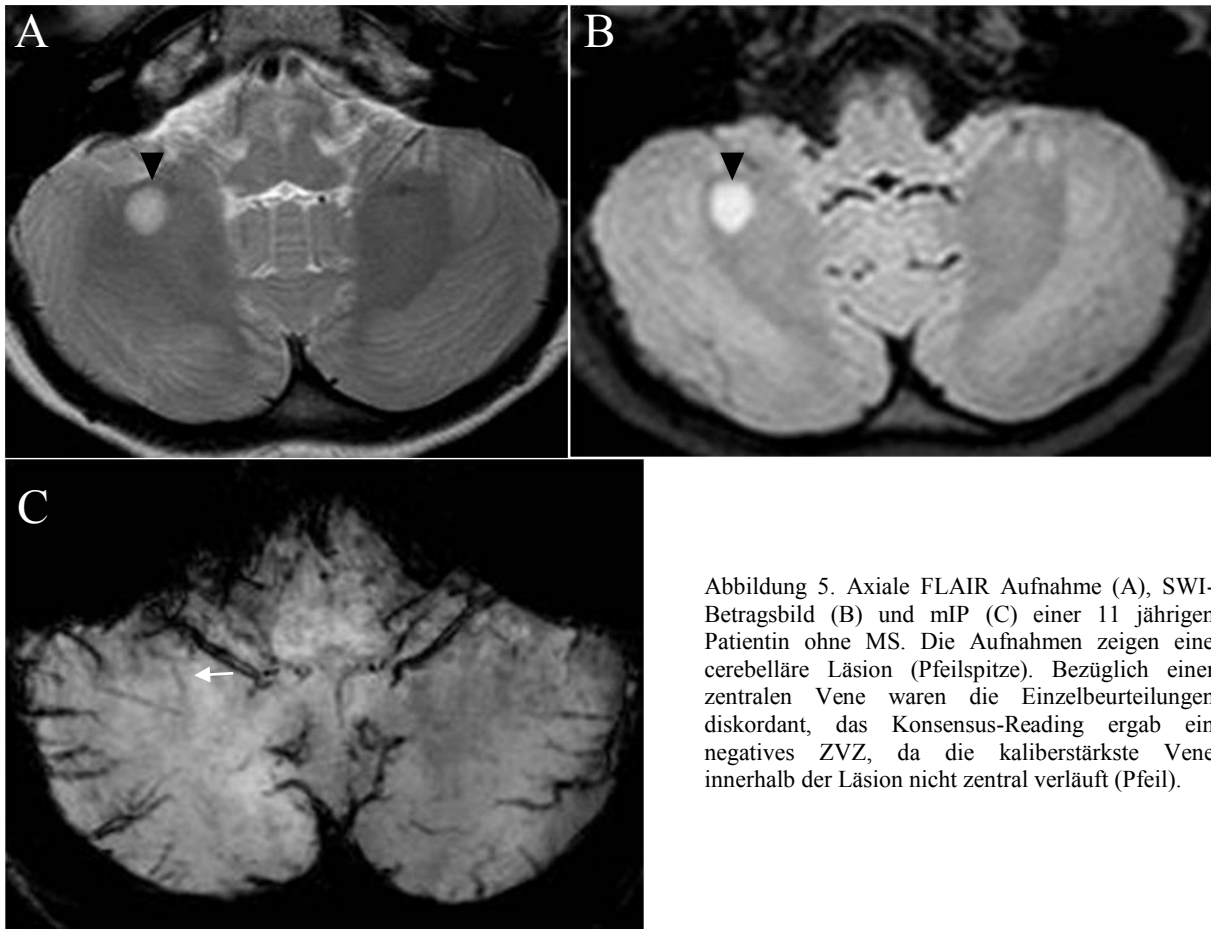


Abbildung 5. Axiale FLAIR Aufnahme (A), SWI-Betragsbild (B) und mIP (C) einer 11 jährigen Patientin ohne MS. Die Aufnahmen zeigen eine cerebelläre Läsion (Pfeilspitze). Bezüglich einer zentralen Vene waren die Einzelbeurteilungen diskordant, das Konsensus-Reading ergab ein negatives ZVZ, da die kaliberstärkste Vene innerhalb der Läsion nicht zentral verläuft (Pfeil).

Unsere Ergebnisse bezüglich der Lokalisationsverteilung und dem lokalisationspezifischen Verhältnis von Gesamtläsionsanzahl zur Anzahl an Läsionen mit ZVZ sind als deskriptiv zu betrachten. Eine Subanalyse der einzelnen Lokalisationen periventrikulär, juxtakortikal und infratentoriell mit statistisch signifikanten Ergebnissen ist aufgrund der begrenzten Läsionszahl unserer Studie nicht möglich. Eine Differenzierung der einzelnen Lokalisationen könnte die Spezifität des ZVZ weiter erhöhen und wäre daher als Gegenstand zukünftiger Untersuchungen von Interesse.

Das Ziel unserer Studie war eine Einschätzung des zentralen Venenzeichens als spezifisches Merkmal von MS-Läsionen. Wir wollten das zentrale Venenzeichen als Kriterium in der MS-Frühdagnostik evaluieren, daher haben nur Patienten mit auf MS verdächtiger neurologischer Symptomatik Eingang in die Untersuchung gefunden, deren MR-Bilder nach den derzeit gängigen McDonalds-Diagnosekriterien<sup>25</sup> keine Diagnose der MS erlaubten. Gemäß diesen Vorgaben durften die Patienten nicht mehr als acht Läsionen über 3mm aufweisen, davon musste aber zumindest eine über 5mm im Maximaldurchmesser betragen. Nur jene Läsionen

über 5mm wurden ausgewertet, um die Möglichkeit, eine vorhandene zentrale Vene aufgrund einer eventuell unzureichenden räumlichen Auflösung zu übersehen, zu minimieren. Die klinische Erfahrung zeigt, dass zentrale Venen in Plaques unter 5mm mit 3 Tesla nur schwer dargestellt werden können. Die Maximalanzahl von acht Läsionen wurde gewählt, da ab neun Läsionen eines der vier Barkhof-Kriterien für räumliche Dissemination erfüllt gewesen wäre. In unserer Studie wollten wir die Einschlusskriterien aber so wählen, dass nur solche Fälle, die sich in der Klinik als Problemfälle präsentierten, untersucht wurden, bei denen die diagnostischen Kriterien nicht erfüllt wurden und die Diagnose MS nicht oder noch nicht gestellt wurde. Die Schwelle von 3mm zur Evaluierung der Läsionsanzahl ist bei MS-bezogenen Studien üblich und ist Folge des Umstands, dass mittels einer Feldstärke von 3 Tesla auch bei asymptomatischen Patienten Läsionen dargestellt werden können, ohne dass dies eine klinische Konsequenz hätte.<sup>114</sup> Studien haben gezeigt, dass T2-hyperintense Läsionen bei klinisch asymptomatischen Patienten Zufallsbefunde darstellen, insbesondere bei gesunden älteren Personen.<sup>115</sup> Bei der Messung der Läsionsgröße und der damit verbundenen Läsionsdetektion spielt die verwendete Feldstärke eine zentrale Rolle. Wattjes et al. untersuchten den Effekt der verwendeten Feldstärke auf die Diagnosestellung von Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom.<sup>116</sup> Mittels 3 Tesla konnte eine höhere Läsionsdetektionsrate erzielt werden als bei 1,5 Tesla, wodurch das Kriterium der räumlichen Dissemination bei Untersuchungen mit 3 Tesla häufiger erfüllt wurde.<sup>116</sup> Ob die Untersuchung mit 1,5 oder 3 Tesla durchgeführt wurde, fand aber noch keinen Eingang in die aktuellen McDonaldskriterien.<sup>25</sup>

MS-Plaques bilden sich typischerweise um zentrale Venen.<sup>112</sup> Venen finden sich im Gehirn allerdings ubiquitär, daher stellt sich die Frage, ob der Verlauf einer Vene durch eine Läsion einen Zufall oder die Ursache darstellt. Tan et al. untersuchten das Vorkommen von Venen in MS-Läsionen und in ischämischen WMLs und kamen zum Ergebnis, dass das bloße Auftreten von kleinen Venen nicht mehr als einen Zufall darstellen könnte und nicht spezifisch für MS-Läsionen sei, während eine ovoide Form von MS-Läsionen entlang dem Venenverlauf durchaus typisch für MS sei.<sup>76</sup> In unserer Studie sollten aber nicht jene Läsionen untersucht werden, die bereits hochverdächtig auf MS sind, sondern unsichere Fälle mit noch unklarer Diagnose, für welche zusätzliche MS-spezifische Charakteristika wie das ZVZ hilfreich wären. Die Chance, dass eine Vene nur zufällig und nicht ursächlich durch eine Läsion verläuft, nimmt mit zunehmender Größe der Läsion zu. Des Weiteren sind durch größere Läsionen verlaufende Venen radiologisch leichter detektierbar. Um das Risiko eines lediglich zufälligen Venenverlaufs durch die untersuchten Läsionen zu minimieren und die Limitation

einer von der Läsionsgröße abhängigen Detektionsrate einzuschränken, bewerteten wir nur jene Läsionen als positiv bezüglich des zentralen Venenzeichens, deren zentrale Venen die kaliberstärksten der Läsion waren und die in der Längsachse der Läsion lagen (siehe Abbildung 6). Die Form der Läsion wurde von uns nicht bewertet, sondern ausschließlich das Vorhandensein einer zentralen Vene.

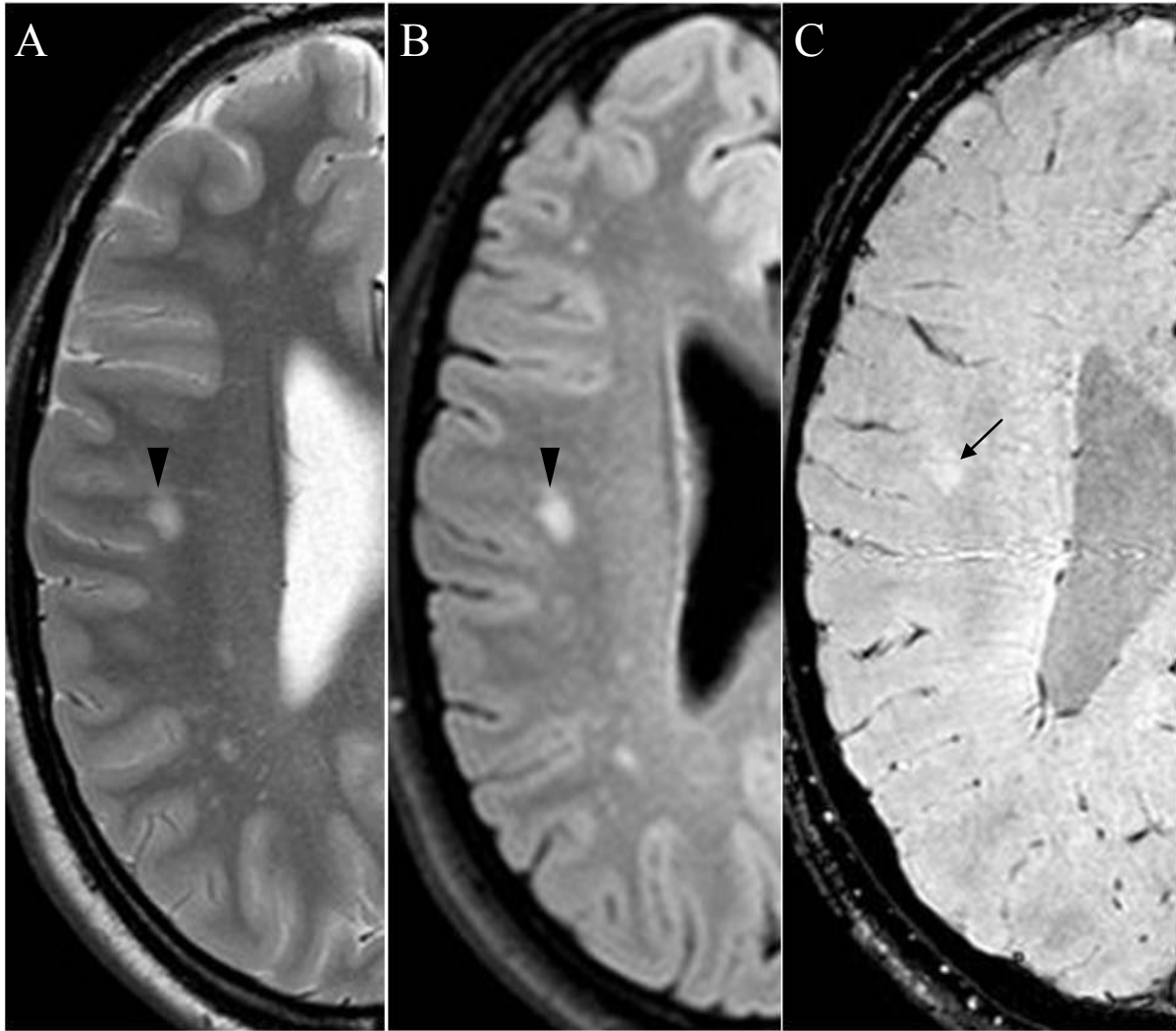


Abbildung 6. Axiale T2-gewichtete Aufnahme (A), axiale FLAIR Aufnahme (B) und axiale SWI Aufnahme (C) eines 15-jährigen Patienten ohne MS. Die interessierende Läsion liegt rechts subkortikal (Pfeilspitze). In der SWI Aufnahme (C) ist eine durch die Läsion verlaufende Vene zu sehen, die jedoch nicht mit der Längsachse der Läsion übereinstimmt, daher wurde die Läsion als negativ bezüglich einer zentralen Vene gewertet.

In unserer Auswertung dokumentierten wir auch den Zusammenhang zwischen Größe der Läsion und dem Auftreten einer zentralen Vene deskriptiv. Läsionen mit ZVZ (mediane Größe 10mm) sind tendenziell größer als jene ohne zentrale Vene (mediane Größe 8mm). Da die Wahrscheinlichkeit einer schlechten Darstellbarkeit von zentralen Venen durch die von uns gewählte Schwelle von 5mm bei den beurteilten Läsionen und da die Möglichkeit eines

zufälligen Verlaufs einer Vene durch eine Läsion mittels unserer Kriterien minimiert wurden, dürfte eine zentral verlaufende Vene tatsächlich mit größeren Läsionen assoziiert sein. Zur Tendenz, dass große Läsionen eher mit einer zentralen Vene verbunden sind, passt unsere Beobachtung, dass jene drei falsch negativen Läsionen kleiner oder gleich der medianen Größe der MS-WMLs (6, 8 und 9mm) waren, während die eine falsch positive Läsion mit 11mm Durchmesser 2mm über der medianen Größe der Nicht-MS-WMLs lag.

Eine Subanalyse bezüglich einer Korrelation zwischen Läsionsgröße und dem Vorhandensein einer zentralen Vene und eine lokalisationspezifische Auswertung hinsichtlich des zentralen Venenzeichens könnten Gegenstand künftiger Untersuchungen mit einer größeren Anzahl an Läsionen sein.

Konventionelle Sequenzen wie die T2-gewichtete Spinecho- oder die FLAIR-Sequenz sind die im klinischen Alltag derzeit gebräuchlichsten Sequenzen zur Detektion von MS-Plaques. Aktuelle Studien dokumentieren eine Überlegenheit der SWI bei der Detektion gewisser MS-Plaques gegenüber konventionellen Sequenzen. Eissa et al. beschrieben eine erhöhte Detektionsrate mittels SWI Phasenbildern gegenüber der T2 gewichteten Fast-Spin-Echo-Sequenz bei einer Untersuchung mit einer Feldstärke von 4,7 Tesla.<sup>117</sup> Haacke et al. verglichen konventionelle Sequenzen mit SWI bei Feldstärken von 1,5, 3 und 4 Tesla und kamen zum Ergebnis, dass gewisse Läsionen nur mittels konventioneller Aufnahmen und andere nur mit SWI sichtbar gemacht werden können.<sup>81</sup> In unserer Studie verwendeten wir FLAIR-Aufnahmen als Goldstandard zur Läsionsdetektion, da damit WMLs mit hoher Sensitivität dargestellt werden können.<sup>118, 119</sup> In den SWI-Aufnahmen konnten sämtliche Läsionen der FLAIR Bilder dargestellt werden. Eine eventuelle Überlegenheit der SWI in Bezug auf die Läsionsdetektion wurde von uns nicht untersucht und auch nicht bemerkt.

Lummel et al.<sup>77</sup> untersuchten ebenfalls inwiefern dem zentralen Venenzeichen eine Spezifität für MS-Plaques zukommt. Sie kamen jedoch zum Ergebnis, dass das ZVZ nicht für MS-Läsionen spezifisch ist. Diese Diskrepanz der Ergebnisse lässt sich durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien erklären. Lummel et al schlossen sämtliche Läsionen der weißen Substanz ein, die einen Maximaldurchmesser von über 3mm aufwiesen. Wir wählten eine Schwelle von 5mm, da bei Läsionen unter 5mm eventuell vorhandene zentrale Venen nicht dargestellt werden können und die Ergebnisse somit verfälscht werden könnten. Einen weiteren Unterschied stellt die Begrenzung der Läsionszahl dar. Die Patienten von Lummel et al wiesen in der MS-Gruppe eine durchschnittliche Läsionslast von 47 Läsionen, in der Gruppe der mit Mikroangiopathien assoziierten Läsionen eine Läsionslast von 75

Läsionen auf. Sämtliche Patienten der MS-Gruppe erfüllten das Barkhof-Kriterium der Läsionszahl, wodurch nicht unsichere, sondern radiologisch auf MS hochverdächtige Patienten untersucht wurden. In unserer Untersuchung begrenzten wir die Läsionszahl der untersuchten Patienten, da dadurch eher in der radiologischen Diagnostik problematische Fälle abgebildet werden.

Als Limitation unserer Studie ist die begrenzte Läsionsmenge zu nennen. Die Zahl von 28 untersuchten WMLs ist zwar in Bezug auf unsere Hauptfragestellung durchaus aussagekräftig, jedoch können keine Subanalysen nach Alter, Geschlecht oder Lokalisation mit statistischer Signifikanz durchgeführt werden.

Als weitere Limitation ist die Subjektivität der Auswertung hinsichtlich der zentralen Vene zu nennen. In unserer Studie wurden Läsionen, nach Erfüllung bestimmter Kriterien, von einem erfahrenen Neuroradiologen und dem für die Auswertung geschulten Diplomanden, die gegenüber allen klinischen Informationen geblindet wurden, auf die Existenz einer zentral verlaufenden Vene beurteilt. Aus den unabhängigen Einzelbeobachtungen wurde ein Konsens ermittelt, der in weiterer Folge für die statistische Auswertung herangezogen wurde. Entsprechend der radiologischen Praxis und den Erfordernissen der Fragestellung konnten keine automatischen Quantifizierungsmechanismen für das Kriterium Zentralvene angewandt werden. Da im klinischen Alltag die radiologischen Bilder ebenfalls subjektiv bewertet werden, muss die oben genannte Limitation zu keiner Verfälschung der Ergebnisse führen.

Eine weitere Einschränkung stellt der Umstand dar, dass die Patienten der MS-Gruppe eine höhere durchschnittliche Läsionslast aufwiesen als die Patienten der Nicht-MS-Gruppe (Mediane Läsionslast/Patient, 4 bei der MS-Gruppe; Mediane Läsionslast/Patient, 1 bei der Non-MS-Gruppe). Wir führten zwar keine patienten-, sondern eine rein läsionsbasierte Auswertung durch, allerdings waren jene MR-Aufnahmen mit höherer Läsionsanzahl verdächtig auf Zugehörigkeit zur MS-Gruppe, wodurch ein Bias der Ergebnisse in Betracht zu ziehen ist. Eine Untersuchung, bei der die Patienten der MS- und der Nicht-MS-Gruppe eine ähnliche durchschnittliche Läsionslast aufweisen, könnte hier Klarheit bringen.

Als Limitation muss auch erwähnt werden, dass wir das Auftreten einer zentralen Vene in den Läsionen in vivo bewertet haben, die histopathologische Untersuchung fehlt, daher ist das Ergebnis entsprechend den derzeit im klinischen Alltag verbreiteten technischen Möglichkeiten nur eine Annäherung an die histologische Beschaffenheit.

Zusammenfassend deckt sich unser Ergebnis mit der Erkenntnis aus histopathologischen Studien, dass MS-Plaques bevorzugt perivenös entstehen. Mittels SWI konnten wir ein signifikant erhöhtes Auftreten von zentral verlaufenden Venen in MS Läsionen gegenüber WMLs anderer Genese nachweisen. Unsere Untersuchung bestätigt die Vermutung, dass das Auftreten einer zentralen Vene ein spezifisches, wenngleich nicht exklusives Merkmal für MS-Plaques darstellt. Neben Form und Lokalisation von MS-Läsionen ist das Vorhandensein einer zentral verlaufenden Vene ein weiteres Kriterium, nach dem in der neuroradiologischen Abklärung von Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom der Verdacht auf das Vorliegen einer Multiplen Sklerose erhärtet werden kann.

## 5 Literaturverzeichnis

- 
- <sup>1</sup> Murray TJ. The History of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci.* 2009 1;277 Suppl 1:S3-8
- <sup>2</sup> Hacke W. *Neurologie.* 13.Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010
- <sup>3</sup> Mumenthaler M, Mattle H. *Neurologie.* 12.Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2008
- <sup>4</sup> Tsui A, Lee MA. Multiple sclerosis and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23(6):435-9.
- <sup>5</sup> Rovira A, León A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *Eur J Radiol.* 2008;67(3):409-14
- <sup>6</sup> Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012;11(2):157-69.
- <sup>7</sup> Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000 ; 343 (13): 938 – 952 .
- <sup>8</sup> Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2002; 17;346(3):158-64.
- <sup>9</sup> Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain.* 1999;122 ( Pt 10):1941-50.
- <sup>10</sup> Tullman MJ, Oshinsky RJ, Lublin FD, Cutter GR. Clinical characteristics of progressive relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004;10(4):451-4.
- <sup>11</sup> Hawkins SA , McDonnell GV . Benign multiple sclerosis? clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 67 ( 2 ) : 148 – 152 .
- <sup>12</sup> Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52.
- <sup>13</sup> Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler.* 1999;5(4):244-50.
- <sup>14</sup> Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler.* 2002;8(5):359-65
- <sup>15</sup> Chan JW. Early diagnosis, monitoring, and treatment of optic neuritis. *Neurologist.* 2012;18(1):23-31.
- <sup>16</sup> Rougier MB, Tilikete C. Ocular motor disorders in multiple sclerosis. *J Fr Ophtalmol.* 2008;31(7):717-21.
- <sup>17</sup> De Santi L, Annunziata P. Symptomatic cranial neuralgias in multiple sclerosis: clinical features and treatment. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(2):101-7.
- <sup>18</sup> Ramirez-Lassepas M, Tulloch JW, Quinones MR, Snyder BD. Acute radicular pain as a presenting symptom in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1992;49(3):255-8.
- <sup>19</sup> Klingelhöfer J, Berthele A. *Klinikleitfaden Neurologie.* 4.Auflage. München: Elsevier Urban&Fischer; 2009
- <sup>20</sup> Chia YW, Fowler CJ, Kamm MA, Henry MM, Lemieux MC, Swash M. Prevalence of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. *J Neurol.* 1995;242(2):105-8.
- <sup>21</sup> Jongen PJ, Ter Horst AT, Brands AM. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med.* 2012;103(2):73-96.
- <sup>22</sup> Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler.* 2011;17(11):1276-81.
- <sup>23</sup> José Sá M. Psychological aspects of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110(9):868-77. Epub 2007 Nov 26
- <sup>24</sup> Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N, Brønnum-Hansen H, Hyllested K, Jensen K, Bille-Brahe U. Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(7):542-5.
- <sup>25</sup> Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 69: 292–302.
- <sup>26</sup> Filippi M, Rocca MA. MR imaging of multiple sclerosis. *Radiology.* 2011;259(3):659-81.
- <sup>27</sup> van Walderveen MA, Truyen L, van Oosten BW, Castelijns JA, Lycklama à Nijeholt GJ, van Waesberghe JH, Polman C, Barkhof F. Development of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance images in multiple sclerosis: relation to inflammatory activity. *Arch Neurol.* 1999;56(3):345-5
- <sup>28</sup> Lebrun C , Bensa C , Debouverie M , et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients . *Arch Neurol* 2009 ; 66 ( 7 ) : 841 – 846 .

- 
- <sup>29</sup> McDonald WI , Compston A , Edan G , et al . Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis . *Ann Neurol* 2001 ; 50 ( 1 ): 121 – 127 .
- <sup>30</sup> Polman CH , Reingold SC , Edan G , et al . Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald criteria” . *Ann Neurol* 2005 ; 58 ( 6 ): 840 – 846 .
- <sup>31</sup> Paty DW , Li DK , Oger JJ , et al . Magnetic resonance imaging in the evaluation of clinical trials in multiple sclerosis . *Ann Neurol* 1994 ; 36 ( Suppl ): S95 – S96 .
- <sup>32</sup> Thompson AJ , Miller DH , MacManus DG , McDonald WI . Patterns of disease activity in multiple sclerosis . *BMJ* 1990 ; 301 ( 6742 ): 44 – 45 .
- <sup>33</sup> Filippi M , Rocca MA . Conventional MRI in multiple sclerosis . *J Neuroimaging* 2007 ; 17 ( Suppl 1 ): 3S – 9S .
- <sup>34</sup> Li DK , Held U , Petkau J , et al . MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: a plateauing relationship with clinical disability . *Neurology* 2006 ; 66 ( 9 ): 1384 – 1389 .
- <sup>35</sup> Kappos L , Moeri D , Radue EW , et al . Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group . *Lancet* 1999 ; 353 ( 9157 ): 964 – 969 .
- <sup>36</sup> Ceccarelli A , Bakshi R , Neema M . MRI in multiple sclerosis: a review of the current literature. *Curr Opin Neurol* . 2012;25(4):402-9
- <sup>37</sup> Poloni G , Minagar A , Haacke EM , Zivadinov R . Recent developments in imaging of multiple sclerosis. *Neurologist* . 2011;17(4):185-204.
- <sup>38</sup> Assareh A , Mather KA , Schofield PR , Kwok JB , Sachdev PS . The genetics of white matter lesions. *CNS Neurosci Ther* . 2011;17(5):525-40.
- <sup>39</sup> Schmidt R , Enzinger C , Ropele S , Schmidt H , Fazekas F . Subcortical vascular cognitive impairment: Similarities and differences with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* . 2006;245(1-2):3-7.
- <sup>40</sup> Vellinga MM , Oude Engberink RD , Seewann A , et al . Pluriformity of inflammation in multiple sclerosis shown by ultra-small iron oxide particle enhancement . *Brain* 2008 ; 131 ( Pt 3 ): 800 – 807 .
- <sup>41</sup> Calabrese M , De Stefano N , Atzori M , et al . Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis . *Arch Neurol* 2007 ; 64 ( 10 ): 1416 – 1422 .
- <sup>42</sup> Calabrese M , Rocca MA , Atzori M , et al . Cortical lesions in primary progressive multiple sclerosis: a 2-year longitudinal MR study . *Neurology* 2009 ; 72 ( 15 ): 1330 – 1336 .
- <sup>43</sup> Calabrese M , Rocca MA , Atzori M , et al . A 3-year magnetic resonance imaging study of cortical lesions in relapse-onset multiple sclerosis . *Ann Neurol* 2010 ; 67 ( 3 ): 376 – 383 .
- <sup>44</sup> Roosendaal SD , Moraal B , Pouwels PJ , et al . Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment . *Mult Scler* 2009 ; 15 ( 6 ): 708 – 714 .
- <sup>45</sup> Calabrese M , Agosta F , Rinaldi F , et al . Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis . *Arch Neurol* 2009 ; 66 ( 9 ): 1144 – 1150 .
- <sup>46</sup> Miller DH , Barkhof F , Frank JA , Parker GJ , Thompson AJ . Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance . *Brain* 2002 ; 125 ( Pt 8 ): 1676 – 1695 .
- <sup>47</sup> Shiee N , Bazin PL , Zackowski KM , Farrell SK , Harrison DM , Newsome SD , Ratchford JN , Caffo BS , Calabresi PA , Pham DL , Reich DS . Revisiting brain atrophy and its relationship to disability in multiple sclerosis. *PLoS One* . 2012;7(5):e37049.
- <sup>48</sup> Lanz M , Hahn HK , Hildebrandt H . Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis: a review . *J Neurol* 2007 ; 254 ( Suppl 2 ): II43 – II48 .
- <sup>49</sup> De Stefano N , Matthews PM , Filippi M , et al . Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 2003 ; 60 ( 7 ): 1157 – 1162 .
- <sup>50</sup> Sanfilippo MP , Benedict RH , Sharma J , Weinstock-Guttman B , Bakshi R . The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction . *Neuroimage* 2005 ; 26 ( 4 ): 1068 – 1077 .
- <sup>51</sup> Amato MP , Portaccio E , Goretti B , et al . Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis . *Arch Neurol* 2007 ; 64 ( 8 ): 1157 – 1161 .
- <sup>52</sup> Valsasina P , Benedetti B , Rovaris M , Sormani MP , Comi G , Filippi M . Evidence for progressive gray matter loss in patients with relapsing-remitting MS . *Neurology* 2005 ; 65 ( 7 ): 1126 – 1128 .
- <sup>53</sup> Sicotte NL , Kern KC , Giesser BS , et al . Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis . *Brain* 2008 ; 131 ( Pt 4 ): 1134 – 1141 .

- 
- <sup>54</sup> Pellicano C, Gallo A, Li X, et al. Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2010 ; 67 ( 4 ): 447 – 453 .
- <sup>55</sup> Grossman RI, Gomori JM, Ramer KN, Lexa FJ, Schnall MD. Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology. *Radiographics*. 1994;14(2):279-90
- <sup>56</sup> Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, Miller DH . Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain . *Ann Neurol* 2004 ; 56 ( 3 ): 407 – 415 .
- <sup>57</sup> Filippi M , Agosta F . Magnetization transfer MRI in multiple sclerosis . *J Neuroimaging* 2007 ; 17 ( Suppl 1 ): 22S – 26S.
- <sup>58</sup> Agosta F , Rovaris M , Pagani E , Sormani MP , Comi G , Filippi M . Magnetization transfer MRI metrics predict the accumulation of disability 8 years later in patients with multiple sclerosis . *Brain* 2006 ; 129 ( Pt 10 ): 2620 – 2627 .
- <sup>59</sup> Khaleeli Z , Altmann DR , Cercignani M , Ciccarelli O , Miller DH , Thompson AJ . Magnetization transfer ratio in gray matter: a potential surrogate marker for progression in early primary progressive multiple sclerosis . *Arch Neurol* 2008 ; 65 ( 11 ): 1454 – 1459 .
- <sup>60</sup> Mottershead JP , Schmierer K , Clemence M , et al . High field MRI correlates of myelin content and axonal density in multiple sclerosis— a post-mortem study of the spinal cord . *J Neurol* 2003 ; 250 ( 11 ): 1293 – 1301 .
- <sup>61</sup> Rovaris M , Agosta F , Pagani E , Filippi M . Diffusion tensor MR imaging . *Neuroimaging Clin N Am* 2009 ; 19 ( 1 ): 37 – 43 .
- <sup>62</sup> Rovaris M , Iannucci G , Falautano M , et al . Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging . *J Neurol Sci* 2002 ; 195 ( 2 ): 103 – 109 .
- <sup>63</sup> Rovaris M , Judica E , Gallo A , et al . Grey matter damage predicts the evolution of primary progressive multiple sclerosis at 5 years . *Brain* 2006 ; 129 ( Pt 10 ): 2628 – 2634 .
- <sup>64</sup> Sajja BR , Wolinsky JS , Narayana PA . Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis . *Neuroimaging Clin N Am* 2009 ; 19 ( 1 ): 45 – 58 .
- <sup>65</sup> Mader I, Rauer S, Gall P, Klose U. (1)H MR spectroscopy of inflammation, infection and ischemia of the brain. *Eur J Radiol*. 2008;67(2):250-7.
- <sup>66</sup> Law M. MR spectroscopy of brain tumors. *Top Magn Reson Imaging*. 2004;15(5):291-313.
- <sup>67</sup> Sastre-Garriga J , Ingle GT , Chard DT , et al . Metabolite changes in normal-appearing gray and white matter are linked with disability in early primary progressive multiple sclerosis . *Arch Neurol* 2005 ; 62 ( 4 ): 569 – 573 .
- <sup>68</sup> Williams R, Buchheit CL, Berman NE, LeVine SM. Pathogenic implications of iron accumulation in multiple sclerosis. *J Neurochem*. 2012;120(1):7-25.
- <sup>69</sup> Neema M , Stankiewicz J , Arora A , et al . T1- and T2-based MRI measures of diffuse gray matter and white matter damage in patients with multiple sclerosis . *J Neuroimaging* 2007 ; 17 ( Suppl 1 ): 16S – 21S .
- <sup>70</sup> Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(2):232-52. Epub 2009 Jan 8
- <sup>71</sup> Neema M , Arora A , Healy BC , et al . Deep gray matter involvement on brain MRI scans is associated with clinical progression in multiple sclerosis . *J Neuroimaging* 2009 ; 19 ( 1 ): 3 – 8 .
- <sup>72</sup> Wycliffe ND, Choe J, Holshouser B, et al. Reliability in detection of hemorrhage in acute stroke by a new three-dimensional gradient recalled echo susceptibility-weighted imaging technique compared to computed tomography: a retrospective study. *J Magn Reson Imaging* 2004;20:372–377.
- <sup>73</sup> Haacke EM, Herigault G, Yu Y, et al. Observing tumor vascularity noninvasively using magnetic resonance imaging. *Image Anal Stereol* 2002;21:107–113.
- <sup>74</sup> Hagemeyer J, Heininen-Brown M, Poloni GU, Bergsland N, Magnano CR, Durfee J, Kennedy C, Carl E, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG, Zivadinov R. Iron deposition in multiple sclerosis lesions measured by susceptibility-weighted imaging filtered phase: A case control study. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(1):73-83.
- <sup>75</sup> Adams CW, Abdulla YH, Torres EM, Poston RN. Periventricular lesions in multiple sclerosis: their perivenous origin and relationship to granular ependymitis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1987 ;13(2):141-52
- <sup>76</sup> Tan IL, van Schijndel RA, Pouwels PJ, van Walderveen MA, Reichenbach JR, Manoliu RA, Barkhof F. MR venography of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(6):1039-42.
- <sup>77</sup> Lummel N, Boeckh-Behrens T, Schoepf V, Burke M, Brückmann H, Linn J. Presence of a central vein within white matter lesions on susceptibility weighted imaging: a specific finding for multiple sclerosis? *Neuroradiology*. 2011;53(5):311-7. Epub 2010 Jun 29.
- <sup>78</sup> Hammond KE, Lupo JM, Xu D, Metcalf M, Kelley DA, Pelletier D, Chang SM, Mukherjee P, Vigneron DB, Nelson SJ. Development of a robust method for generating 7.0 T multichannel phase images of the brain with

- 
- application to normal volunteers and patients with neurological diseases. *Neuroimage*. 2008;39(4):1682-92. Epub 2007 Nov 7
- <sup>79</sup> Zamboni P , Galeotti R , Menegatti E , et al . Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 ; 80 ( 4 ) : 392 – 399 .
- <sup>80</sup> Ge Y , Zohrabian VM , Osa EO , et al . Diminished visibility of cerebral venous vasculature in multiple sclerosis by susceptibility-weighted imaging at 3.0 Tesla . *J Magn Reson Imaging* 2009 ; 29 ( 5 ) : 1190 – 1194 .
- <sup>81</sup> Haacke EM, Makki M, Ge Y, Maheshwari M, Sehgal V, Hu J, Selvan M, Wu Z, Latif Z, Xuan Y, Khan O, Garbern J, Grossman RI. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29(3):537-44.
- <sup>82</sup> McFarland HF. Examination of the role of magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: A problem-oriented approach. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009;12(4):254-63.
- <sup>83</sup> Suzuki M, Kudo K, Sasaki M, Takahashi S, Takahashi J, Fujima N, Uwano I, Yonezawa H, Kudo M, Fukaura H, Ishizuka N, Terayama Y. Detection of active plaques in multiple sclerosis using susceptibility-weighted imaging: comparison with gadolinium-enhanced MR imaging. *Magn Reson Med Sci*. 2011;10(3):185-92.
- <sup>84</sup> Grabner G, Dal-Bianco A, Schernthaner M, Vass K, Lassmann H, Trattnig S. Analysis of multiple sclerosis lesions using a fusion of 3.0 T FLAIR and 7.0 T SWI phase: FLAIR SWI. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(3):543-9.
- <sup>85</sup> Wakefi eld AJ , More LJ , Difford J , McLaughlin JE . Immunohistochemical study of vascular injury in acute multiple sclerosis . *J Clin Pathol* 1994 ; 47 ( 2 ) : 129 – 133 .
- <sup>86</sup> Filippi M, Rocca MA, De Stefano N, Enzinger C, Fisher E, Horsfield MA, Inglese M, Pelletier D, Comi G. Magnetic resonance techniques in multiple sclerosis: the present and the future. *Arch Neurol*. 2011;68(12):1514-20.
- <sup>87</sup> Adhya S , Johnson G , Herbert J , et al . Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T . *Neuroimage* 2006 ; 33 ( 4 ) : 1029 – 1035 .
- <sup>88</sup> Inglese M , Adhya S , Johnson G , et al . Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis . *J Cereb Blood Flow Metab* 2008 ; 28 ( 1 ) : 164 – 171 .
- <sup>89</sup> Filippi M , Rocca MA . Functional MR imaging in multiple sclerosis . *Neuroimaging Clin N Am* 2009 ; 19 ( 1 ) : 59 – 70 .
- <sup>90</sup> Rocca MA , Colombo B , Falini A , et al . Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes . *Lancet Neurol* 2005 ; 4 ( 10 ) : 618 – 626 .
- <sup>91</sup> Tallantyre EC, Dixon JE, Donaldson I, et al. Ultra-high-field imaging distinguishes MS lesions from asymptomatic white matter lesions. *Neurology* 2011; 76:534–539.
- <sup>92</sup> Hammond KE , Metcalf M , Carvajal L , et al . Quantitative in vivo magnetic resonance imaging of multiple sclerosis at 7 Tesla with sensitivity to iron . *Ann Neurol* 2008 ; 64 ( 6 ) : 707 – 713 .
- <sup>93</sup> Lycklama G, Thompson A, Filippi M, Miller D, Polman C, Fazekas F, Barkhof F. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2003;2(9):555-62.
- <sup>94</sup> Losseff NA , Kingsley DP , McDonald WI , Miller DH , Thompson AJ . Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disability in primary and secondary progressive multiple sclerosis . *Mult Scler* 1996 ; 1 ( 4 ) : 218 – 222 .
- <sup>95</sup> Agosta F , Filippi M . MRI of spinal cord in multiple sclerosis . *J Neuroimaging* 2007 ; 17 ( Suppl 1 ) : 46S – 49S .
- <sup>96</sup> Ciccarelli O , Wheeler-Kingshott CA , McLean MA , et al . Spinal cord spectroscopy and diffusion-based tractography to assess acute disability in multiple sclerosis . *Brain* 2007 ; 130 ( Pt 8 ) : 2220 – 2231 .
- <sup>97</sup> Agosta F , Valsasina P , Absinta M , Sala S , Caputo D , Filippi M . Primary progressive multiple sclerosis: tactile-associated functional MR activity in the cervical spinal cord . *Radiology* 2009 ; 253 ( 1 ) : 209 – 215 .
- <sup>98</sup> Valsasina P , Agosta F , Absinta M , Sala S , Caputo D , Filippi M . Cervical cord functional MRI changes in relapse-onset MS patients . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81 ( 4 ) : 405 – 408 .
- <sup>99</sup> Goodin DS . Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome measure of disability in multiple sclerosis: have we been overly harsh in our assessment? *Ann Neurol* 2006 ; 59 ( 4 ) : 597 – 605 .
- <sup>100</sup> Sormani MP , Bonzano L , Roccatagliata L , Cutter GR , Mancardi GL , Bruzzi P . Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach . *Ann Neurol* 2009 ; 65 ( 3 ) : 268 – 275 .
- <sup>101</sup> Hodel J, Rodalleg M, Gerber S, Blanc R, Maraval A, Caron S, Tyvaert L, Zuber M, Zins M. Susceptibility weighted magnetic resonance sequences "SWAN, SWI and VenOBOLD": technical aspects and clinical applications. *J Neuroradiol*. 2012;39(2):71-86.
- <sup>102</sup> Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng YC. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(1):19-30.

- 
- <sup>103</sup> Sehgal V, Delproposto Z, Haacke EM, Tong KA, Wycliffe N, Kido DK, Xu Y, Neelavalli J, Haddar D, Reichenbach JR. Clinical applications of neuroimaging with susceptibility-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2005;22(4):439-50.
- <sup>104</sup> Reichenbach JR, Venkatesan R, Yablonskiy DA, et al. Theory and application of static field inhomogeneity effects in gradient-echo imaging. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:266–279.
- <sup>105</sup> Li D, Waight DJ, Wang Y. In vivo correlation between blood T2\* and oxygen saturation. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:1236–1239.
- <sup>106</sup> Reichenbach JR, Venkatesan R, Schillinger DJ, et al. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology* 1997;204:272–277.
- <sup>107</sup> Haacke EM, Sattin W. Fast imaging and vessel contrast. In: Potchen EJ, Haacke EM, Siebert JE, Gottschalk A, editors. *Magnetic resonance angiography*. St. Louis: Mosby; 1993. p 46.
- <sup>108</sup> Siemens Healthcare. MR Glossar. Erlangen, Deutschland: Siemens Healthcare. Cited 2012 Jul 11. Available from: [http://www.medical.siemens.com/siemens/it\\_IT/gg\\_mr\\_FBAs/files/MAGNETOM\\_World/MR\\_Basics/MR\\_Glossar.pdf](http://www.medical.siemens.com/siemens/it_IT/gg_mr_FBAs/files/MAGNETOM_World/MR_Basics/MR_Glossar.pdf)
- <sup>109</sup> Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med*. 2004;52(3):612-8.
- <sup>110</sup> Carmody DP, Dunn SM, Boddie-Willis AS, DeMarco JK, Lewis M. A quantitative measure of myelination development in infants, using MR images. *Neuroradiology*. 2004;46(9):781-6.
- <sup>111</sup> Reichenbach JR, Venkatesan R, Schillinger DJ, Kido DK, Haacke EM. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology*. 1997;204(1):272-7.
- <sup>112</sup> Adams CW, Poston RN, Buk SJ. Pathology, histochemistry and immunocytochemistry of lesions in acute multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1989;92(2-3):291-306.
- <sup>113</sup> Kollia K, Maderwald S, Putzki N, Schlamann M, Theysohn JM, Kraff O, Ladd ME, Forsting M, Wanke I. First clinical study on ultra-high-field MR imaging in patients with multiple sclerosis: comparison of 1.5T and 7T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(4):699-702.
- <sup>114</sup> Di Perri C, Dwyer MG, Wack DS, Cox JL, Hashmi K, Saluste E, Hussein S, Schirda C, Stosic M, Durfee J, Poloni GU, Nayyar N, Bergamaschi R, Zivadinov R. Signal abnormalities on 1.5 and 3 Tesla brain MRI in multiple sclerosis patients and healthy controls. A morphological and spatial quantitative comparison study. *Neuroimage*. 2009;47(4):1352-62.
- <sup>115</sup> Enzinger C, Smith S, Fazekas F, Drevin G, Ropele S, Nichols T, Behrens T, Schmidt R, Matthews PM. Lesion probability maps of white matter hyperintensities in elderly individuals: results of the Austrian stroke prevention study. *J Neurol*. 2006;253(8):1064-70.
- <sup>116</sup> Wattjes MP, Harzheim M, Kuhl CK, Gieseke J, Schmidt S, Klotz L, Klockgether T, Schild HH, Lutterbey GG. Does high-field MR imaging have an influence on the classification of patients with clinically isolated syndromes according to current diagnostic mr imaging criteria for multiple sclerosis? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(8):1794-8.
- <sup>117</sup> Eissa A, Lebel RM, Korzan JR, Zavodni AE, Warren KG, Catz I, Emery DJ, Wilman AH. Detecting lesions in multiple sclerosis at 4.7 tesla using phase susceptibility-weighting and T2-weighting. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(4):737-42.
- <sup>118</sup> Paolillo A, Giugni E, Bozzao A, Bastianello S. Fast spin echo and fast fluid attenuated inversion recovery sequences in multiple sclerosis. *Radiol Med*. 1997;93(6):686-91.
- <sup>119</sup> Bastianello S, Bozzao A, Paolillo A, Giugni E, Gasperini C, Koudriavtseva T, Millefiorini E, Horsfield MA, Colonnese C, Toni D, Fiorelli M, Pozzilli C, Bozzao L. Fast spin-echo and fast fluid-attenuated inversion-recovery versus conventional spin-echo sequences for MR quantification of multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18(4):699-704.