

MRT bei MS

CME 2: MRT als Entscheidungshilfe zur Therapieoptimierung

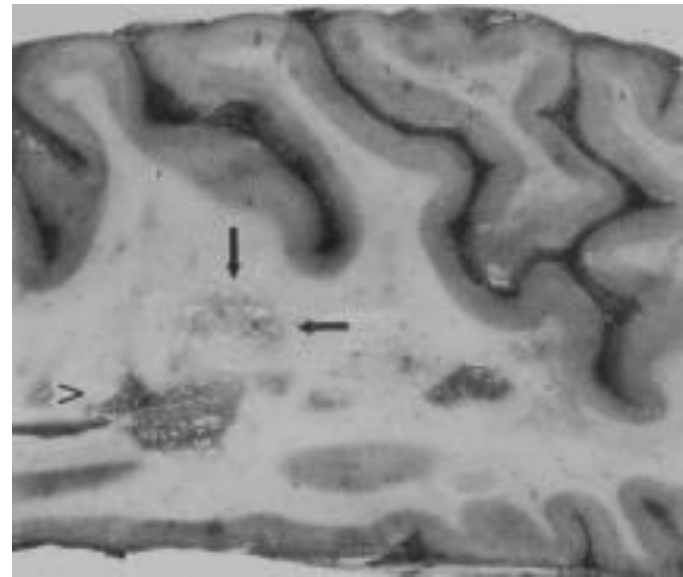
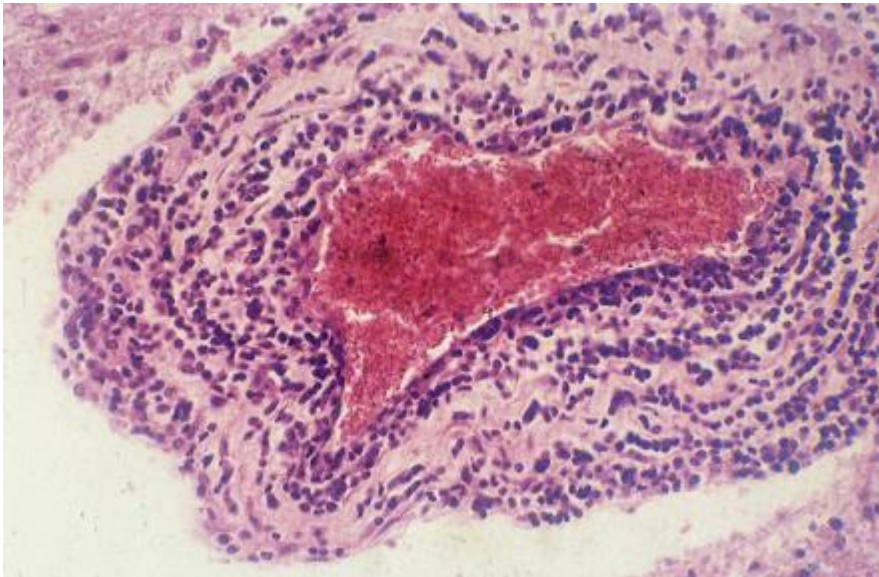
Klicken Sie auf  um zusätzliche Informationen zu erhalten.

Klicken Sie auf  und Sie gelangen zur vorherigen Folie.

MRT-Spezifität KM-aufnehmender Läsionen

Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen korrelieren mit

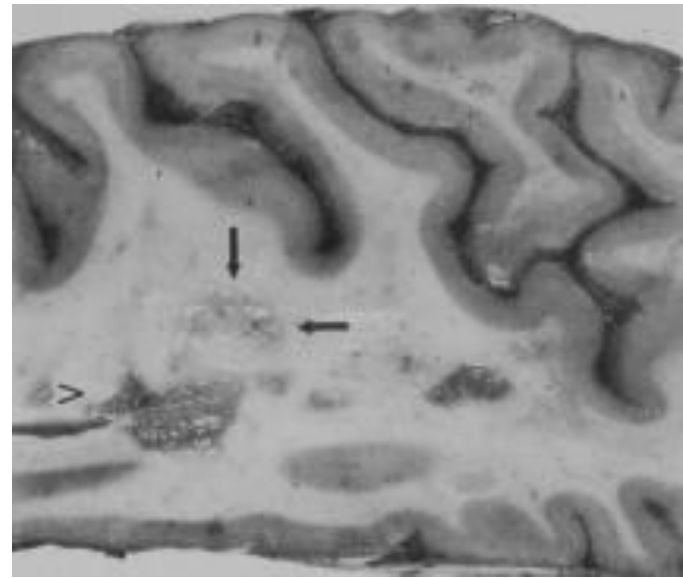
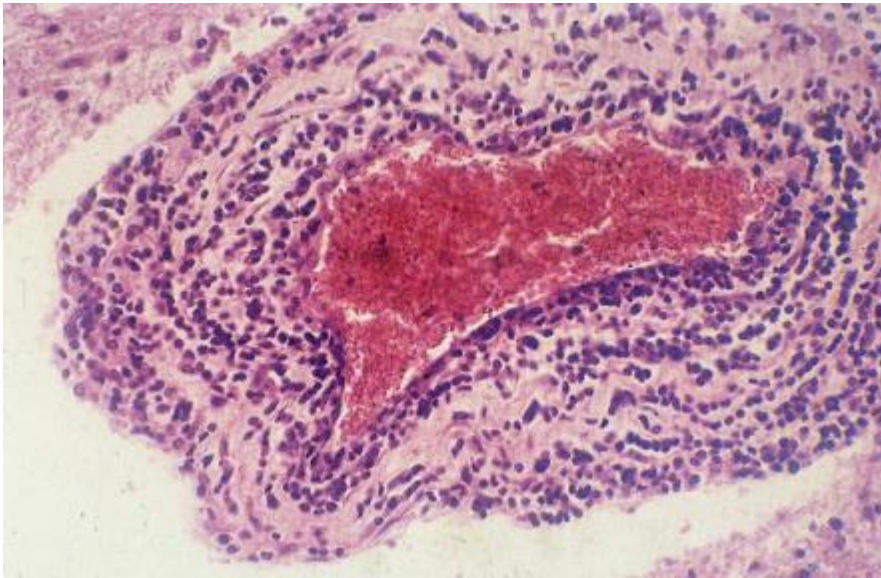
- histopathologischen entzündlichen Veränderungen
- Zeichen der Demyelinisierung
- häufig mit akuten Symptomen
- Mittel- und langfristig mit klinischer Progression



Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen korrelieren mit

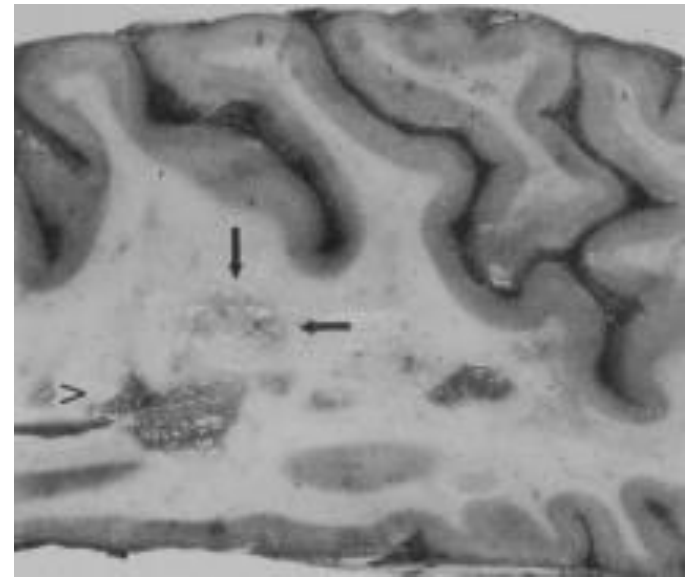
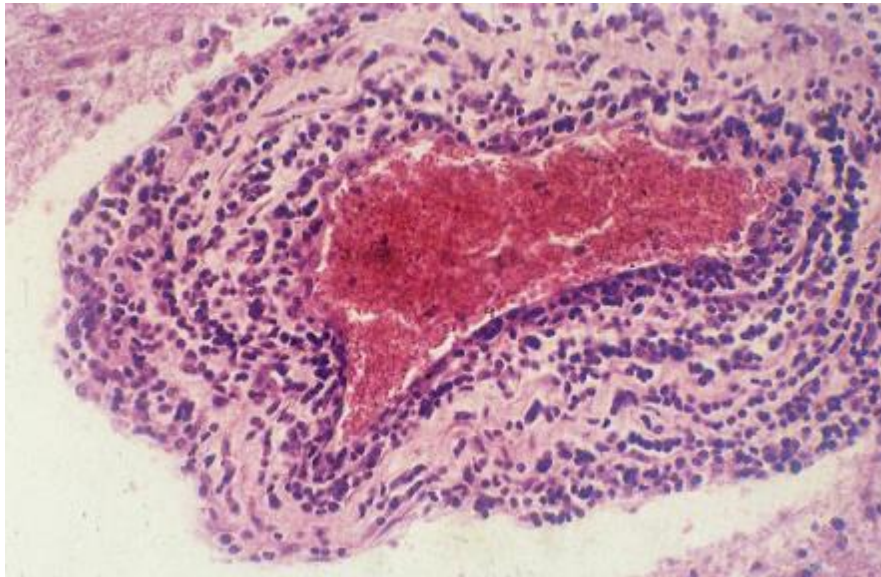
Kontrastmittel-verstärkte Aufnahmen ermöglichen eine Unterscheidung zwischen akuten und chronischen Läsionen.

Kontrastmittel-verstärkte Aufnahmen sind sehr hilfreich, um die immunpathologische Aktivität der MS-Erkrankung einzuschätzen. In der Abbildung links dargestellt ist die Histopathologie der entzündlichen Veränderungen eines MS-Patienten. Der Patient war kurz nach der MRT-Untersuchung (Bild rechts) an einer Lungenembolie verstorben.



Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen korrelieren mit

Histopathologisch ist das sehr dichte entzündliche Infiltrat zu erkennen, das sich um ein Blutgefäß herum akkumuliert hat. Das histopathologische Bild verdeutlicht, wie intensiv die Entzündungsreaktion ist, die in der MRT-Aufnahme als Kontrastmittel-anreichernde Läsion dargestellt war. Aktive bzw. neu auftretende Läsionen zeigen infolge der begleitenden Störung der Blut-Hirn-Schranke in der Regel für 2-6 Wochen eine Kontrastmittelaufnahme.

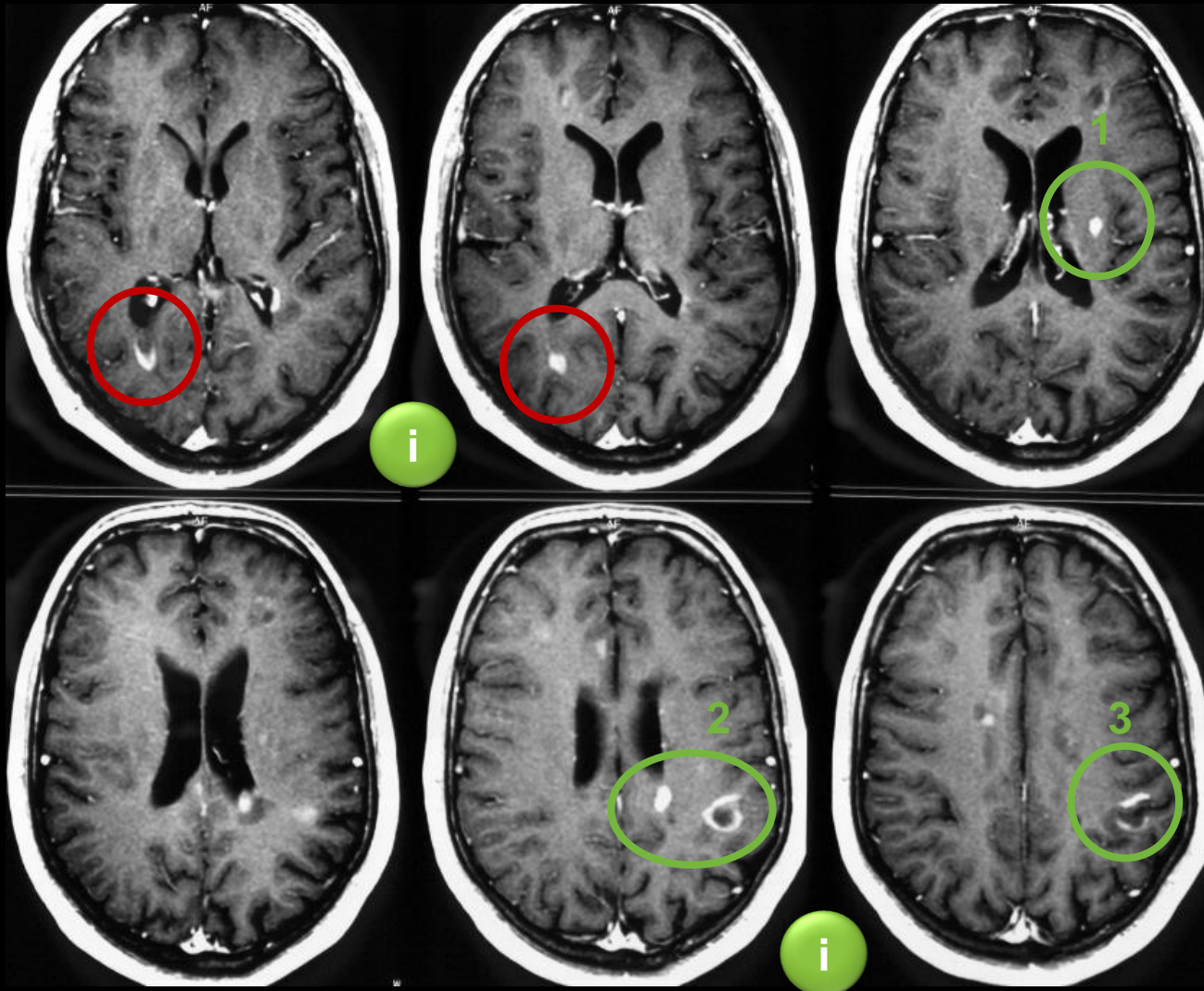


Unterschiedliche KM-aufnehmende Läsionen

Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen können einen unterschiedlichen Phänotypus aufweisen

- Auf der nächsten Folien dargestellt sind 6 MRT-Schnittbilder (Schichten) eines Patienten mit unterschiedlichen Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen. Bei der Interpretation der MRT-Schichten ist zu beachten, dass die Dreidimensionalität der pathologischen Veränderungen in den zweidimensionalen Aufnahmen nicht immer gut nachvollziehbar ist.
- Die unterschiedliche Markierung ist nicht hilfreich, eine eindeutige Differenzierung in „alt und neu“ ist nicht möglich und auch nicht notwendig an dieser Stelle.

Unterschiedliche KM-aufnehmende Läsionen

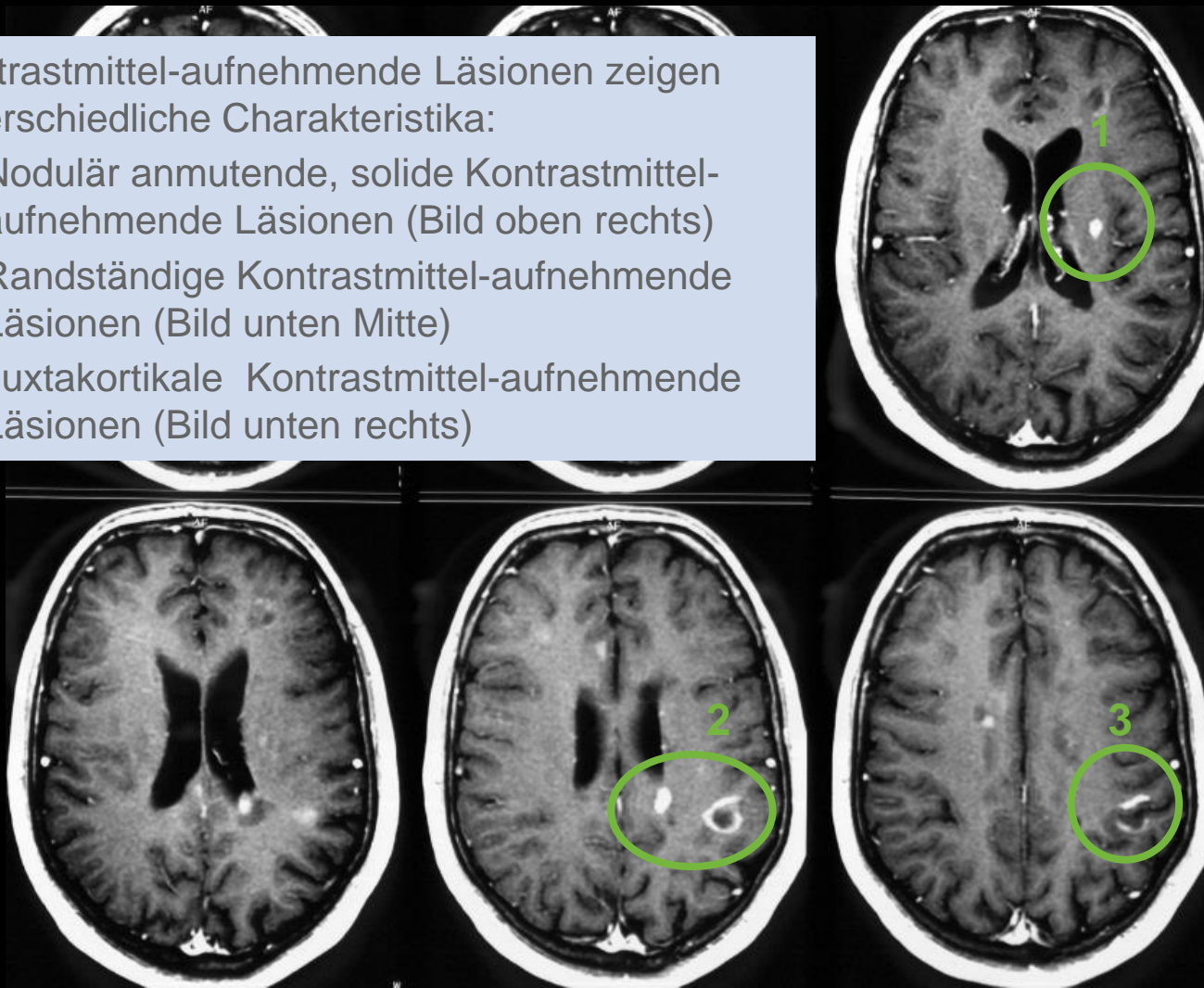


Unterschiedliche KM-aufnehmende Läsionen

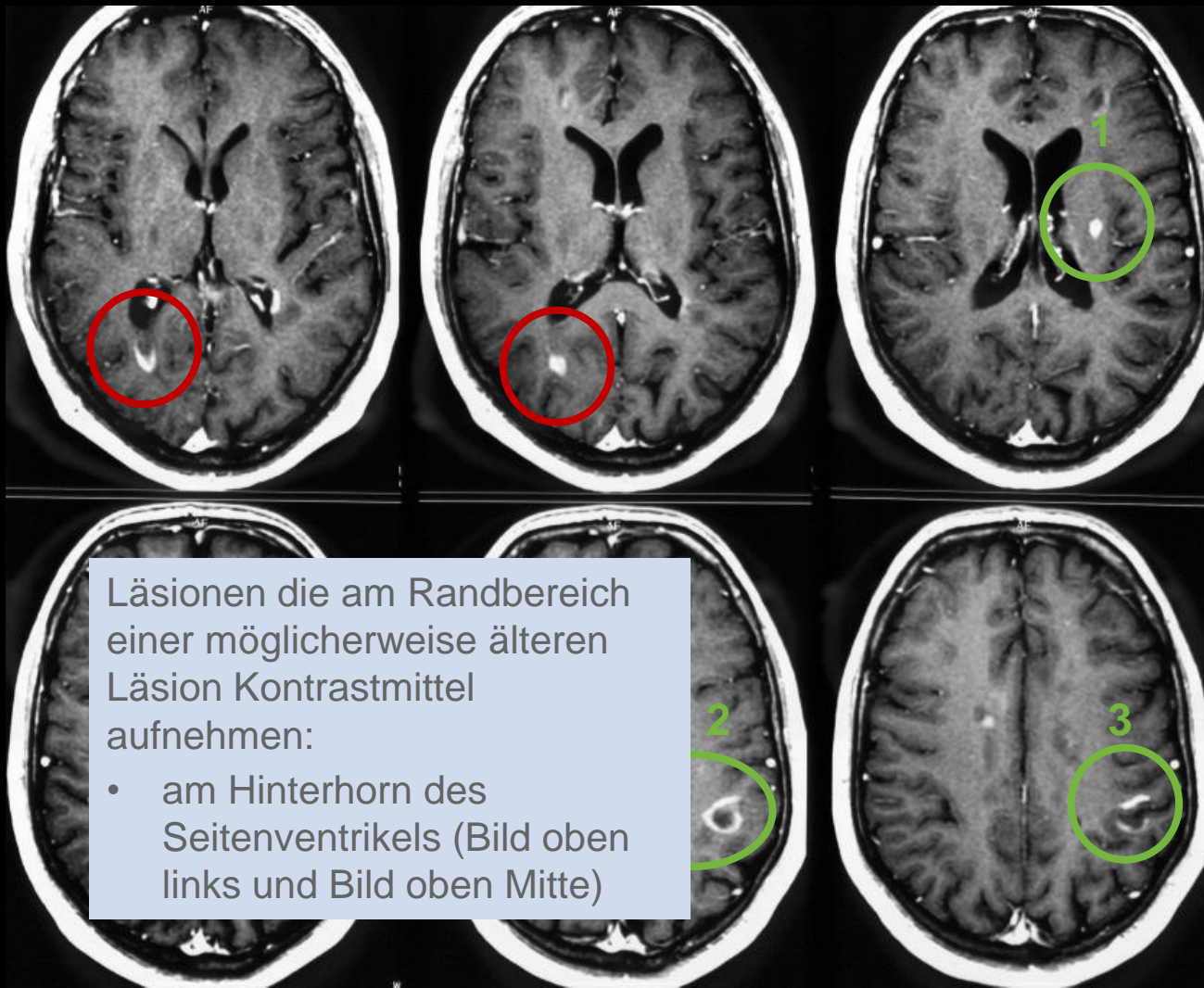


Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen zeigen unterschiedliche Charakteristika:

- Nodulär anmutende, solide Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen (Bild oben rechts)
- Randständige Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen (Bild unten Mitte)
- Juxtakorticale Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen (Bild unten rechts)



Unterschiedliche KM-aufnehmende Läsionen



Unterschiedliche KM-aufnehmende Läsionen

Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen können sehr unterschiedlich sein

- Allen Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen gemeinsam ist der deutliche Kontrast zwischen dem dunklen Bildhintergrund und der helleren Läsion, der es möglich macht auch relativ kleine Läsionen eindeutig zu identifizieren.
- Aktive bzw. neu auftretende Läsionen zeigen infolge der begleitenden Störung der Blut-Hirn-Schranke in der Regel nur für 2-6 Wochen eine Kontrastmittel-Aufnahme.
- In Phase-II-Studien zur Untersuchung der Therapieeffekte wird meist die Anzahl neuer, sich vergrößernder T2-Läsionen und/oder Kontrastmittel-aufnehmender Läsionen als Endpunkte definiert.

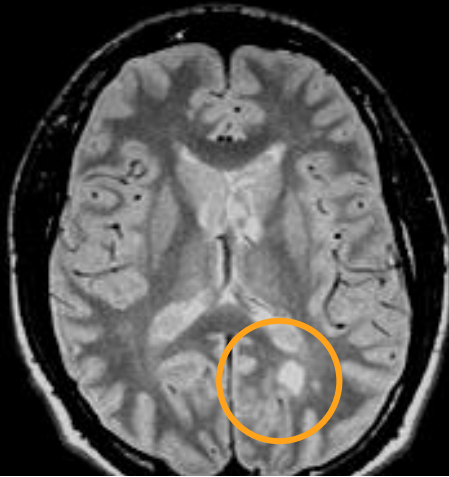
KM-aufnehmende Läsionen im zeitlichen Verlauf

Durch den Einsatz von Kontrastmitteln kann die Dynamik neuer Läsionsentwicklung im T1-gewichteten Bild dargestellt werden

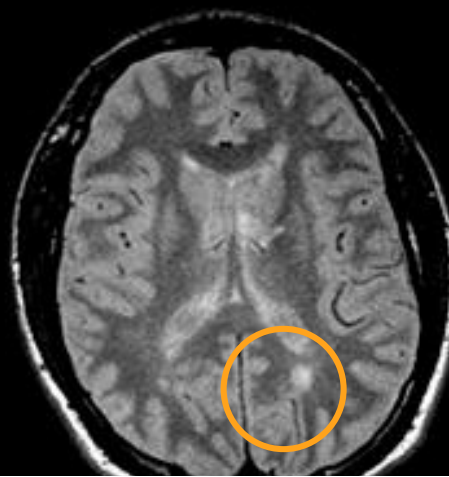
- Phase-II-Studien zur Untersuchung von neuen antientzündlich wirksamen Therapeutika werden in der Regel mit etwa 200 Patienten durchgeführt, wobei MRT-Untersuchungen in monatlichen Abständen durchgeführt werden. Auf diese Weise werden Informationen zur Effektivität der Therapie auf der MRT-Ebene erfasst.
- Da die Studien in der Regel nur über 6-9 Monate andauern ist der Fokus nicht auf der klinischen Wirksamkeit. In diesen Studien sollen zum einen Sicherheitsaspekte untersucht werden, wie z.B. ob es zu einer verstärkten Entzündungsneigung kommt, und zum anderen soll überprüft werden, ob der zu erwartende günstige Effekt des Wirkstoffs auf die Läsionsentwicklung eintritt.
- Auf der nächsten Folie dargestellt sind MRT-Aufnahmen einer Phase-II-Studie in monatlichen Abständen eines Patienten von links nach rechts.

KM-aufnehmende Läsionen im zeitlichen Verlauf

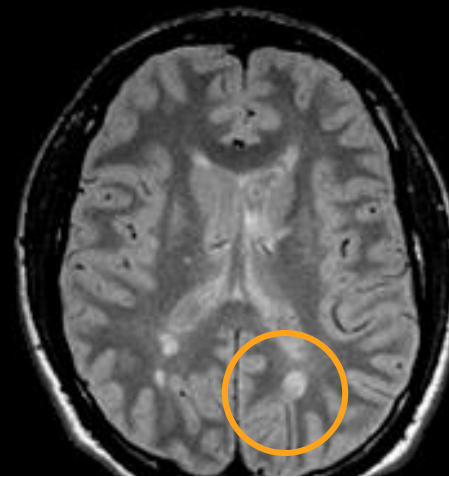
Monat 1



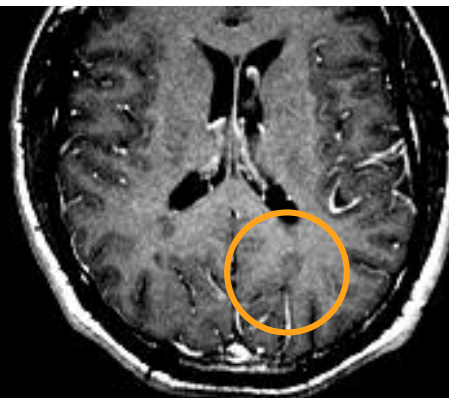
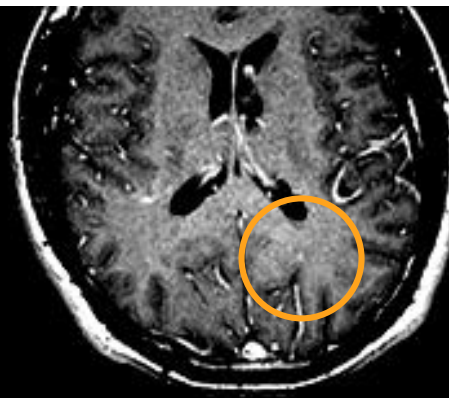
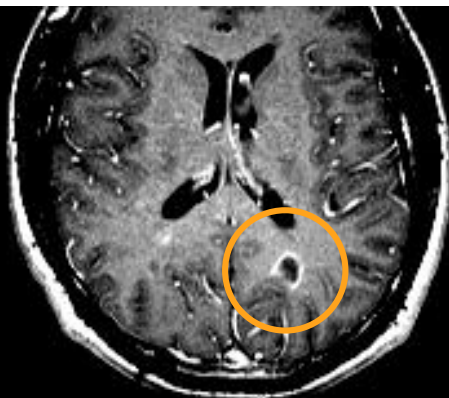
Monat 2



Monat 3



In der oberen Reihe sind die T2-gewichteten MRT-Aufnahmen mit T2-Läsionen (gelb markiert) zu sehen und in der unteren Reihe die Kontrastmittel-verstärkten T1-gewichteten MRT-Aufnahmen mit Kontrastmittel-aufnehmenden T1-Läsionen (gelb markiert).



KM-aufnehmende Läsionen im zeitlichen Verlauf



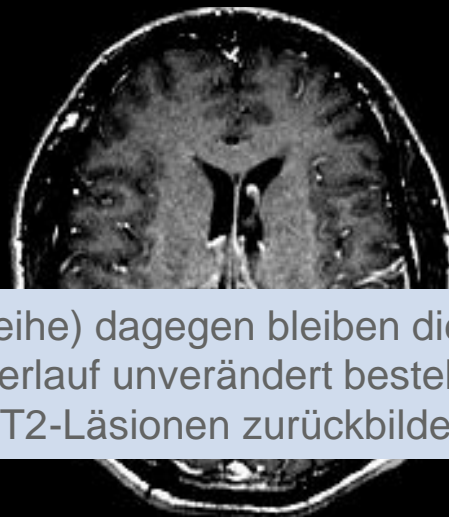
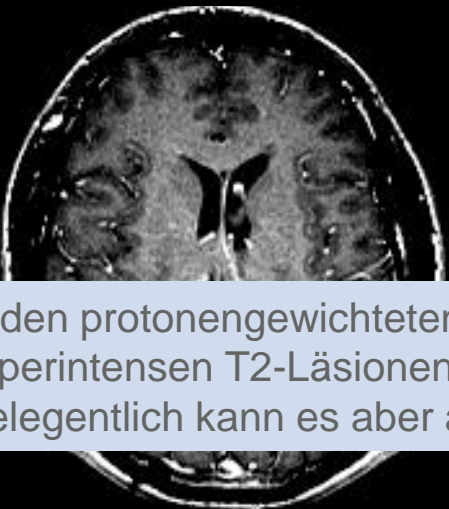
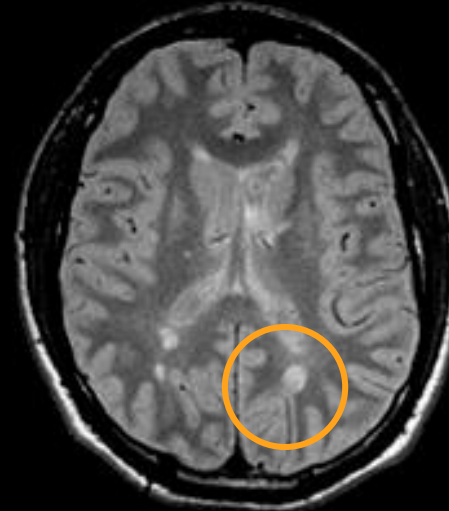
Monat 1



Monat 2



Monat 3

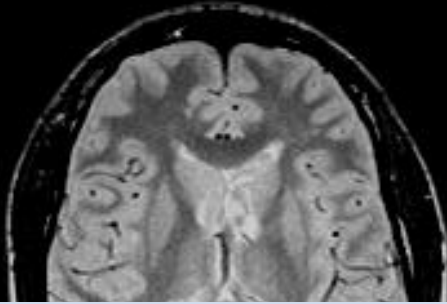


In den protonengewichteten MRT-Aufnahmen (obere Reihe) dagegen bleiben die hyperintensiven T2-Läsionen in der Regel im zeitlichen Verlauf unverändert bestehen. Gelegentlich kann es aber auch vorkommen, dass sich T2-Läsionen zurückbilden.

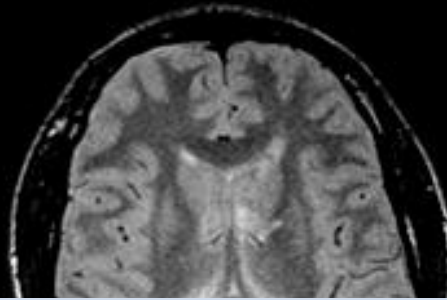
KM-aufnehmende Läsionen im zeitlichen Verlauf



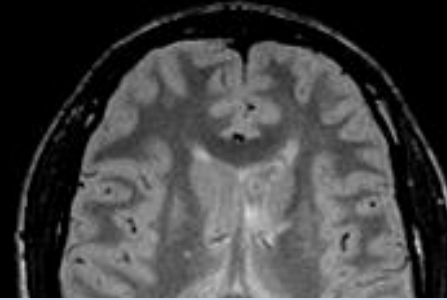
Monat 1



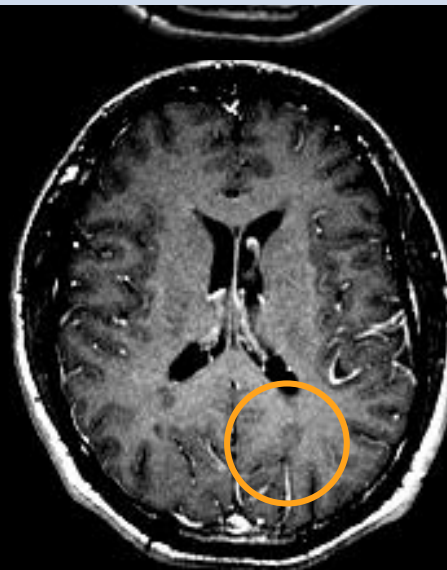
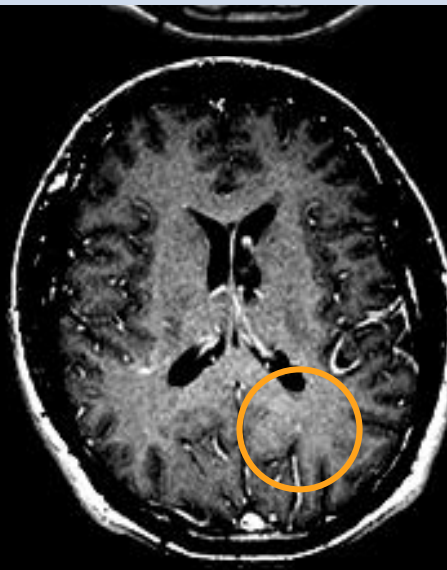
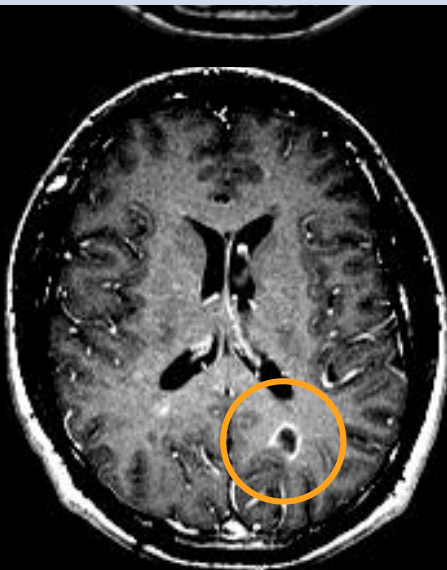
Monat 2



Monat 3



Wie in der unteren Reihe zu erkennen ist, nimmt die Läsion zunächst randständig Kontrastmittel auf (1. Bild untere Reihe), ist im nächsten Monat noch schwach und im nachfolgenden Monat kaum mehr zu erkennen (2. und 3. Bild untere Reihe).



KM-aufnehmende Läsionen im zeitlichen Verlauf

Durch den Einsatz von Kontrastmitteln können neue Läsionen im T1-gewichteten MRT dargestellt werden

- Die hohe Dynamik der Erkrankung, die deutlich anhand der Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen zu erkennen ist, ist demgegenüber klinisch allerdings nicht wahrnehmbar. Von den mit der gelben Ellipse markierten relativ kleinen parietalen Läsionen sind klinische Symptome nicht unbedingt zu erwarten.

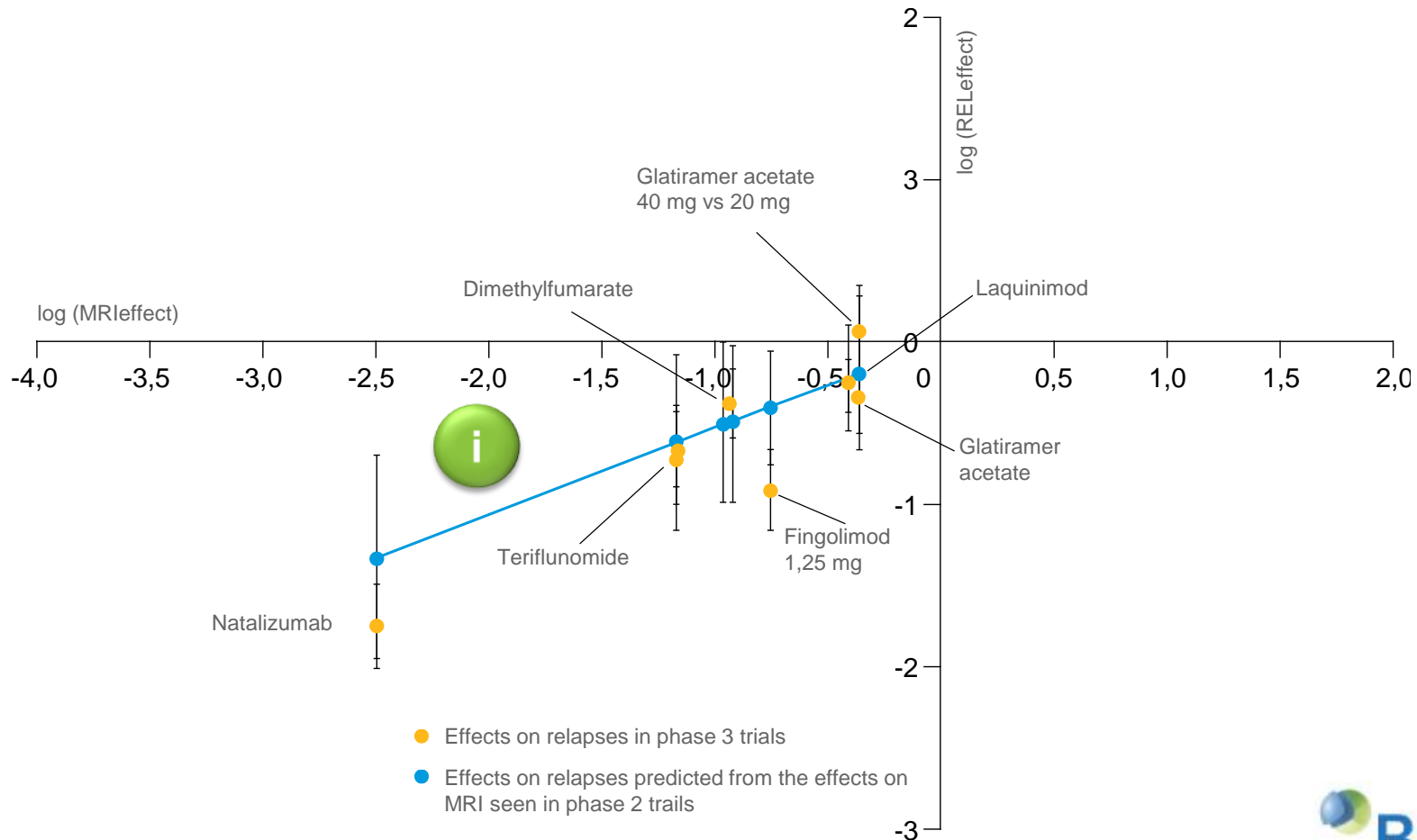
MRT-Effekt in Phase-II- entspricht dem Effekt auf die Schubaktivität in Phase-III-Studien

MRT-Läsionen dienen als Surrogat-Parameter für MS-Schübe

- In der Meta-Analyse von Sormani & Bruzzi wurden Daten aus 31 Studien mit 18.901 Patienten analysiert, um die Vorhersage von MS-Schüben anhand von monatlichen MRT-Aufnahmen aus Phase-II-Studien mit den tatsächlich auftretenden MS-Schüben in den nachfolgenden Phase-III-Studien zu vergleichen (Sormani & Bruzzi 2013).
- Mit diesen Ergebnissen wurde gezeigt, dass MRT-Läsionen verlässliche Informationen über die Wirksamkeit eines Präparates geben und mit den nachfolgenden klinischen Studienergebnissen korrelieren.
- Auf Basis der MRT-Befunde aus Phase-II-Studien ist es daher möglich, nachfolgende Phase-III-Studien relativ exakt zu planen, um die entzündungshemmenden Effekte der Wirkstoffe möglichst genau nachzuweisen.

MRT-Effekt in Phase-II- entspricht dem Effekt auf die Schubaktivität in Phase-III-Studien

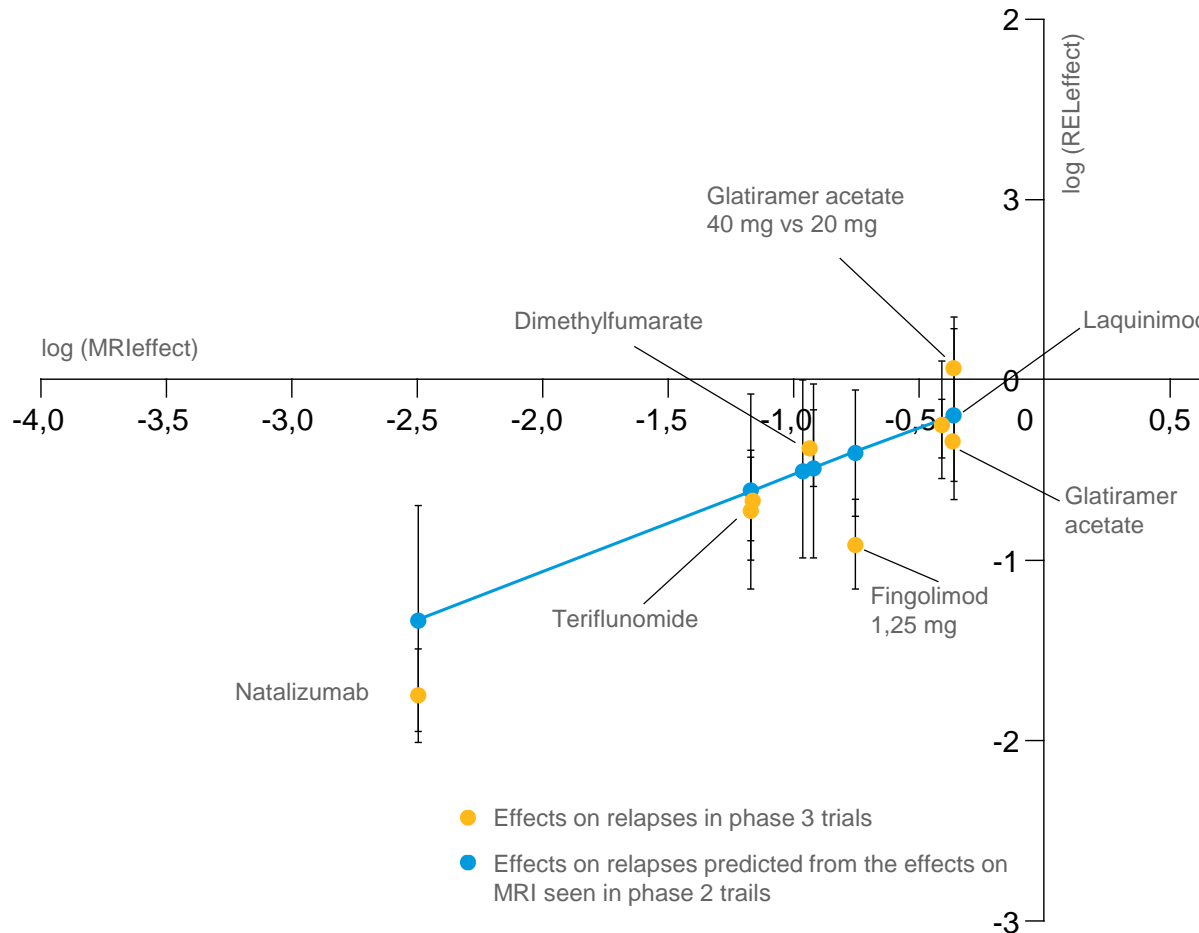
MRT-Läsionen als Surrogatparameter für Schübe bei MS: Metaanalyse randomisierter Studien



MRT-Effekt in Phase-II- entspricht dem Effekt auf die Schubaktivität in Phase-III-Studien



MRT-Läsionen als Surrogatparameter für Schübe bei MS: Metaanalyse randomisierter Studien



Wie die Abbildung zeigt, wurde eine enge Korrelation der Reduktion der Schubrate im Therapieverlauf für die verschiedenen Wirkstoffe festgestellt, und zwar zwischen der in Phase-II-Studien vorhergesagten Reduktion (blaue Punkte) und der in Phase-III-Studien tatsächlich beobachteten Reduktion (gelbe Punkte).

Ziele der MS-Therapie

Je effektiver die Therapeutika, umso höher werden auch die Erwartungen

- Aufgrund der zahlreichen neuen Medikamente, die in den vergangenen Jahren entwickelt und zugelassen wurden, haben sich die Therapieerfolge in der Behandlung der MS deutlich verbessert, so dass auch die Therapieziele entsprechend angepasst worden sind. Bis zu den 1990er Jahren beschränkte sich die MS-Therapie ausschließlich auf die Linderung der Symptome und die Bekämpfung akuter Entzündungsschübe.
- Während in den Zulassungsstudien der ersten Interferone noch die Reduktion der Schubrate der entscheidende Endpunkt war, wurde in den folgenden Jahren die Verlangsamung der Progression als neues Therapieziel definiert. Bis heute gilt der Stopp des Voranschreitens der Erkrankung als vorrangiges Therapieziel, das anhand des EDSS-Scores gemessen wird - sowohl bei der Beurteilung der Wirksamkeit neuer Therapeutika in klinischen Studien als auch als Maß für den Therapieerfolg in der Praxis.

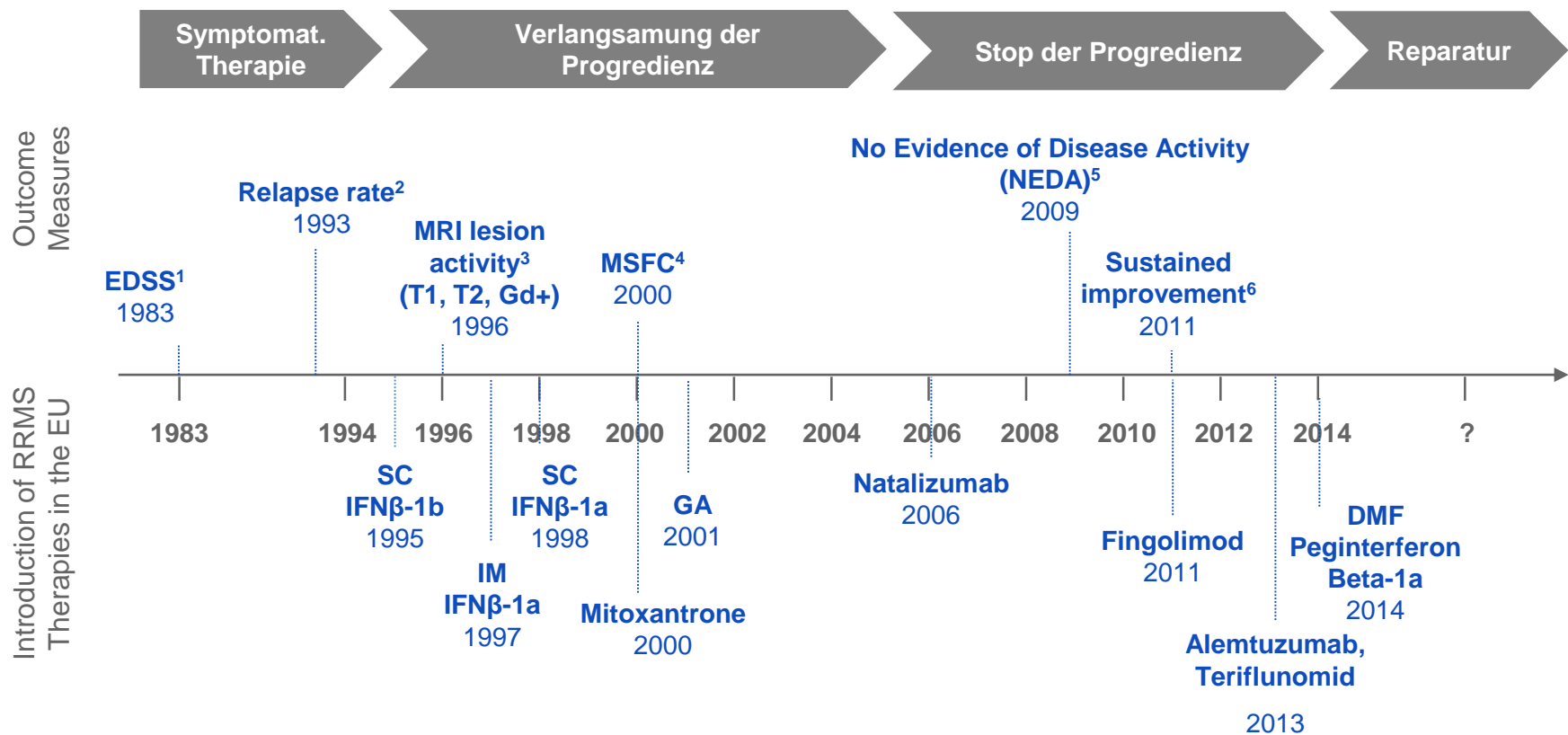
Phillips JT et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(8):970-9

Tran JQ et al. Randomized phase I trials of the safety/tolerability of anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033. *Randomized phase I trials of the safety/tolerability of anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2014 ;1(2): e18.

Müller T. Neue Therapieziele in Sicht. *Ärzte Zeitung,* 09.02.2015

Ziele der MS-Therapie

Die Therapieziele bei MS haben sich mit zunehmenden medikamentösen Optionen weiterentwickelt



MSFC=Multiple Sclerosis Functional Composite; IM=intramuscular; SC=subcutaneous; GA=glatiramer acetate; DMF=dimethyl fumarate.

1. Kurtzke J. *Neurology*. 1983;33:1444-1452; 2. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993;43:655-661;

3. Miller DH et al. *Ann Neurol*. 1996;39:6-16; 4. Miller DM et al. *Arch Neurol*. 2000;57:1319-1324;

5. Havrdová E et al. *Lancet Neurol*. 2009;8:254-260; 6. Phillips J et al. *Mult Scler*. 2011;17:970-979.

Ziele der MS-Therapie

Je effektiver die Therapeutika, umso höher werden auch die Erwartungen

- Um die Mehrdimensionalität der MS besser zu erfassen werden zunehmend auch weitere Parameter als nur der EDSS-Wert mit in die Beurteilung neuer Medikamente einbezogen. So werden MRT Parameter und auch kognitive Messgrößen integriert, um das Ziel der "No Evidence of Disease Activity,, (NEDA) zu definieren.
- Als weiteres ambitioniertes Therapieziel wurden im Jahr 2011 anhaltende Verbesserungen des EDSS („sustained improvements“) im Rahmen der Natalizumab-Therapie eingeführt (Philips et al. 2011).
- Für die Zukunft wäre es vorstellbar, dass auch regenerative Aktivität als Therapieziel in den Fokus rückt. Mit dem Wirkstoff Anti-LINGO-1 wird derzeit ein die Remyelinisierung unterstützendes Mittel in Phase-II-MS-Studien untersucht (Tran et al. 2014).

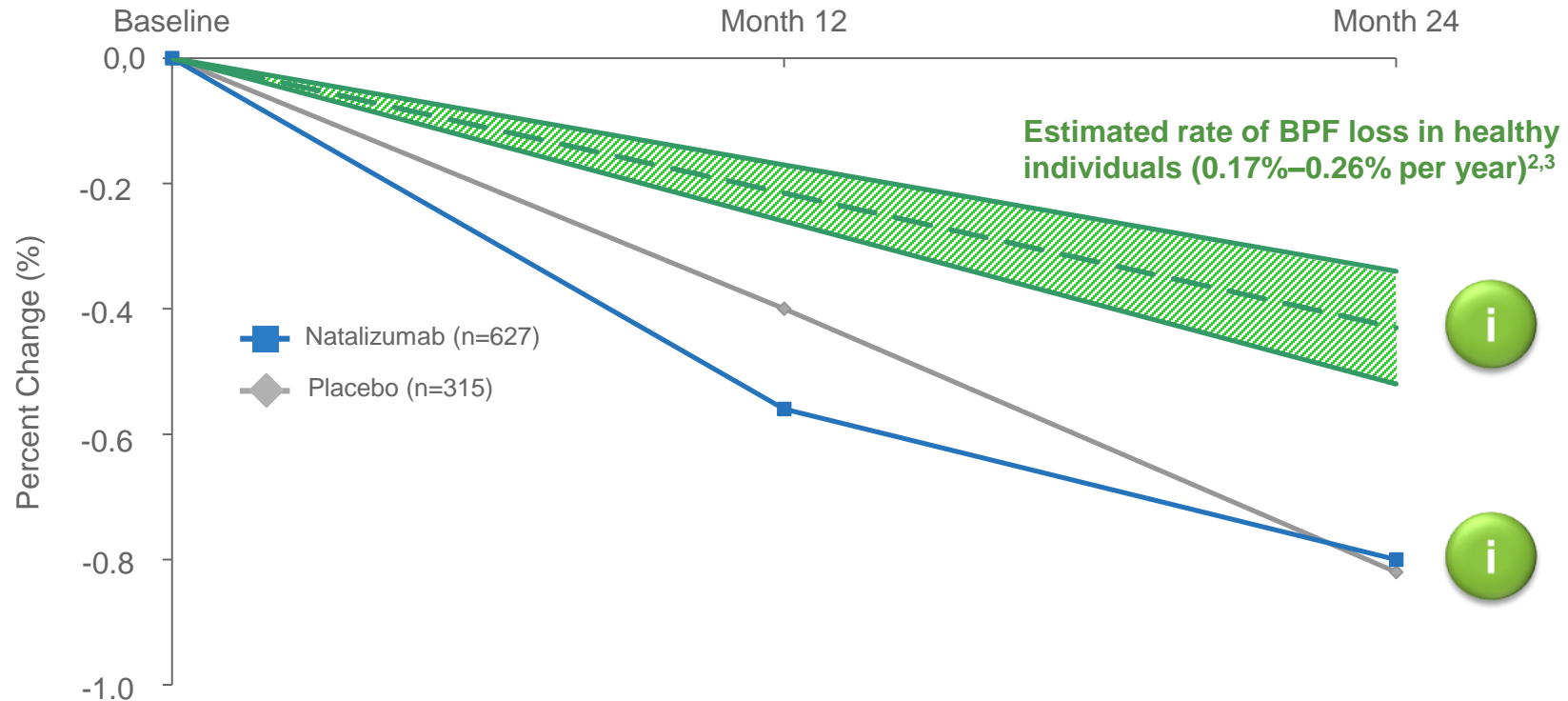
Phillips JT et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(8):970-9

Tran JQ et al. Randomized phase I trials of the safety/tolerability of anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033. *Randomized phase I trials of the safety/tolerability of anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2014 ;1(2): e18.

Müller T. Neue Therapieziele in Sicht. *Ärzte Zeitung,* 09.02.2015

Natalizumab und Hirnvolumenänderung (AFFIRM)

Änderung der BPF¹

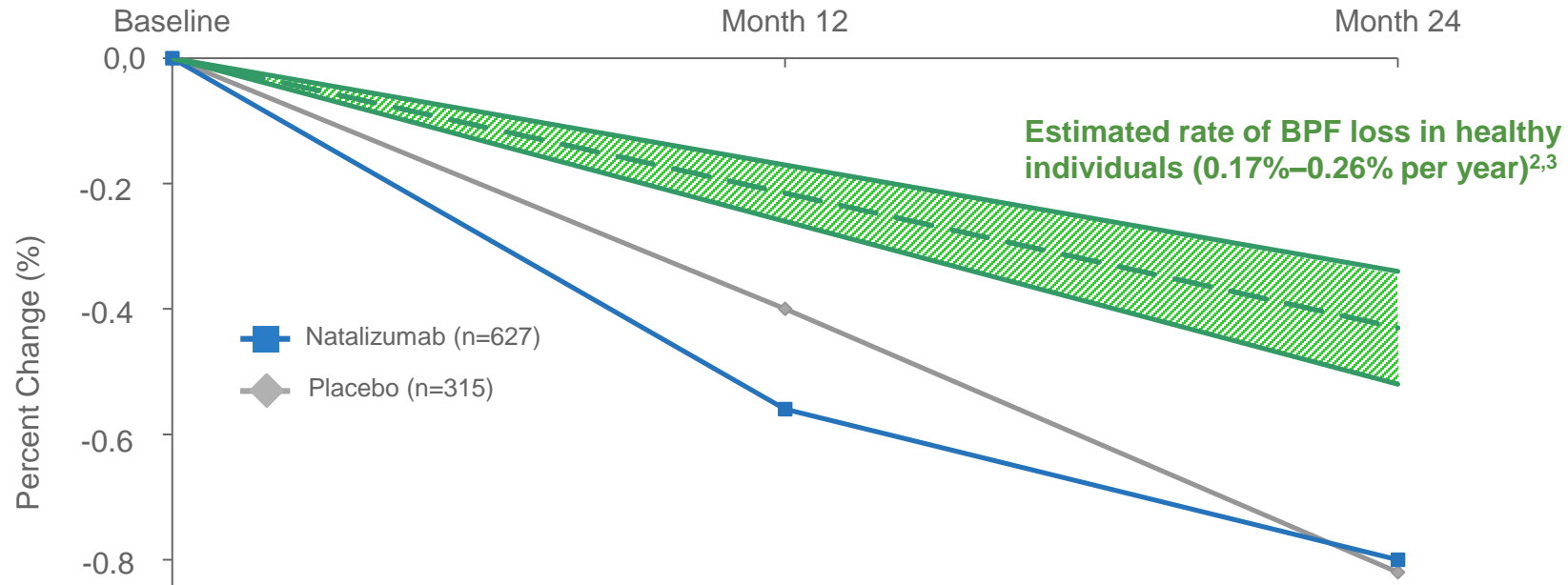


BPF=brain parenchymal fraction.

1. Miller DH et al. *Neurology*. 2007;68:1390-1401; 2. Warntjes JBM et al. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35:1330-1336; 3. DeCarli C et al. *Neurobiol Aging*. 2005;26:491-510.



Änderung der BPF¹



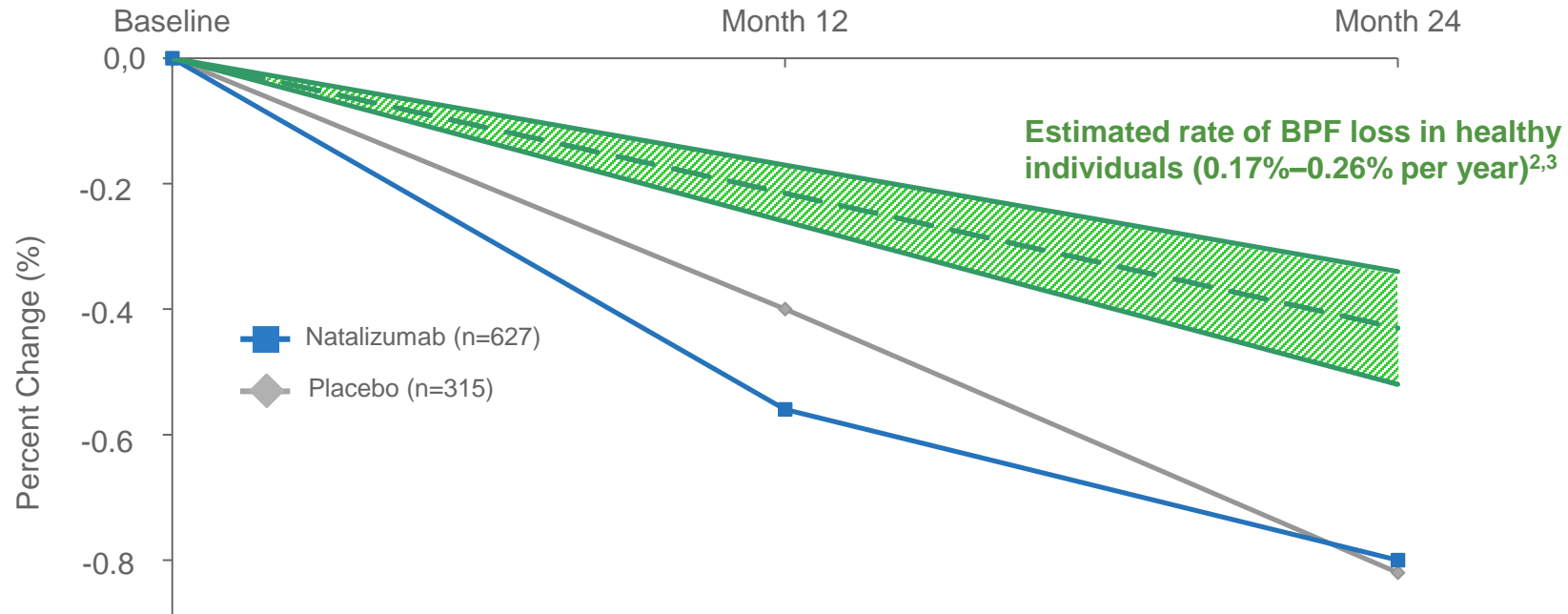
Bei MS-Patienten ist die Abnahme des Hirnvolumens im Vergleich zum normalen Alterungsprozess bei gesunden Personen erhöht. In der Abbildung ist im grünen Bereich der normale Alterungsverlauf mit einer langsamen Abnahme des Hirnvolumens dargestellt (aus mehreren Studien extrapoliert). Bei gesunden Personen kommt es zu einer Abnahme des Hirnvolumens (BPF, brain parenchymal fraction) um 0,17-0,26% (Warntjes et al. 2014, DeCarli et al. 2005).

BPF=brain parenchymal fraction.

1. Miller DH et al. *Neurology*. 2007;68:1390-1401; 2. Warntjes JBM et al. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35:1330-1336; 3. DeCarli C et al. *Neurobiol Aging*. 2005;26:491-510.



Änderung der BPF¹



Bei der MS ist die Hirnatrophie rascher. Die Hirnatrophie ist das pathologische Endprodukt der Gewebeschädigung im Rahmen der MS. Patienten in der Placebogruppe ohne wirksame medikamentöse Therapie erleiden die Volumenminderung des Gehirns mit höherer jährlicher Rate (hier dargestellt als graue Kurve).

Die medikamentöse Therapie mit Natalizumab wirkt dem Verlust von Hirnvolumen entgegen, wie die AFFIRM-Studie zeigte (Miller et al. 2007). Dieser Effekt wurde aber erst nach etwa 12 Monaten sichtbar (blaue Kurve).

Natalizumab und Hirnvolumenänderung (AFFIRM)

Natalizumab wirkt der Hirnatrophie entgegen

- In die 2-jährige Placebo-kontrollierte AFFIRM-Studie wurden 942 Patienten mit schubförmig-remittierender MS eingeschlossen. Natalizumab reduzierte signifikant die Schubrate um 68% und die Progression um 48% jeweils im Vergleich zu Placebo.
- Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen wurden durch Natalizumab signifikant um 92% und neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen um 76% gegenüber Placebo reduziert ($p < 0,001$).
- Im ersten Jahr der Natalizumab-Therapie ist die Hirnvolumeneinbuße sogar etwas höher im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Diese erste Phase nach Beginn der Therapie wird auch als „Pseudoatrophie“ bezeichnet. MS-Patienten weisen bei Studieneinschluss vor Beginn der Therapie in der Regel eine starke Krankheitsaktivität auf, die durch aktive ödematöse Läsionen mit Gewebeschwellung gekennzeichnet ist.

Warntjes JB et al. Effects of gadolinium contrast agent administration on automatic brain tissue classification of patients with multiple sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2014;35(7):1330-6

DeCarli C et al. Measures of brain morphology and infarction in the framingham heart study: establishing what is normal. Neurobiol Aging. 2005;26(4):491-510

Miller DH et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. Neurology. 2007;68(17):1390-401

Natalizumab und Hirnvolumenänderung (AFFIRM)

Natalizumab wirkt der Hirnatrophie entgegen

- Mit dem Einsetzen der Therapiewirkung nimmt zunächst das Volumen dieser aktiven Läsionen ab, wodurch es zu einer scheinbaren Atrophie oder Pseudoatrophie kommt.
- Die längerfristige Hirnatrophierate wird aber tatsächlich unter der Natalizumab-Therapie deutlich verringert, was sich in der nachfolgende Phase ab etwa dem zweiten Jahr der Natalizumab-Therapie zeigt. In dieser Phase wird die Abnahme des Hirnvolumens bei MS-Patienten auf das gleiche Maß reduziert, wie bei gesunden Personen bedingt durch den natürlichen Alterungsprozess (Miller et al. 2007).

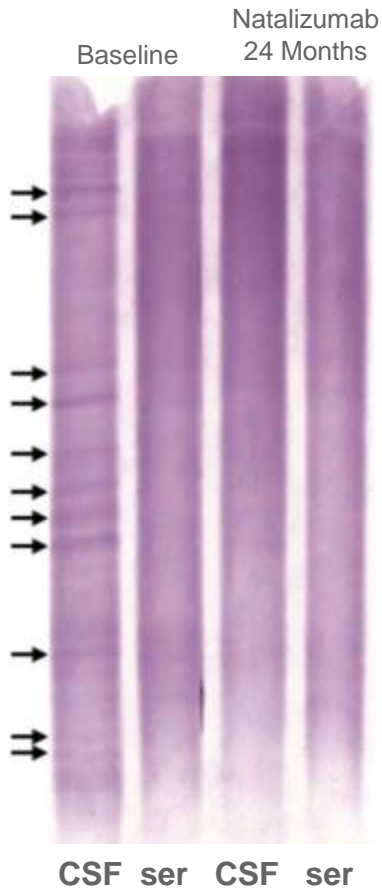
Wartjes JB et al. Effects of gadolinium contrast agent administration on automatic brain tissue classification of patients with multiple sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2014;35(7):1330-6

DeCarli C et al. Measures of brain morphology and infarction in the framingham heart study: establishing what is normal. Neurobiol Aging. 2005;26(4):491-510

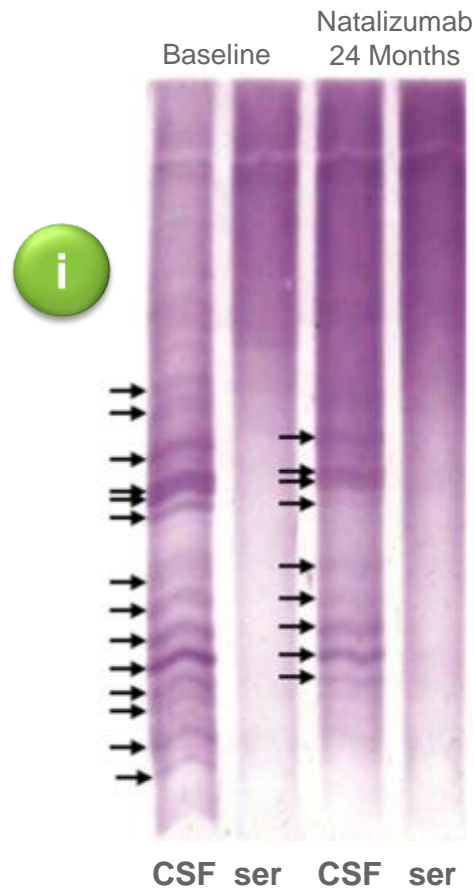
Miller DH et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. Neurology. 2007;68(17):1390-401

Natalizumab und oligoklonale Banden (OKBs)

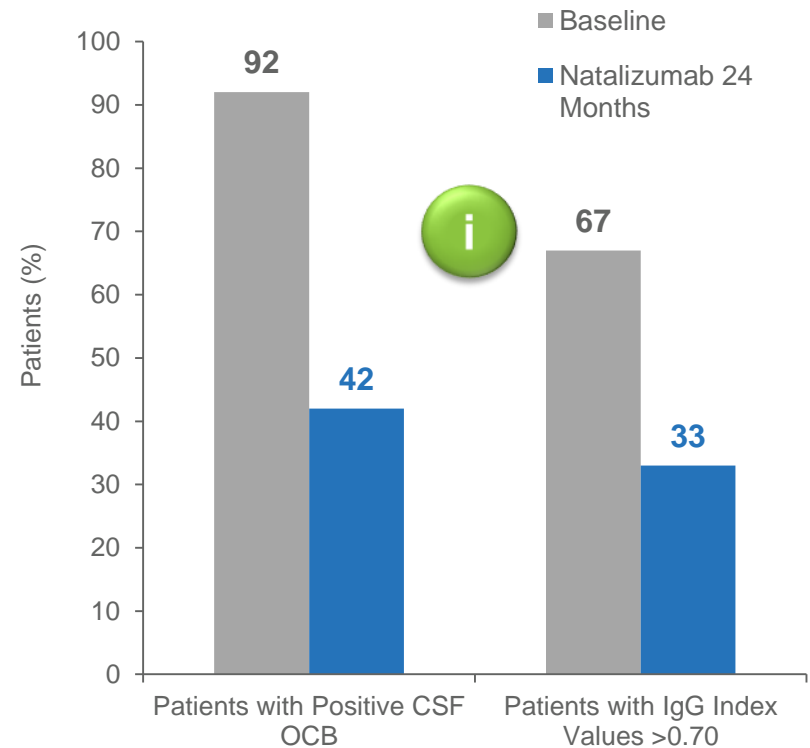
**Sistieren von IgG Banden
(55% der Patienten)**



**Partielle Regredienz der IgG Banden
(27% of Patienten)**



**Liquor-Befunde bei
Natalizumab-behandelten Patienten
(N=24)**



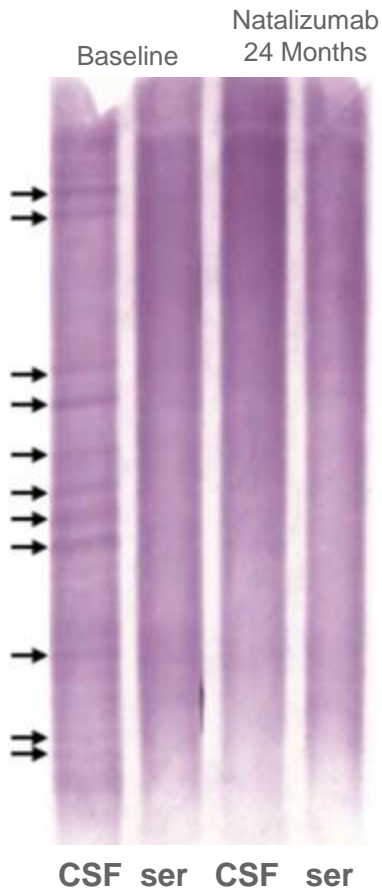
IgG=immunoglobulin G; CSF=cerebrospinal fluid; ser=serum.

Mancuso R et al. *Mult Scler.* 2014;20:1900-1903.

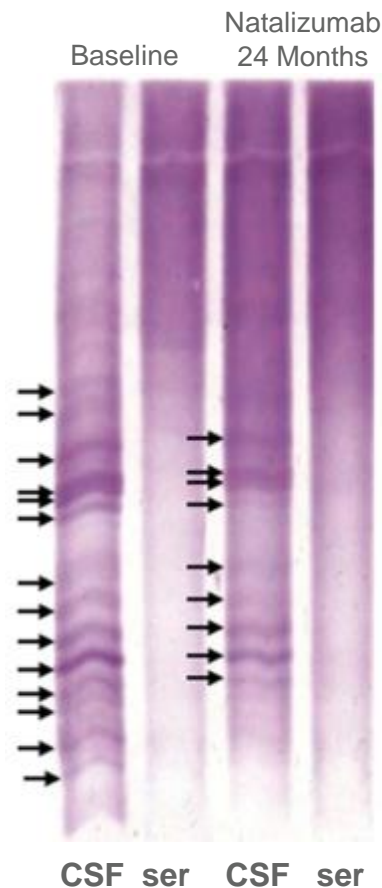
Natalizumab und oligoklonale Banden (OKBs)



Sistieren von IgG Banden (55% der Patienten)



Partielle Regredienz der IgG Banden (27% of Patienten)



Liquor-Befunde bei Natalizumab-behandelten Patienten

Der günstige Effekt der Natalizumab-Therapie zeigt sich auch in der Abnahme der oligoklonalen Banden. Mit Hilfe der Liquordiagnostik lässt sich der entzündliche Charakter der MS-Erkrankung nachweisen. Nach der isoelektrischen Fokussierung von Immunglobulinen aus Serum und Liquor erhält man bei 95% der MS-Patienten ein typisches oligoklonales Bandenmuster, das sich durch einzelne distinkte Banden deutlich von dem diffusen Bandenmuster der Serumproben unterscheidet. Das oligoklonale Bandenmuster variiert von Patient zu Patient, ändert sich jedoch während des Krankheitsverlaufs meist nicht mehr (Limmroth & Sindern 2004).

Limmroth V & Sindern E. Multiple Sklerose. Thieme, Stuttgart, 2004

IgG=immunoglobulin G; CSF=cerebrospinal fluid; ser=serum.

Mancuso R et al. *Mult Scler.* 2014;20:1900-1903.

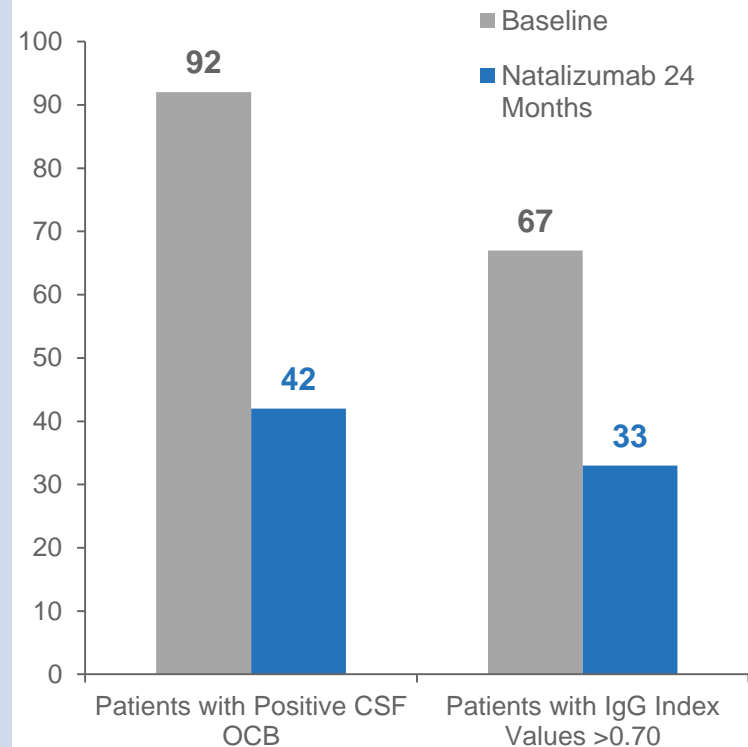
Natalizumab und oligoklonale Banden (OKBs)



Die Liquoruntersuchung spielt in der Diagnostik der MS weiterhin eine zentrale Rolle. Zum einen dient sie der Abgrenzung gegenüber erregerebedingten Erkrankungen (z. B. Borreliose), zum anderen ist der Nachweis von intrathekalen oligoklonalen Banden als Hinweis auf einen chronisch entzündlichen Prozess und unter prognostischen Gesichtspunkten relevant (DGN-Leitlinien 2012). In der Studie von Mancuso et al. wurden die Liquor- und Serumproben von 24 MS-Patienten vor und nach der 2-jährigen Behandlung mit Natalizumab untersucht. Bei 55% der Patienten verschwanden die oligoklonalen Banden in den Liquorproben völlig und bei 27% der Patienten teilweise nach der 2-jährigen Behandlung mit Natalizumab. Mit diesen Ergebnissen wurde gezeigt, dass Natalizumab die Entzündungsreaktion und somit die Produktion von Immunglobulinen im Liquor deutlich reduziert.

DGN-Leitlinien. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Thieme Verlag, Stuttgart, 2012; Mancuso et al. Effects of natalizumab on oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients: a longitudinal study. *Mult Scler.* 2014;20(14):1900-3

Liquor-Befunde bei Natalizumab-behandelten Patienten (N=24)



Natalizumab und MRT

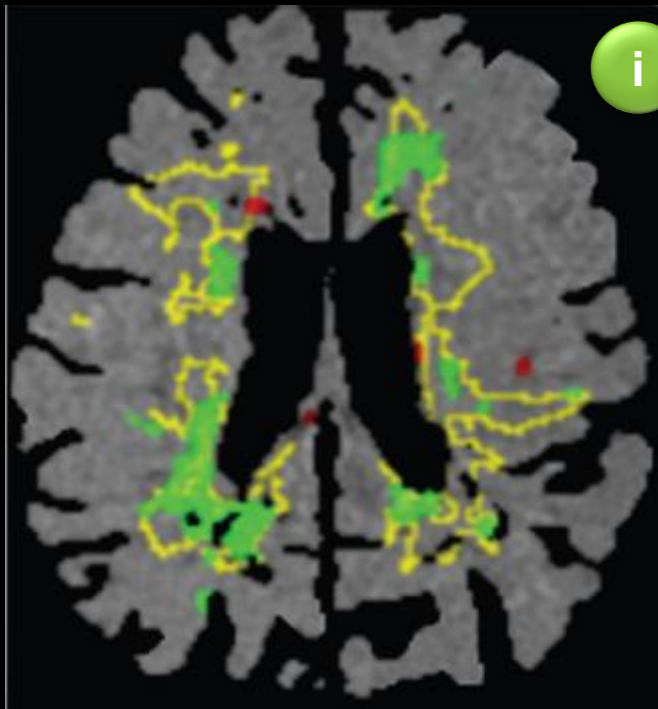
Mit Hilfe der MTR-Technik kann der Grad der Myelinisierung abgeschätzt werden

- Mit der Voxel-basierten Analyse von Magnetisierungstransfer Ratio (MTR) Daten können mikrostrukturelle Veränderungen in der normal erscheinenden weißen Substanz genauer charakterisiert werden. Mit dem MTR-Verfahren lassen sich indirekt Wassermoleküle, die in Strukturen, wie z.B. den Myelinscheiden oder anderen Zellstrukturen eingebaut sind, nachweisen. Der Effekt beruht auf einem Austausch der Magnetisierung zwischen den in Makromolekülen gebundenen und den nicht gebundenen, frei beweglichen Wassermolekülen. Die Größe dieses Austausches bestimmt den so genannten Magnetisierungstransfer-Effekt. Dieser ist abhängig von der Menge intakter Makromoleküle, so dass sich MTR Bilder eignen, um Gewebedestruktion darzustellen und indirekt Informationen über Regenerationspotential zu erhalten.
- In der Studie von Zivadinov et al. wurden 77 Natalizumab-behandelte und 26 IFN- β -behandelte Patienten sowie 22 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Die Behandlungsdauer betrug 2 Jahre. In der nächsten Folie dargestellt sind die Ergebnisse der MTR-und FLAIR-Aufnahmen:

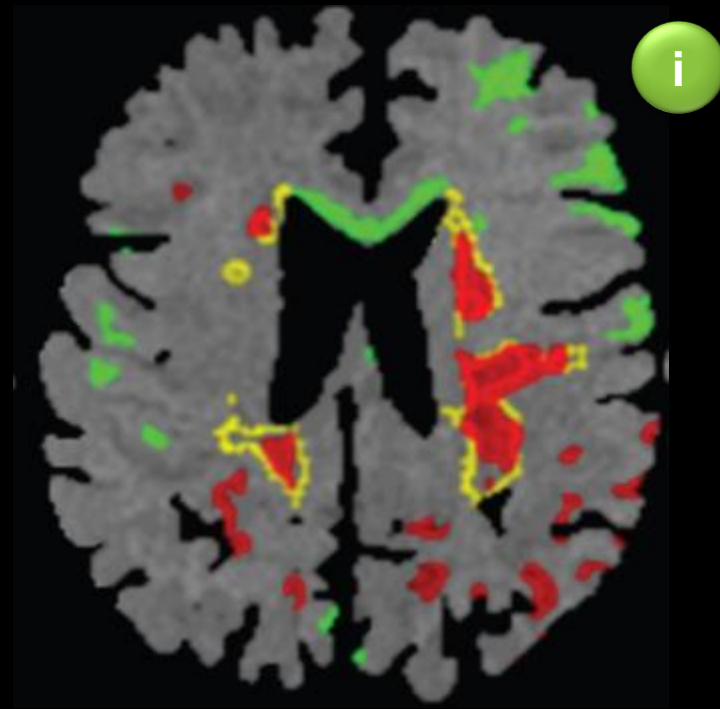
Natalizumab und MTR

Beispiele von Magnetization Transfer Ratio (MTR) Untersuchungen

Natalizumab



IFN β -1a

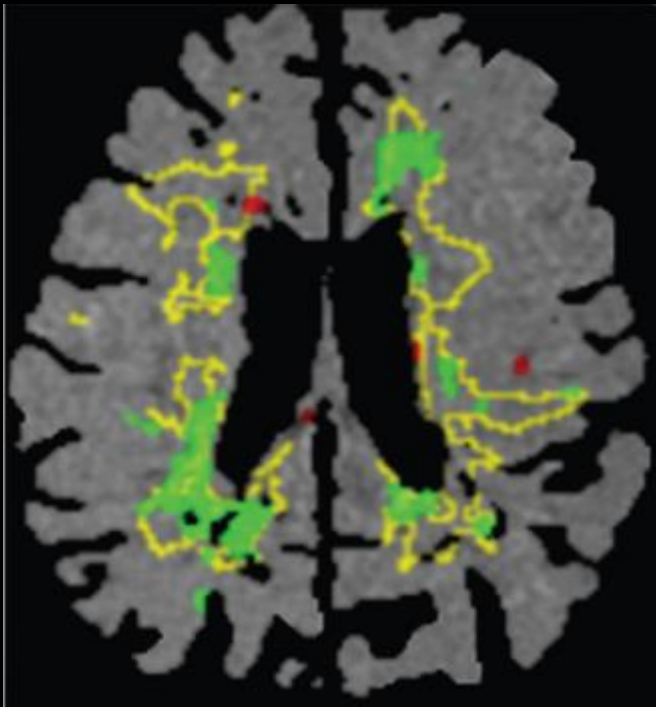


- Gelb markiert sind die Außengrenzen von Bereichen, die im FLAIR-MRT als hyperintense T2-Läsionen identifiziert wurden.
- Grün markiert sind Bereiche, die in MTR-Aufnahmen Anstiege oberhalb eines Schwellenwertes aufwiesen und daher auf eine Regeneration schließen lassen.
- Rot markiert sind Bereiche, die in MTR-Aufnahmen Abnahmen unterhalb eines Schwellenwertes aufwiesen und daher auf eine zunehmende Gewebedestruktion schließen lassen.



Beispiele von Magnetization Transfer Ratio (MTR) Untersuchungen

Natalizumab



IFN β -1a

Das linke Bild der Natalizumab-behandelten Patienten weist typische Läsionslokalisationen auf (gelbe Linien). In den vielen Regionen wurde nach der 2-jährigen Natalizumab-Behandlung jedoch ein Anstieg oberhalb des Schwellenwertes beobachtet (grün markiert), was auf eine Remyelinisierung hinweist.

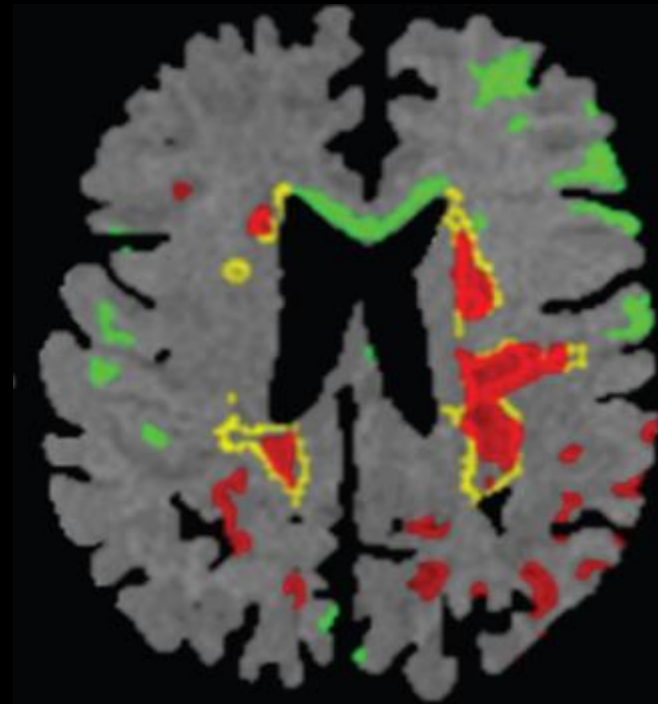
- Gelb markiert sind die Außengrenzen von Bereichen, die im FLAIR-MRT als hyperintense T2-Läsionen identifiziert wurden.
- Grün markiert sind Bereiche, die in MTR-Aufnahmen Anstiege oberhalb eines Schwellenwertes aufwiesen und daher auf eine Regeneration schließen lassen.
- Rot markiert sind Bereiche, die in MTR-Aufnahmen Abnahmen unterhalb eines Schwellenwertes aufwiesen und daher auf eine zunehmende Gewebedestruktion schließen lassen.

Beispiele von Magnetization Transfer Ratio (MTR) Untersuchungen

Natalizumab

IFN β -1a

Dagegen zeigen sich bei dem IFN- β -behandelten Patienten mehr Regionen mit MTR Abnahme, was auf eine Gewebedestruktion hinweist. Die sich hier abzeichnenden unterschiedlichen Behandlungserfolge von IFN- β -Behandlung und Natalizumab-Behandlung auch auf dieser Ebene der Gewebeintegrität sind sehr interessant.



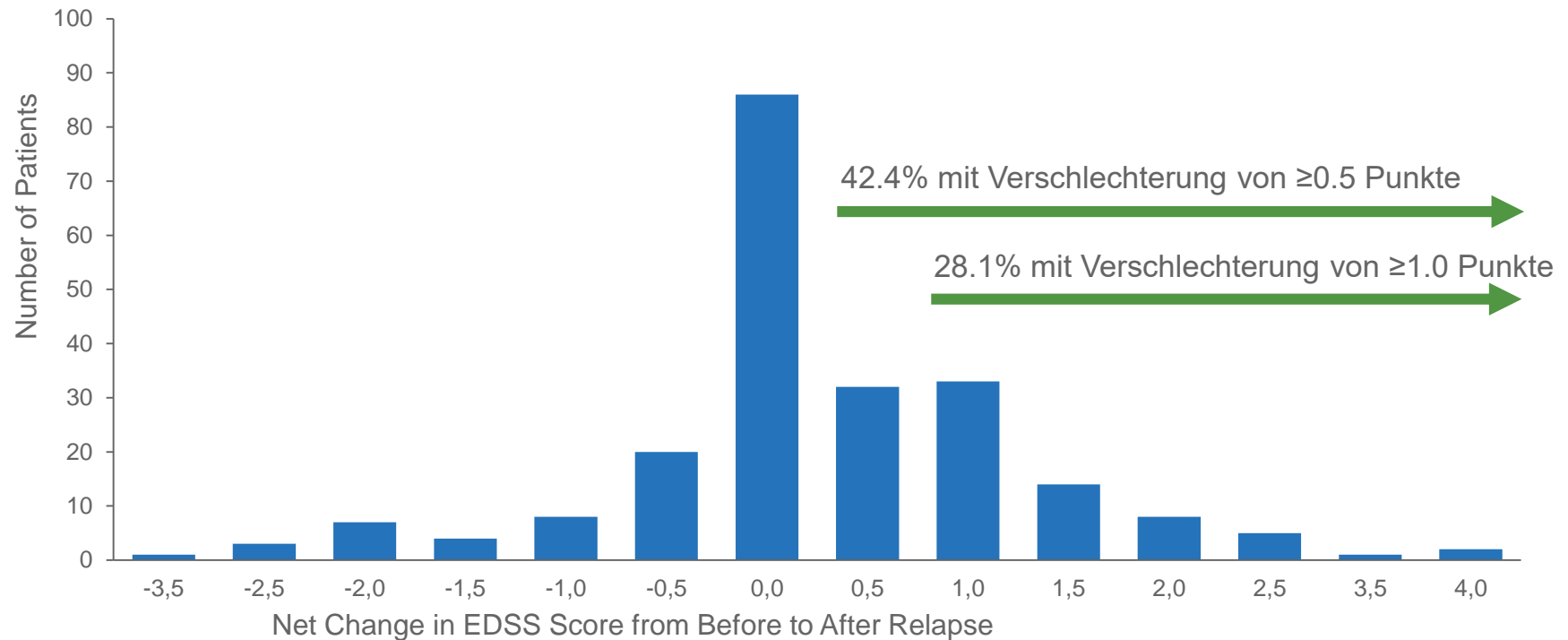
- Gelb markiert sind die Außengrenzen von Bereichen, die im FLAIR-MRT als hyperintense T2-Läsionen identifiziert wurden.
- Grün markiert sind Bereiche, die in MTR-Aufnahmen Anstiege oberhalb eines Schwellenwertes aufwiesen und daher auf eine Regeneration schließen lassen.
- Rot markiert sind Bereiche, die in MTR-Aufnahmen Abnahmen unterhalb eines Schwellenwertes aufwiesen und daher auf eine zunehmende Gewebedestruktion schließen lassen.

Bereits einzelne Schübe können einen großen Einfluss auf die Zunahme der Behinderung haben

- In der Studie von Lublin et al. wurde festgestellt, dass bereits ein einzelner Schub bei der Mehrheit der MS-Patienten einen erheblichen Einfluss auf die Behinderungsprogression hat (Lublin et al. 2003).
- Lublin et al. untersuchten die Änderungen der EDSS-Werte von MS-Patienten unmittelbar nach einem Schub. Bei 42,4% bzw. 28,1% der Patienten wurden Verschlechterungen von mindestens 0,5 Punkten bzw. 1 Punkt im EDSS unmittelbar nach einem Schub beobachtet.
- Da bereits ein einzelner Schub die Behinderung deutlich und nachhaltig verschlechtert, ist es umso wichtiger, die Erkrankungsdynamik frühzeitig und sensitiv wahrzunehmen, um MS-Schübe zu verhindern und die Behinderungsprogression zu stoppen. Daher ist es sinnvoll und notwendig, Befunde aus MRT-Untersuchungen im Therapieverlauf zu berücksichtigen, um den Therapieerfolg zu beurteilen und die Therapie zu optimieren, so dass Schübe effektiv verhindert werden können.

MS-Schübe

Veränderung des EDSS – nach Schüben, dauerhafter Einfluss auf die Behinderung^{*,†}



*Von den Patienten die keine dauerhafte Verschlechterung nach einem MS-Schub erlitten, wurde bei 38.4% keine Verschlechterung und bei 19,2% eine Verbesserung des EDSS verzeichnet.

†Mittlere follow-up nach Schub war 64 Tage.

Nach Lublin FD et al. *Neurology*. 2003;61:1528-1532.

Kombination von MRT und Klinik – Rio Score

Der modifizierte Rio Score ermöglicht die Abschätzung des Risikos einer EDSS Verschlechterung

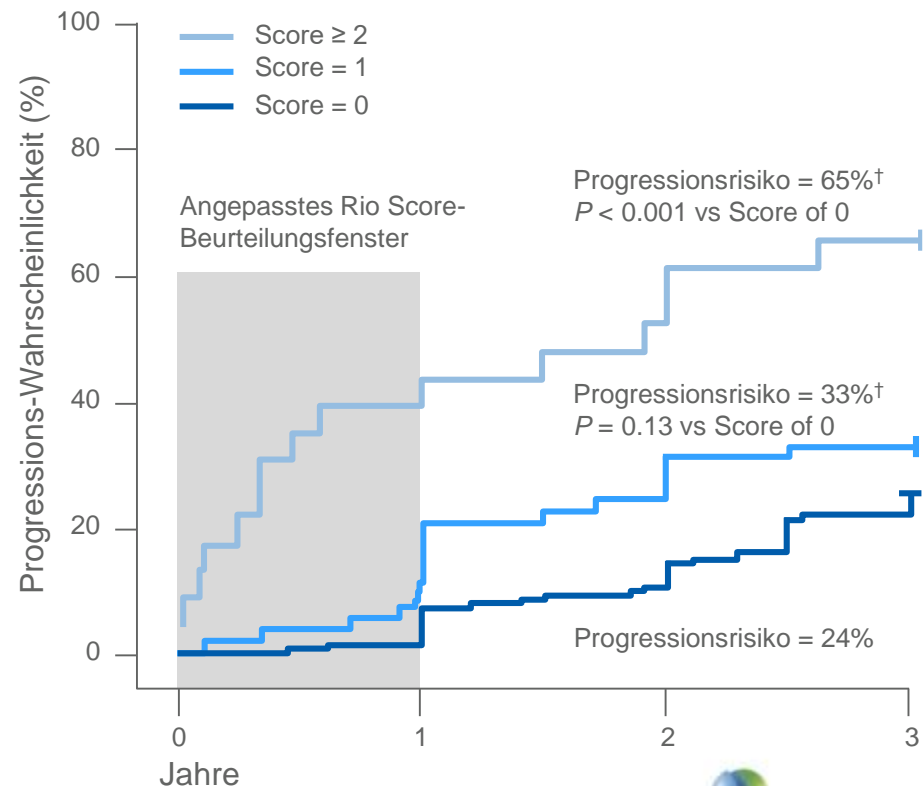
- In der Studie von Sormani et al. wurde die klinische Aktivität und die MRT-Aktivität in einem Score kombiniert und als modifizierter Rio Score bezeichnet. Mit Hilfe des modifizierten Rio Scores lässt sich das Risiko einer EDSS Verschlechterung abschätzen, wie die Studie anhand des klinischen Verlaufs von 222 MS-Patienten über 3 Jahre zeigte.
- Der Score (0-3) basiert auf der Anzahl der neuen T2-Läsionen (>4 oder ≤ 4) und der Anzahl der klinischen Schübe (0, 1 oder ≥ 2) während des ersten Jahres der Therapie. Der Krankheitsverlauf der MS-Patienten zeigte, dass das Risiko der EDSS Verschlechterung mit steigendem Score signifikant anstieg.
- Das Risiko bei Patienten mit einem Score von 0 betrug 24% und stieg mit dem Score von 1 auf 33% (HR=1,56; $p=0,13$) an. Bei einem Score von mindestens 2 lag das Risiko bei 65% (HR=4,60; $p<0,001$).
- Der Einsatz dieses Rio Scores stellt eine logische und sinnvolle Kombination von klinischen und MRT Daten.

Kombination von MRT und Klinik – Rio Score

Die Kombination von Schüben und MRT-Aktivität im ersten Therapie-Jahr ermöglicht eine Risikoabschätzung für die Krankheitsprogression in Jahr 3

Rio Score-Stufen

Modifizierter Rio Score	Kriterium
0	Schub; Neue T2-Läsionen \leq 4
1	Schub = 0; Neue T2-Läsionen $>$ 4 <i>ODER</i>
	Schub = 1; Neue T2-Läsionen \leq 4
2	Schub = 1; Neue T2-Läsionen $>$ 4 <i>ODER</i>
	Schub \geq 2; Neue T2-Läsionen \leq 4
3	Schub \geq 2; Neue T2-Läsionen $>$ 4



*Quelle PRISMS Studie; †Verglichen mit angepasstem Rio Score von 0.

Nach Sormani MP et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. Mult Scler. 2013;19(5):605-12.

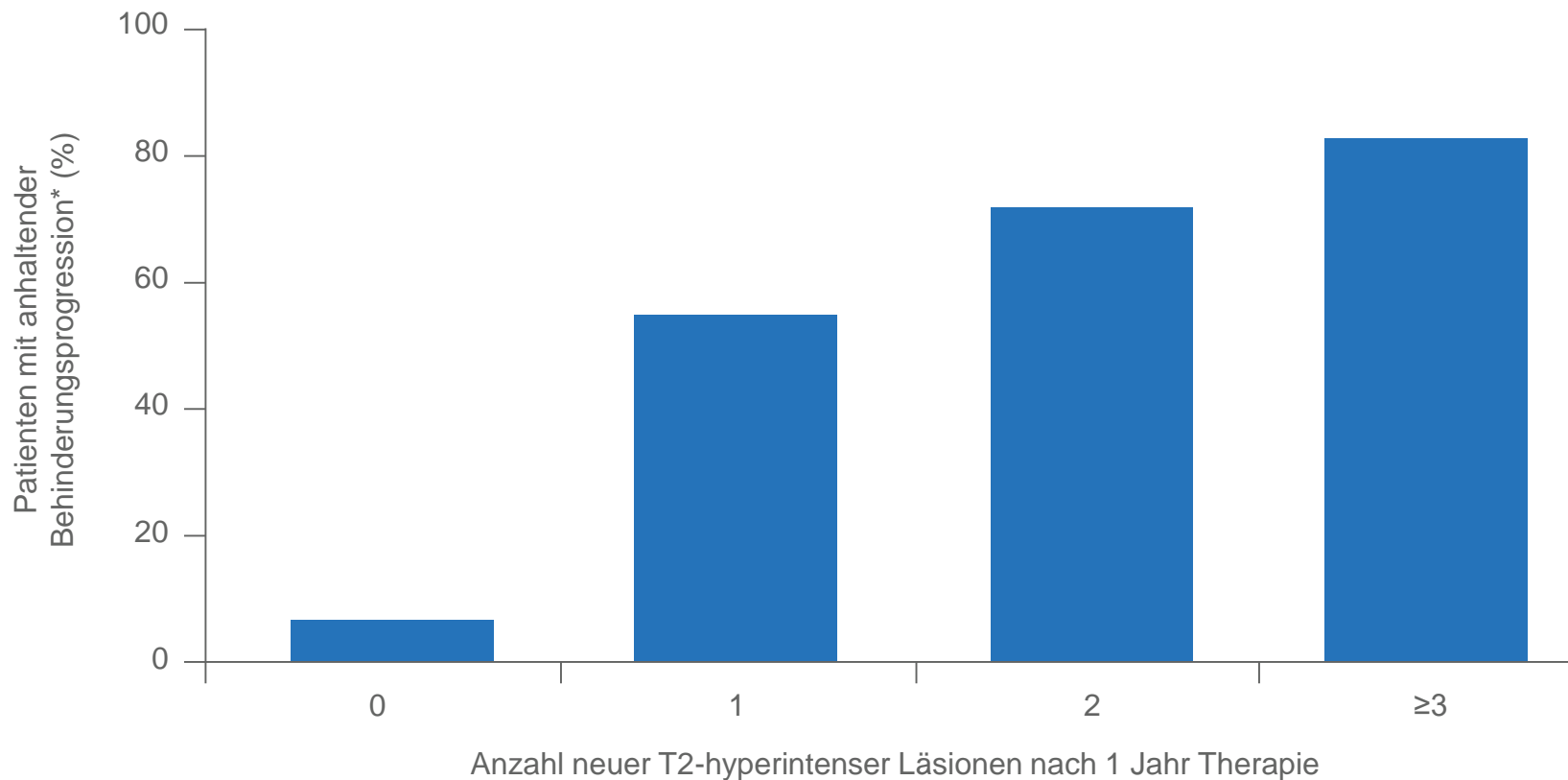
Neue T2-hyperintense Läsionen

Bereits eine neue T2-Läsion während der IFN- β -Therapie erhöht das Risiko für Krankheitsprogression

- In einer ähnlichen Untersuchung von Prosperini et al. wurde die prädiktive Bedeutung von MRT-Untersuchungen für die EDSS-Verschlechterung bei 394 MS-Patienten unter IFN- β -Therapie über 5 Jahre untersucht.
- Es zeigte sich, dass bereits eine neue T2-Läsion nach einem Jahr IFN- β -Therapie das Risiko für eine Verschlechterung signifikant um das 17-fache erhöhte: HR 16,8; 95% CI 7,6-37,1; $p < 0,001$. Das Risiko nahm mit jeder neuen T2-Läsion um etwa das 10-fache zu.
- Die Autoren schlossen aus diesem Ergebnis, dass sich MRT-Untersuchungen nach einjähriger Behandlung gut eignen, um Patienten mit geringem Therapie-Ansprechen frühzeitig zu identifizieren.

Neue T2-hyperintense Läsionen

Neue T2-hyperintense Läsionen 1 Jahr nach IFN- β -Behandlung können das Risiko einer Behinderungsprogression voraussagen

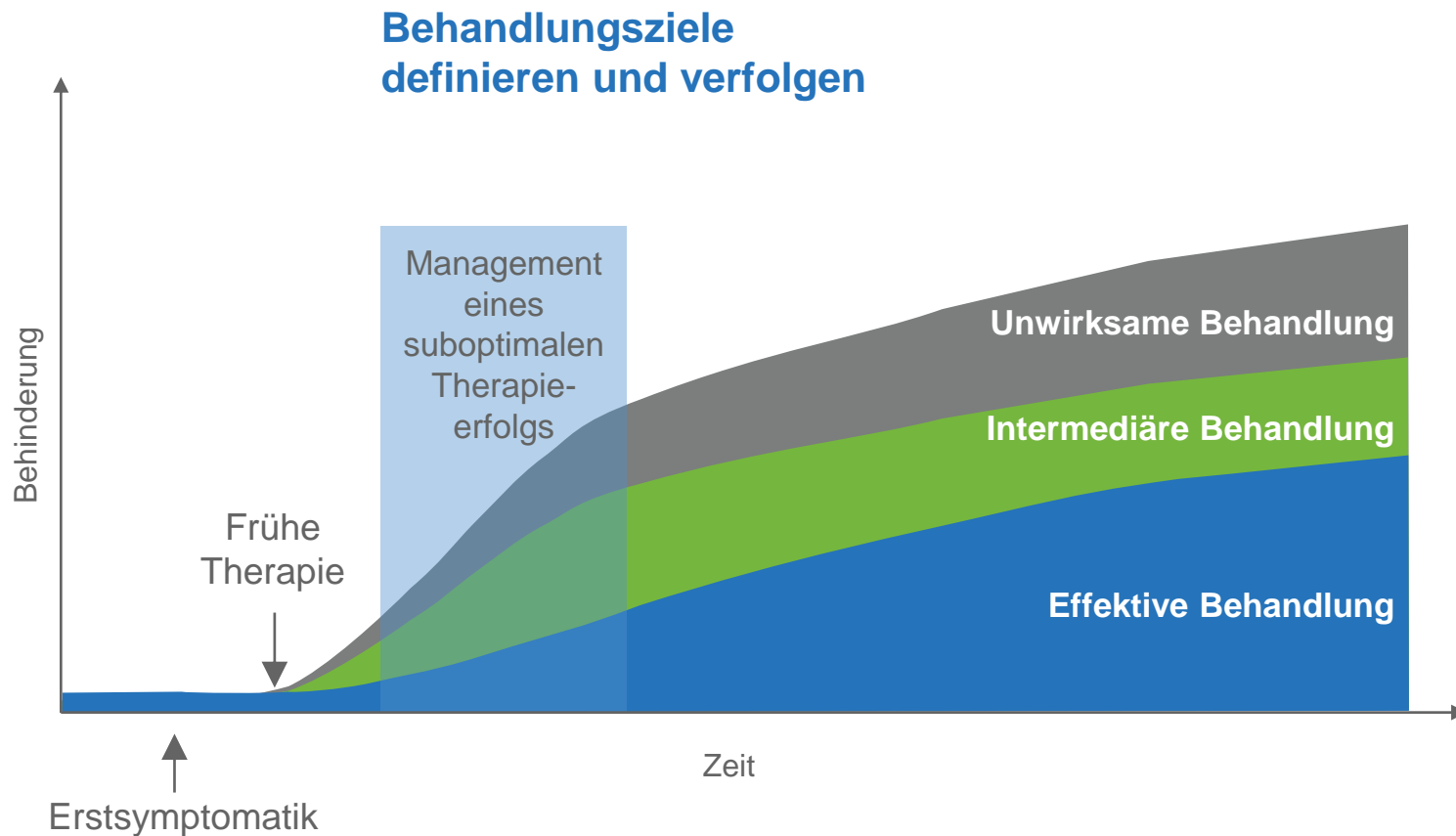


*Anhaltende Behinderungsprogression war definitert als ≥ 1.0 -EDSS Punkte bestätigt nach 6 Monaten. Mittlere Follow-up 4,8 Jahre.

IFN- β = Interferon-beta.

Nach Prosperini L et al. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2009;16(11):1202-9 .

Frühe Therapie, klinische und MRT-Vigilanz und optimiertes Therapiemanagement können den Verlauf der MS beeinflussen



Frühe Therapie, klinische und MRT-Vigilanz und optimiertes Therapiemanagement können den Verlauf der MS beeinflussen

Um die Therapie optimal zu gestalten, sollten MRT-Befunde berücksichtigt werden

- Eine zu späte oder nicht ausreichend wirksame Behandlung kann für MS-Patienten schwerwiegende Konsequenzen haben. Der irreparable axonale Schaden entsteht bereits früh im Erkrankungsverlauf und betrifft sowohl die weiße wie auch die graue Substanz. MS-Patienten mit einem optimalen Therapiemanagement profitieren durch eine deutlich geringere Behinderungsprogression (Miller 2004).
- Auch wenn keine offensichtliche neue EDSS relevante klinische Aktivität im Krankheitsverlauf vorliegt, gilt es die Erkrankungsaktivität sensitiv zu überwachen. In der Regel wird die Therapie überdacht, wenn sich akute Symptome zeigen oder ein Schub auftritt, dagegen war es früher eher die Ausnahme, dass Bildbefunde als entscheidendes Kriterium herangezogen werden. Mit neuen und ambitionierten Therapiezielen und verbesserten Therapiemöglichkeiten sind inzwischen jedoch Bildbefunde ein häufig entscheidendes Kriterium zur Beurteilung der Therapie die Methode der ersten Wahl.

Miller JR. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. J Manag Care Pharm. 2004;10(3 Suppl B):S4-11

Wattjes MP et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. Nat Rev Neurol. 2015 ;11(10):597-60



TY-GER-0602

Frühe Therapie, klinische und MRT-Vigilanz und optimiertes Therapiemanagement können den Verlauf der MS beeinflussen

- Das MAGNIMS-Komitee (Magnetic Resonance Imaging in MS) hat u.a. folgende Empfehlungen für den Einsatz von MRT-Untersuchungen zur Kontrolle des Therapieverlaufs veröffentlicht (Wattjes et al. 2015):
 - T2-gewichtete und Kontrastmittel-verstärkte T1-gewichtete MRT-Aufnahmen sind die Methoden der ersten Wahl für das Monitoring von MS-Patienten im Therapieverlauf, um entzündliche Veränderungen und eine klinisch inapparente Erkrankungsaktivität nachzuweisen.
 - MRT-Untersuchungen (T2-gewichtete und Kontrastmittel-verstärkte T1-gewichtete MRT-Aufnahmen) sollten alle 12 Monate im Therapieverlauf erfolgen (bei PML-Risiko-Patienten alle 3-4 Monate).
 - Automatisierte MRT-Subtraktionstechniken können den Nachweis von neuen Läsionen in MRT-Sequenzen erleichtern, müssen allerdings noch in weiteren Studien validiert werden bevor diese Technik in der klinischen Praxis genutzt werden kann.
 - Bei PML-Risiko-Patienten sollten neben T2-gewichteten MRT-Sequenzen zusätzlich FLAIR- und DWI-Aufnahmen eingesetzt werden.

Miller JR. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. J Manag Care Pharm. 2004;10(3 Suppl B):S4-11

Wattjes MP et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. Nat Rev Neurol. 2015 ;11(10):597-60



TY-GER-0602

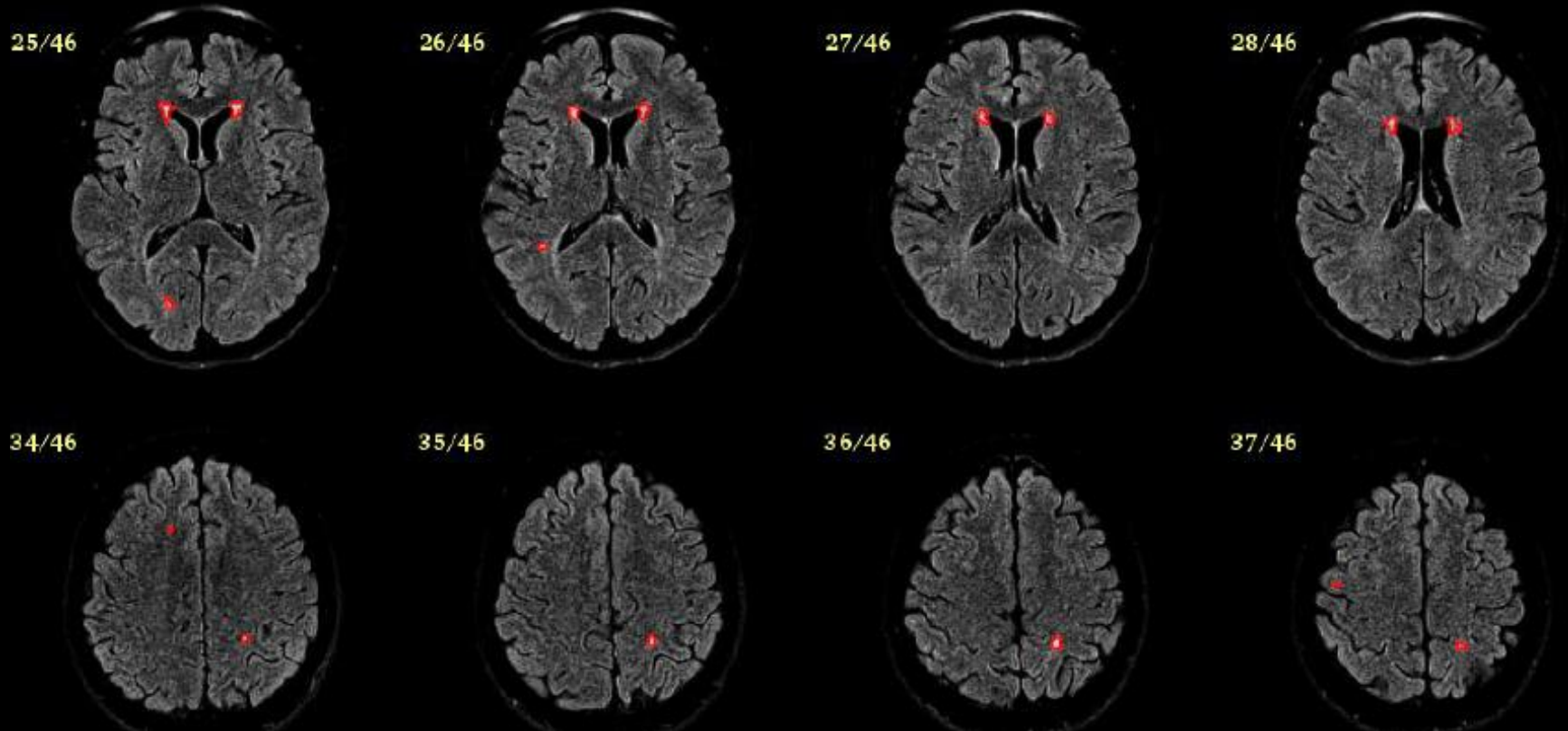
MS-typisches Läsionsmuster

Wie kann die Krankheitsaktivität im Therapieverlauf anhand von MRT-Aufnahmen in der Praxis verfolgt werden?

- Um die Wirksamkeit von Therapeutika zu untersuchen, werden Läsionen in Therapiestudien volumetrisch vermessen, d.h. anhand der halbautomatisch markierten und detektierten Läsionsfläche wird das Gesamtvolumen der Läsionen bestimmt. Dieser Aufwand ist für große Studien sinnvoll, da hier homogene Datenqualitäten erfasst und analysiert werden müssen. Für die Routinediagnostik ist es allerdings fraglich, ob sich diese quantitative Zusatzanalyse einzusetzen lohnt. Dieser Frage geht die INSPIRATION Studie nach, eine aktuell laufende Phase-IV-Untersuchung in Deutschland. In der INSPIRATION Studie soll die Qualität der MRT-Datenerhebung verbessert und standardisiert werden. Dafür wird in einem Abstand von einem Jahr jeweils eine MRT-Untersuchung durchgeführt.
- Auf der nächsten Folie dargestellt sind markierte T2-Läsionen in FLAIR-Aufnahmen, die automatisiert durch eine Software herausgearbeitet und volumetrisch vermessen wurden. Die Volumenwerte der Läsionen werden im Abstand von einem Jahr erfasst. Die Volumenwerte dienen als Parameter, um die Erkrankungsaktivität und den zeitlichen Verlauf zu beurteilen.

MS-typisches Läsionsmuster

	T2w Läsionen	T1wGD Läsionen	T1w Black-Holes
Anzahl	19	1	3
Volumen (mm ³)	2402,1	21,1	197,8



Verlaufsbeurteilung unter Therapie

Einsatz technischer Hilfen: Reformatierung und Registrierung

Verlaufskontrollen können durch den Einsatz von technischen Hilfen automatisiert ausgewertet werden

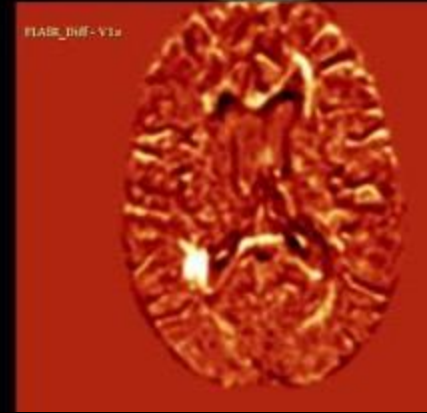
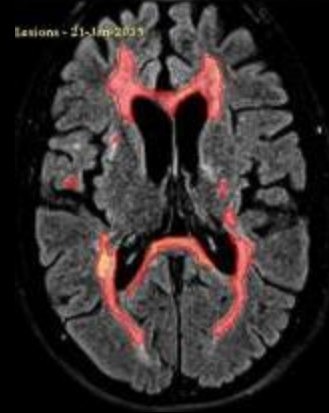
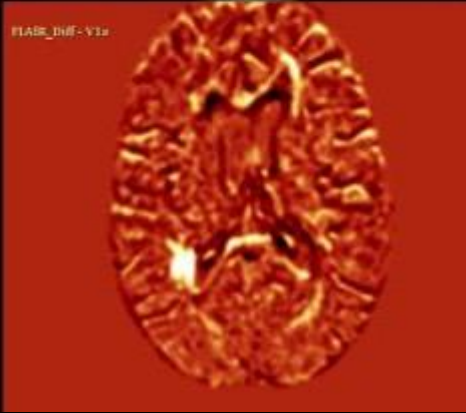
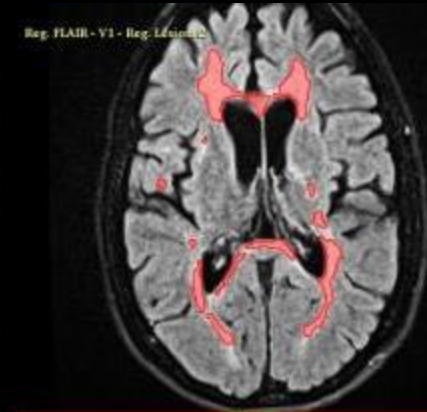
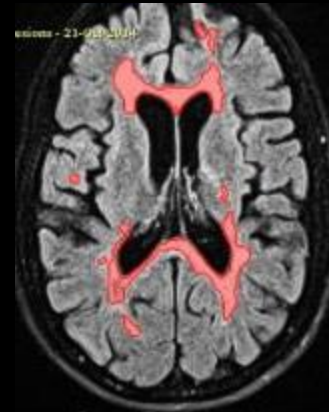
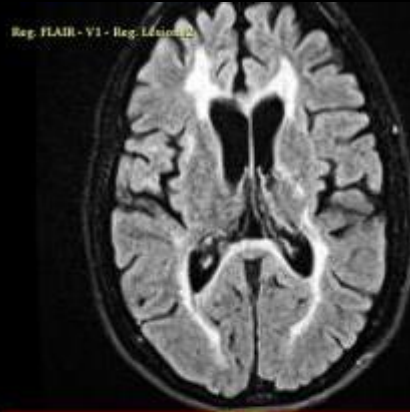
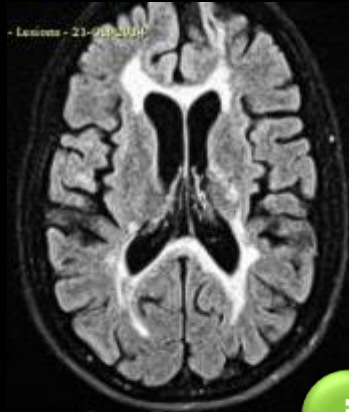
- Das Bild links oben zeigt eine Baseline-MRT-Aufnahme - im Bild darunter ist die entsprechende Verlaufskontrolle zu sehen. Allerdings passen beide Bilder nicht gut zusammen, da sie etwas unterschiedlich positioniert sind. Der Baseline-Datensatz lässt sich durch den Einsatz von technischen Hilfen reformatieren, so dass beide Zeitpunkte besser zueinander passen (2. Bild von links, Reihe oben).
- Mit Hilfe der Subtraktionskartierung ist es darüber hinaus möglich, die beiden Aufnahmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten miteinander automatisiert zu vergleichen. Dadurch lassen sich die hell-leuchtenden Bereiche als neue Läsionen identifizieren (2. Bild von links, Reihe unten).
- Der Einsatz von technischen Hilfen kann die Genauigkeit und Sensitivität der MRT-Aufnahmen verbessern. Allerdings sind weitere Studien zur Validierung notwendig, bevor diese Technik in der klinischen Routine angewendet werden kann (Wattjes et al. 2015).

Verlaufsbeurteilung unter Therapie

Einsatz technischer Hilfen: Reformatierung und Registrierung

Baseline

Baseline reformatiert



Follow-up

Subtraktionskartierung

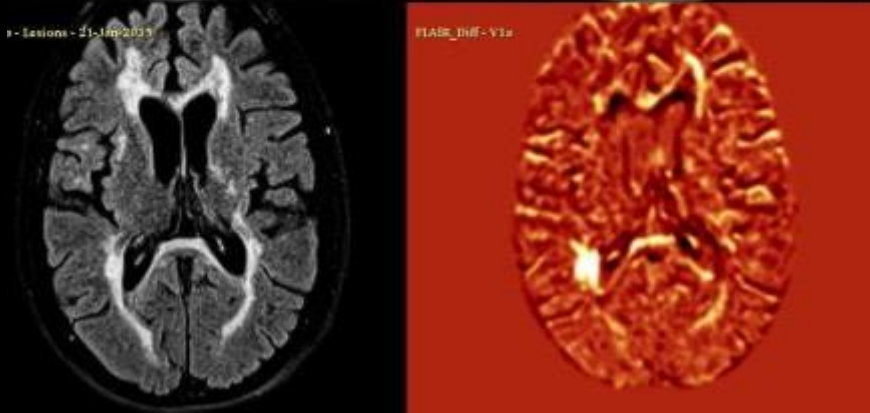
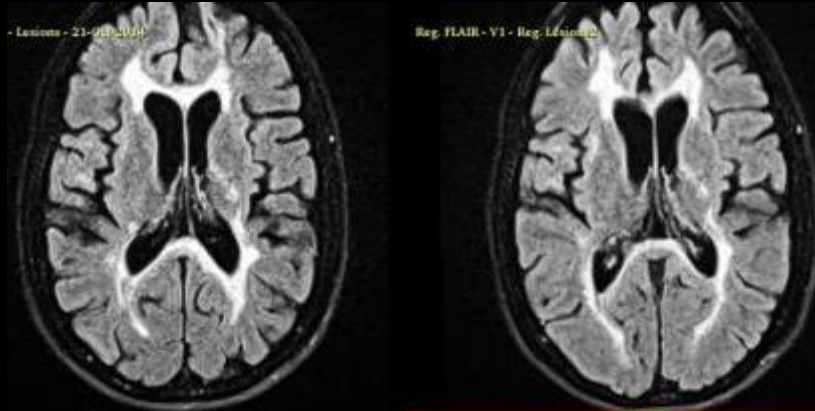
Verlaufsbeurteilung unter Therapie

Einsatz technischer Hilfen: Reformatierung und Registrierung



Baseline

Baseline reformatiert



Follow-up

Subtraktionskartierung

Das Bild links oben zeigt eine Baseline-MRT-Aufnahme - im Bild darunter ist die entsprechende Verlaufskontrolle zu sehen. Allerdings passen beide Bilder nicht gut zusammen, da sie etwas unterschiedlich positioniert sind. Der Baseline-Datensatz lässt sich durch den Einsatz von technischen Hilfen reformatieren, so dass beide Zeitpunkte besser zueinander passen (2. Bild von links, Reihe oben).

Mit Hilfe der Subtraktionskartierung ist es darüber hinaus möglich, die beiden Aufnahmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten miteinander automatisiert zu vergleichen. Dadurch lassen sich die hell-leuchtenden Bereiche als neue Läsionen identifizieren (2. Bild von links, Reihe unten).

Der Einsatz von technischen Hilfen kann die Genauigkeit und Sensitivität der MRT-Aufnahmen verbessern. Allerdings sind weitere Studien zur Validierung notwendig, bevor diese Technik in der klinischen Routine angewendet werden kann (Wattjes et al. 2015).

Wattjes MP et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol.* 2015 ;11(10):597-60

MRT im Therapiemonitoring

Zukünftig könnte auch die Hirnatrophie als Parameter zur Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen werden

- Die Messung der Hirnatrophie mittels MRT zur Bestimmung der Krankheitsaktivität bei neurodegenerativen Krankheiten, wie z.B. Morbus Alzheimer, wird derzeit intensiv untersucht.
- Mit Hilfe der BSI-Analysen werden die Veränderungen des Gesamtvolumens des Gehirns, aber auch von regionalen Strukturen z.B. Ventrikel und Hippocampus aus MRT-Aufnahmen quantifiziert. Die BSI-Analyse ist eine automatisierte Messung von regionalen und globalen Atrophie-Raten aus seriellen MRT-Aufnahmen (Leung et al. 2010).
- Für den Einsatz in Gruppenanalysen sind Atrophieparameter bereits validiert, wobei dies für die Einzelfallanalyse noch nicht erfolgt ist. Zukünftig könnte die quantitative Messung der Hirnatrophie ebenfalls als zusätzlicher Parameter herangezogen werden, um die subklinische Erkrankungsaktivität bei MS-Patienten im Therapieverlauf zu bestimmen.

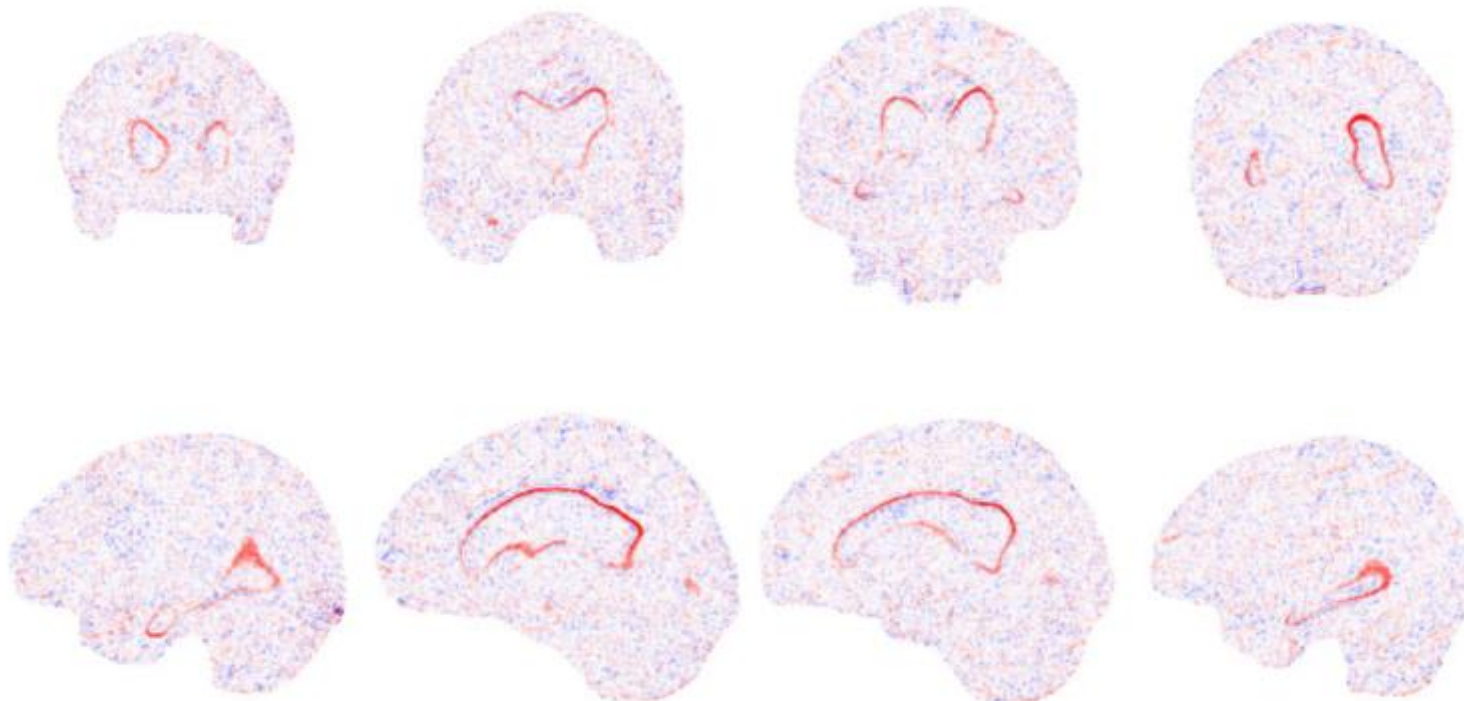
Leung KK et al. Atrophy measurement based on segmentation propagation and the boundary shift integral technique. Neuroimage. 2010;51(4):1345-59

Wattjes et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. Nat Rev Neurol. 2015 ;11(10):597-60

MRT im Therapiemonitoring

MRT zur Darstellung der subklinischen Erkrankungsaktivität

In Zukunft vielleicht: Monitoring der Hirnatrophie als Neurodegenerationsparameter



Hier dargestellt sind BSI (Boundary Shift Integral) -Analysen von MRT-Aufnahmen eines MS-Patienten, die die Veränderungen von Baseline im Vergleich zu Monat 12 zeigen. Diese Veränderungen betreffen den Randbereich der Ventrikel, was auf eine leichte Hirnatrophie hinweisen könnte.

MRT-Aufnahmen: Prof. Gass, Universitätsklinikum Mannheim

MRT im Therapiemonitoring

MRT zur Darstellung der subklinischen Erkrankungsaktivität

- Kontrastmittel-verstärkte MRT-Aufnahmen sind hilfreich, um die pathologische Aktivität der MS-Erkrankung einzuschätzen.
- MRT-Effekte in Phase-II-Studien sind prädiktiv für den Therapieeffekt in Phase-III-Studien.
- Therapieziele wurden an die Therapiemöglichkeiten angepasst.
- Auch im Einzelfall ist das MRT geeignet, um eine klinisch relevante Aktivität zu demonstrieren.
- Die Kombination klinischer und MRT-Parameter hat eine hohe Aussagekraft.
- Darstellung der subklinischen Erkrankungsaktivität zur Therapieerfolgskontrolle ist sinnvoll.
- Zukünftig könnte das Monitoring der Hirnatrophie als Parameter für die subklinische Erkrankungsaktivität dienen.