

Stellenwert der Magnetresonanztomographie bei Diagnose und Krankheitsmonitoring der Multiplen Sklerose

■ P. Freitag^a, L. Kappos^b, E. W. Radü^a

^a Neuroradiologische Abteilung;

^b Neurologische Abteilung;

Kantonsspital Basel, Universitätskliniken

Summary

Freitag P, Kappos L, Radü EW. Magnetic resonance imaging in diagnosis and disease monitoring of multiple sclerosis. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2000;151:47–56.

Magnetic resonance imaging (MRI) is currently the best method for imaging multiple sclerosis. Although there is only a weak correlation between clinical disease evolution and conventional magnetic resonance imaging findings, it is a very sensitive method which provides important additional information both in individual case studies and in therapeutic trials. In this review the impact of MRI in diagnosis, prognosis, follow-up and treatment control in multiple sclerosis patients is shown with respect to the different disease courses. More recent MR techniques like magnetisation transfer imaging, proton magnetic resonance spectroscopy, measurements of atrophy, functional magnetic resonance imaging (fMRI) and diffusion weighted magnetic resonance imaging are explained. Their contribution for the understanding of pathophysiological and pathoanatomical disease processes in multiple sclerosis and the improvement of clinical correlation between MRI and disease course is discussed.

Keywords: multiple sclerosis; magnetic resonance imaging

Zusammenfassung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist das bildgebende Verfahren der Wahl zur Beurteilung der Multiplen Sklerose. Obwohl nur eine mässige Korrelation zwischen klinischem Verlauf und konventioneller MRT-Bildgebung vorliegt, handelt es sich um ein sehr sensitives Verfahren, welches als wichtige Zusatzinformation sowohl in der Beurteilung einzelner Krankheitsverläufe als auch in Therapiestudien eingesetzt wird. In dieser Übersichtsarbeit wird der Stellenwert der MRT für Diagnose, Prognose, Verlauf und Therapiekontrolle von Multiple-Sklerose-Patienten dargestellt und dabei auf die einzelnen Verlaufsformen der Erkrankung eingegangen. Neuere MRT-Techniken wie Magnetisation Transfer Imaging, Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie, Vermessung der Atrophie, funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) und MRT-Diffusionsbildgebung werden vorgestellt, deren Beitrag zum Verständnis der pathophysiologischen und pathoanatomischen Veränderungen bei der Multiplen Sklerose und deren Bedeutung zur Verbesserung der klinischen Korrelation zwischen MRT und Krankheitsverlauf diskutiert.

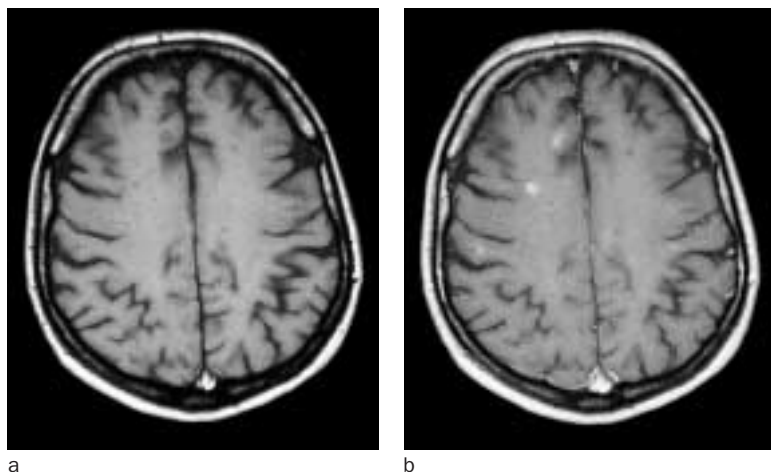
Schlüsselwörter: Multiple Sklerose; Magnetresonanztomographie

Einleitung

Zweifellos ist die Magnetresonanztomographie (MRT) zurzeit das am besten geeignete bildgebende Verfahren zur Darstellung von Veränderungen des zentralen Nervensystems bei der Multiplen Sklerose (MS). Die Bedeutung liegt nicht nur in der hohen Sensitivität im Nachweis von Plaques, sondern in der Darstellung pathophysiologischer Prozesse der Plaques in vivo. Konventionelle und neue MRT-Techniken haben sich zu einem festen Bestandteil sowohl in der Klinik als auch in der Erforschung des natürlichen

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. E. W. Radü
Abteilung Neuroradiologie
Kantonsspital Basel
Universitätskliniken
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
e-mail: ew.radue@unibas.ch

Abbildung 1 T1-gewichtete Aufnahmen derselben Schicht: (a) vor und (b) nach Gadolinium-Gabe.



Verlaufs und der Therapie der Multiplen Sklerose entwickelt [1–3].

Konventionelle MRT-Sequenzen

Klassische Untersuchungssequenzen bei der kranialen MRT sind die Spin-Echo-Sequenzen T1-, T2- und protonendichte (PD)-gewichtete; T1 mit TR 500–700 ms und TE 15–20 ms. T2- und PD-gewichtete Aufnahmen lassen sich gleichzeitig mit einer sogenannten Doppelsequenz erzeugen, TR 2000–3200 ms, TE 80–120ms (T2) und 20–50 ms (PD) [4].

T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz

In der akuten Entzündungsphase stellen sich die MS-Plaques im nativen T1-gewichteten Bild als Ausdruck des Ödems zumeist signalärmer als das umgebende Hirngewebe (hypointens) dar. Mit Rückbildung der Entzündung bleiben die Läsionen entweder hypointens oder werden wieder isointens [5]. In histologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der Grad der Hypointensität persistierender signalarmer Läsionen, der sogenannten «Black Holes», mit dem Ausmass der Axonschädigung korreliert [6]. Entsprechend konnte eine bessere Korrelation des Läsionsvolumens der Black Holes mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke [7] festgestellt werden als für das Läsionsvolumen in T2. Eine Korrelation der Änderung des T1-Läsionsvolumens über die Zeit zur Progression der Behinderung konnte allerdings nur beim sekundär progredienten Verlauf nachgewiesen werden [8].

Nach i.v.-Gabe des Kontrastmittels Gadolinium lässt sich eine Blut-Hirn-Schrankenstörung als

Ausdruck der Entzündungsaktivität nachweisen (Abb. 1). Im akuten Entzündungsstadium sieht man eine homogene Kontrastmittelanreicherung üblicherweise über 2–6 Wochen. In selteneren Fällen persistiert die Entzündung mehr als zwei Monate oder wird reaktiviert [5]. Solche chronisch aktiven oder reaktivierten Plaques zeigen ein Ringenhancement, das sich nach einigen Wochen bis Monaten zurückbildet. KM-Anreicherung kann in seltenen Fällen der Entwicklung einer T2-Läsion zeitlich vorangehen [9].

Beim Vergleich der entzündlichen Aktivität im MRT und der klinischen Krankheitsaktivität sind Gadolinium-Anreicherungen bis zu 10mal häufiger zu sehen als klinisch Schübe [10]. Umgekehrt sind auch klinisch Schübe möglich, ohne erkennbare Gadolinium-anreichernde Herde in der zerebralen MRT, z.B. bei spinalen Herden oder der Neuritis N. optici. Eine deutliche Erhöhung der Sensitivität im Nachweis Gadolinium-anreichernder Herde lässt sich durch Spätaufnahmen (üblicherweise 15–60 min nach Injektion) und dreifache Gadolinium-Dosis erzielen [11, 12]. Aufgrund der erhöhten Kosten bzw. des vermehrten Zeitaufwands haben sich diese Verfahren in der Routinediagnostik nicht durchsetzen können.

Unterschiede in der Häufigkeit der Gadolinium-Anreicherungen sind bei den verschiedenen Krankheitsverläufen der Multiplen Sklerose bekannt: Bei schubförmigem Verlauf sind häufig Gadolinium-Anreicherungen nachweisbar, weniger bei sekundär progredientem und nur sehr selten bei primär progredientem Verlauf [13]. Es zeigte sich auch eine negative Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Volumen der Gadolinium-anreichernden Plaques [14]. Dies weist darauf hin, dass MS-bedingte entzündliche Veränderungen sich nicht alle mit Gadolinium-Anreicherung nachweisen lassen, möglicherweise durch einen niedrigeren Entzündungsgrad. Oder es liegt ein weiterer anderer pathophysiologischer Prozess zugrunde, z.B. beim primär progredienten Krankheitsverlauf, bei dem diffuse Marklagerveränderungen und fehlende KM-Anreicherungen die Regel sind [1].

T2-gewichtete Untersuchungssequenzen

In T2- oder PD-gewichteten Aufnahmen lassen sich MS-Plaques als signalreiche (hyperintense) Läsionen nachweisen (Abb. 2). Diese sind zumeist rundlich, ovalär oder fingerförmig («Dawson's fingers») und liegen typischerweise periventriculär, im Corpus callosum, infratentoriell im Hirnstamm oder Cerebellum. «U»-förmig stellen sich subkortikale Läsionen im Bereich peripherer

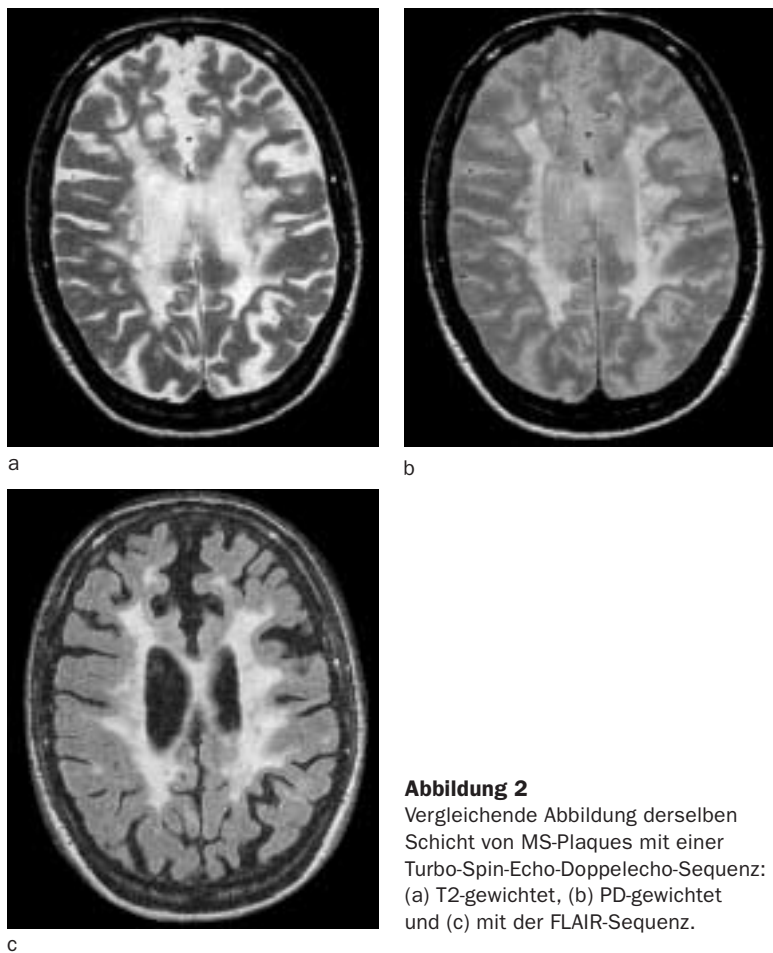


Abbildung 2
Vergleichende Abbildung derselben Schicht von MS-Plaques mit einer Turbo-Spin-Echo-Doppelsecho-Sequenz: (a) T2-gewichtet, (b) PD-gewichtet und (c) mit der FLAIR-Sequenz.

zerebraler Gyri dar [15]. Dabei lässt sich mit dieser Sequenz nicht zwischen akut aktiven (entzündlichen), chronisch aktiven und inaktiven Plaques bzw. Ödem, Entzündung, Gliose oder Axondestruktion unterscheiden.

Demzufolge besteht zwar eine signifikante, aber nur geringe Korrelation des Behinderungsausmasses, erfasst anhand der EDSS, zum T2-Läsionsvolumen [8, 16].

Im T2-gewichteten Bild ist neben den MS-Läsionen auch der Liquor hyperintens abgebildet, weshalb periventrikuläre Plaques schlecht abgrenzbar sind. Besser gelingt die periventrikuläre Abgrenzung der Plaques im PD-gewichteten Bild aufgrund des dunkler dargestellten Liquors. Subkortikale Läsionen sind allerdings aufgrund der geringeren Signalintensität der Plaques teilweise schlechter abgrenzbar als in T2.

Der Nachteil der langen Untersuchungszeit der konventionellen T2-gewichteten Spin-Echo-Sequenz/SE lässt sich durch Anwendung einer Turbo-Spin-Echo/TSE (Bezeichnung bei anderen Gerätetypen Fast-Spin-Echo/FSE oder RARE) Sequenz überwinden. Es handelt sich hierbei gleichfalls um eine T2-Wichtung, bei der aufgrund eines speziellen MRT-Ausleseverfahrens in der

Bilderstellung Messzeiten von nur 2–3 min pro Sequenz benötigt werden.

In mehreren Studien haben Spin-Echo-Sequenz und Turbo-Spin-Echo-Sequenz nur geringe Unterschiede in der Abbildung von MS-Plaques gezeigt [17–20]. Bei vergleichbaren Läsionszahlen von Spin-Echo-Sequenz und Turbo-Spin-Echo-Sequenz wird heute aufgrund der kürzeren Untersuchungszeit der Turbo-Spin-Echo-Sequenz der Vorzug gegeben [4].

FLAIR

Bei der Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz (FLAIR) wird durch einen Vorsättigungsimpuls das Signal des freien Wassers unterdrückt, so dass z.B. der Liquor schwarz dargestellt wird. Dies ermöglicht eine deutlich bessere Abgrenzbarkeit der periventrikulären und subkortikalen Läsionen. Im Vergleich zu T2-gewichteten Aufnahmen lassen sich somit supratentoriell speziell kortikal und subkortikal mehr Herde nachweisen. Nachteile der Sequenz sind eingeschränkte Beurteilbarkeit der MS-Plaques in der hinteren Schädelgrube und spinal sowie technisch bedingte diskontinuierliche Schichtung [21, 22], so dass die FLAIR-Sequenz derzeit nur zusätzlich und nicht als Ersatz für eine T2-gewichtete Aufnahme durchgeführt werden sollte, z.B. bei fraglicher MS-Diagnose zum Nachweis zusätzlicher supratentorieller Herde. Zu beachten sind auch periventrikuläre linienförmige Aufhellungen, die «chemical shift»-Artefakten entsprechen.

Bedeutung der MRT für die Diagnosestellung einer Multiplen Sklerose

Die MRT-Untersuchung stellt heute das wichtigste paraklinische Verfahren dar und ist allen anderen diagnostischen Methoden überlegen [23]. Unter Einbeziehung der Untersuchung des Rückenmarks gelingt der Nachweis von hyperintensiven Herden in der T2-gewichteten Sequenz in fast 100% der Fälle [24]. Neben dem Ausschluss anderer Pathologien (z.B. Hirntumoren) gelingt mit der MRT auch der Nachweis klinisch stummer Läsionen. Darüber hinaus kann man in einer einzigen Untersuchung die Multiplizität von Ort und Zeit gemäss den Kriterien von Schumacher [25] darstellen: Multiple Läsionen erfüllen die örtliche Dimension. Gadolinium-anreichernde und nicht anreichernde Plaques weisen auf ein mehrzeitiges Geschehen hin [10]. Trotzdem wird die Diagnose der Multiplen Sklerose weiterhin klinisch gestellt.

Tabelle 1 MRT-Kriterien zur Stützung der MS-Diagnose.

Paty 1988 [76]	4 Läsionen oder 3 Läsionen, davon eine infratentoriell
Fazekas 1988 [77]	3 Läsionen, die zwei der folgenden Kriterien erfüllen müssen: periventriculär, infratentoriell oder >6 mm
Barkhof 1995 [78]	mehr als 7 Läsionen
Barkhof 1997 [28]	Gadolinium-Enhancement, Lage: juxtakortikal, infratentoriell und periventriculär

Denn der hohen Sensitivität der kraniellen MRT im Nachweis von MS-Plaques (bei über 90% der Patienten lassen sich zerebrale Läsionen nachweisen) steht eine nur geringe Spezifität der im T2-gewichteten Bild signalreichen Läsionen gegenüber. Die Differentialdiagnose ist breit und umfasst entzündliche (infektiöse und nichtinfektiöse), vaskuläre, hereditäre und degenerative Erkrankungen sowie Tumoren und Metastasen [23, 26].

Eine Studie an gesunden Probanden konnte zeigen, dass mit zunehmendem Alter häufiger signalreiche Läsionen vorkommen: bei bis 39-jährigen in 11% der Probanden, 40–49-jährigen in 31%, 50–59-jährigen in 47%, 60–69-jährigen in 60% und bei über 79-jährigen in 83% [27].

Entscheidend für die radiomorphologische Diagnose einer Multiplen Sklerose sind nicht nur die Anzahl der Läsionen, sondern auch deren Kontrastmittelanreicherung und Lokalisation (Tab. 1). Hierbei hat neben der periventriculären die infratentorielle Lage der Plaques oder die Lokalisation im Balken eine hohe Spezifität [28]. Auch spinale Läsionen sind von besonderer Bedeutung, da dort keine alterungsbedingten unspezifischen signalreichen Läsionen auftreten [24].

Prognostischer Wert der MRT bei Multipler Sklerose

Bei Patienten mit monosymptomatischem Krankheitsbeginn hat die MRT prognostisch einen hohen Stellenwert. Die Anzahl der im T2-gewichteten Bild hyperintensiven Herde einer zerebralen MRT sind hierbei von besonderer Bedeutung. Nach

Ausschluss anderer Differentialdiagnosen zeigt sie eine gute Korrelation zur späteren klinischen Sicherung der MS-Diagnose und dem Grad der Behinderung [29]. Bei mehr als einer T2-Läsion im initialen MRT entwickelten über 80% der Patienten innerhalb von zehn Jahren eine klinisch manifeste Multiple Sklerose, ohne zerebrale Läsion hingegen nur etwa 10% (Tab. 2). Mit höherer Läsionszahl im initialen MRT steigt nicht nur die Wahrscheinlichkeit der Diagnose, sondern auch die einer stärkeren bzw. zunehmenden Behinderung: Bei initial über zehn Läsionen weisen nach zehn Jahren 74% der Patienten einen EDSS ≥ 3 auf [29].

Bei Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose sind die prognostischen Aussagemöglichkeiten der kraniellen MRT deutlich schlechter. Es besteht zwar eine signifikante geringe Korrelation zwischen Zahl der Gadolinium-anreichernden Herde und der Schubrate im nachfolgenden Jahr [30], doch kann man kaum etwas über die zukünftige Behinderung vorhersagen.

MRT des Spinalkanals

In über 80% der MS-Patienten findet sich mindestens ein hyperintenser spinaler MS-Herd im T2-gewichteten Bild [31, 32]. Diese rufen häufiger als zerebrale Läsionen klinische Symptome hervor. Hypointense Läsionen im T1-gewichteten Bild im Rückenmark sind hingegen extrem selten [33].

Auch spinal gibt es in der T2-Wichtung neben umschriebenen MS-Plaques diffuse, das ganze Mark erfassende Veränderungen, überwiegend bei primär progredientem und weniger häufig bei sekundär progredientem Krankheitsverlauf [32]. Es wurde eine gute Korrelation zwischen spinalen Läsionen und klinischer Behinderung (lokomotorische Funktionen und Sphinkterstörung) festgestellt [34].

Trotz der leichten Überlegenheit der Spin-Echo-Sequenz im Nachweis subtiler spinaler Veränderungen [35] wird aufgrund der wesentlich kürzeren Untersuchungszeit überwiegend der Turbo-Spin-Echo-Sequenz der Vorzug gegeben [3, 23].

Tabelle 2 Bedeutung der initialen MRT zur Beurteilung der Prognose bei monosymptomatischem Krankheitsbeginn [29].

Anzahl T2-Läsionen in initialer MRT	0	1	2–3	4–10	>10
Patientenzahl	27	3	16	15	19
sichere MS-Diagnose im Verlauf	3 (11%)	1 (33%)	14 (88%)	13 (86%)	16 (84%)
EDSS nach 10 Jahren ≥ 3	0	0	5 (31%)	4 (27%)	14 (74%)

Neuere MRT-Verfahren

Magnetisation Transfer Imaging

Wasser bzw. Wasserstoffprotonen an Makromoleküle gebunden haben im Gegensatz zum freien Wasser eine solch kurze T2-Relaxationszeit, dass deren Beitrag zur konventionellen MR-Bildgebung gering ist. Beim Magnetisation Transfer (MT) Imaging werden diese unterschiedlichen Relaxationszeiten von Protonen gebundener und freier Wassermoleküle ausgenutzt. Mit der Anwendung eines zusätzlichen Impulses werden die gebun-

denen Wasserstoffprotonen gesättigt, welche sich nachfolgend mit den freien Wasserstoffprotonen austauschen. Rechnerisch wird das Signalverhalten des vorgesättigten Bildes mit dem ungesättigten ins Verhältnis gesetzt, der sogenannten Magnetisation Transfer Ratio (MTR). Die Höhe des MTR-Wertes gilt als Mass für die Integrität der Makromoleküle. Da im Gehirn die Makromoleküle überwiegend dem Myelin entsprechen, gilt: Je geringer die MTR, desto grösser ist die Schädigung der Makromoleküle, d.h. des Axons und/oder Myelins.

Unterschiedliche MTR-Werte einzelner MS-Läsionen haben die pathologische Heterogenität der T2-Läsionen bestätigt [5, 36]. Weiterhin zeigen homogen KM-anreichernde Läsionen höhere MTR-Werte als ringförmig anreichernde Plaques [37]. Läsionen, die nach einfacher KM-Dosis anreichern, haben niedrigere MTR-Werte im Vergleich zu Läsionen, die nur nach dreifacher KM-Dosis anreichern [38]. MTR-Veränderungen verschiedenen Grades können in normal erscheinender weisser Substanz bis zu drei Monaten einer KM-Anreicherung vorangehen [39].

Abnorme MTR-Werte wurden nicht nur in Plaques, sondern auch diffus im Marklager ausserhalb von MS-Plaques in der normal erscheinenden weissen Substanz gefunden [40]. Zur gemeinsamen Erfassung makroskopischer und mikroskopischer Schädigung kann man MTR-Histogramme über das gesamte Gehirn bilden [41]. Im Vergleich zu Gesunden zeigen MTR-Histogramme von MS-Patienten eine geringere Peak-Höhe und eine Linksverschiebung des Peak. Diese Unterschiede sind beim sekundär progredienten Verlauf deutlicher als beim schubförmigen [42]. Auch konnte eine engere Korrelation zwischen MTR und EDSS im Vergleich zum T2-Läsionsvolumen gezeigt werden [43].

Magnetisation Transfer kann auch zur Verstärkung des Gadolinium-Kontrasts verwendet werden (Abb. 3). Das Signal von Hirnstrukturen mit einem hohen Anteil an Makromoleküle gebundenen Wassers wird durch MT um etwa 30% reduziert [44]. Das Signal von Fett, Liquor und Gadolinium wird kaum beeinflusst. Deshalb erscheinen diese Strukturen nach MT relativ signalreicher. Im Vergleich zur Gadolinium-Gabe ohne MT-Puls bedeutet dies, dass sich die Signalintensität einer KM-anreichernden Läsion mit MT verstärkt und die Zahl der erkennbaren Gadolinium-anreichernden Läsionen sich um etwa 30% erhöht [11]. Bei der Anwendung des MT-Impulses finden sich allerdings auch eine stärkere Kontrastierung von Gefässen und vermehrte Flussartefakte [11, 12], weshalb zur MT-Bildgebung nach Gadolinium

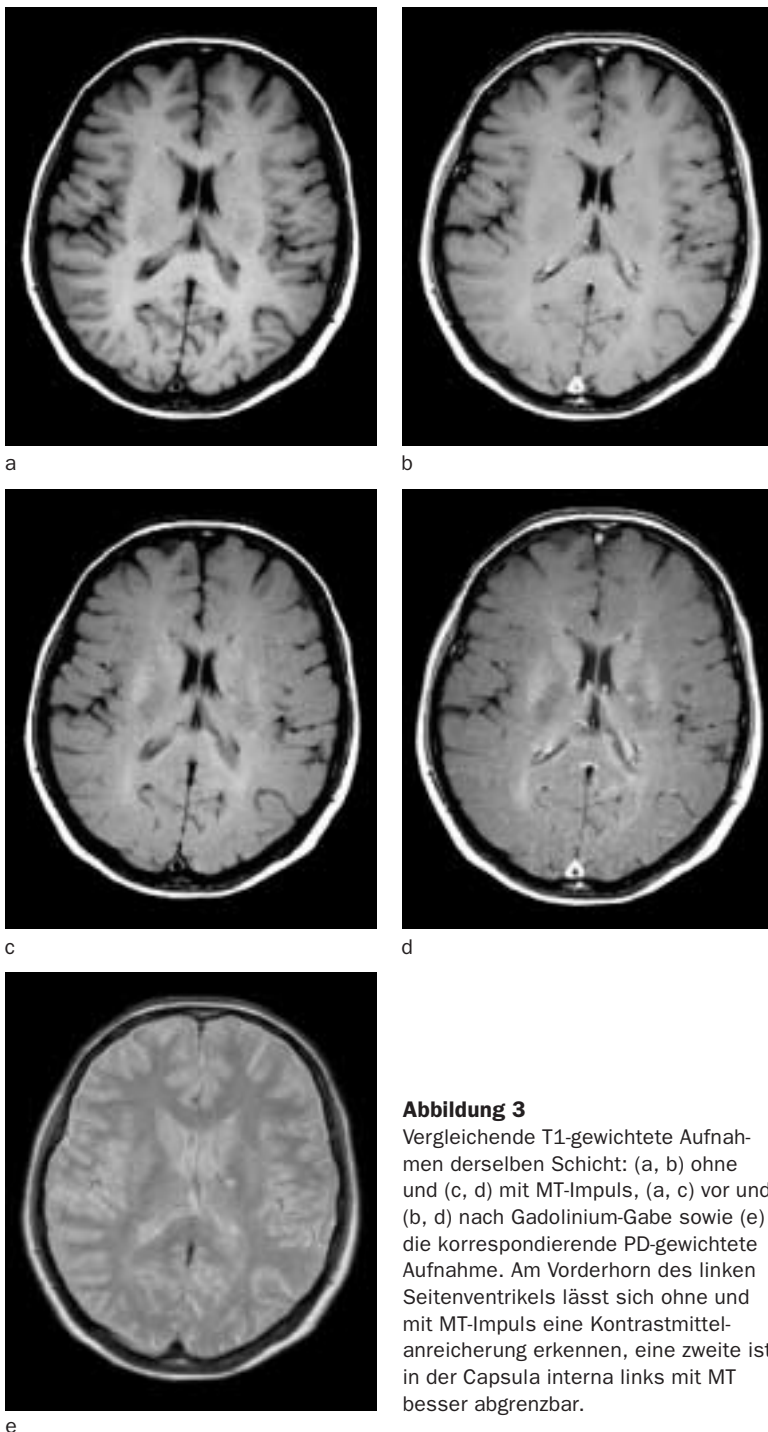


Abbildung 3

Vergleichende T1-gewichtete Aufnahmen derselben Schicht: (a, b) ohne und (c, d) mit MT-Impuls, (a, c) vor und (b, d) nach Gadolinium-Gabe sowie (e) die korrespondierende PD-gewichtete Aufnahme. Am Vorderhorn des linken Seitenventrikels lässt sich ohne und mit MT-Impuls eine Kontrastmittelanreicherung erkennen, eine zweite in der Capsula interna links mit MT besser abgrenzbar.

zusätzlich T1-gewichtete Nativaufnahmen erforderlich sind.

Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie

Mit der ^1H -Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS) gelingt es, mittels eines Spektrums verschiedene Metaboliten innerhalb eines umschriebenen Hirnareals *in vivo* darzustellen. Bei der Multiplen Sklerose sind hierbei Lipide, N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin, Myoinositol und Laktat von besonderem Interesse [45, 46]. Lipide sind als Myelin-Abbauprodukte in der akuten Entzündungsphase erhöht und normalisieren sich wieder im Verlauf. NAA kommt nur innerhalb von Neuronen und Axonen vor und kann als Marker für die Integrität der Nervenzelle benutzt werden. Bei Axondegeneration ist der NAA-Peak im akuten Entzündungsstadium erniedrigt und bleibt als Ausdruck persistierender Schädigung im weiteren Verlauf niedrig. Cholin ist ein Zellmembranbestandteil und wird bei deren Destruktion freigesetzt. Laktat ist nur bei akuten Entzündungsprozessen nachweisbar. Die Bedeutung von Myoinositol ist derzeit noch nicht endgültig geklärt, es zeigt im akuten und chronischen Plaque eine Erhöhung [45, 47, 48].

Neben der Beurteilung der chemischen Zusammensetzung eines einzelnen Volumenelements kann man durch die gleichzeitige Untersuchung mehrerer Volumenelemente einer Schicht (Chemical shift imaging [CSI]) die regionale Verteilung von Metaboliten über ein grösseres Hirnareal erfassen und als sogenanntes Metabolitenbild darstellen [47, 48].

Bei schubförmigem und deutlicher bei sekundär progredientem Krankheitsverlauf konnte eine Erniedrigung des NAA-Peak in normal erscheinender weisser Substanz nachgewiesen werden [48–50]. Über eine Studiendauer von 30 Monaten konnte eine bessere Korrelation zwischen Abnahme des NAA in der normal erscheinenden weissen Substanz und der EDSS gezeigt werden als zwischen Veränderung des T2-Läsionsvolumens und der EDSS [50]. Dieser Befund ist durch mikroskopische Veränderungen der weissen Substanz wahrscheinlich im Rahmen diffuser Axonschädigung auch ausserhalb der MS-Plaques zu erklären [50].

Gegen eine verbreitete Nutzung dieser Methode spricht der grosse zeitliche Aufwand für Patient und Untersucher. Angaben von Absolutwerten sind schwierig und somit direkte Vergleiche der Ergebnisse zwischen verschiedenen Zentren kaum möglich.

Atrophie

Bei der Multiplen Sklerose ist eine zunehmende Hirnatrophie bekannt. Dieser Zusammenhang konnte schon mittels CCT nachgewiesen werden, die Korrelation zum Grad der Behinderung war jedoch gering. Serielle MR-Untersuchungen zeigen hingegen eine enge Korrelation zwischen klinischer Behinderung (EDSS) und spinaler wie auch zerebraler Atrophie [51–54].

Spinal wurde anhand einer einzelnen axialen MR-Schicht durch das Zervikalmark in Höhe HWK 2 die Querschnittsfläche des Rückenmarks bestimmt. Das Ausmass der spinalen Atrophie korreliert mit der lokomotorischen Behinderung und prospektiv mit deren Zunahme in den nachfolgenden Jahren [52, 53].

In einer Verlaufsuntersuchung über 18 Monate fanden Losseff et al. [54] bei der Vermessung der zerebralen Atrophie durch Volumetrie des Gehirns zwei Gruppen von Patienten: eine Patientengruppe zeigte eine gute Korrelation zwischen klinischer Verschlechterung und progredienter Hirnatrophie auf, eine zweite Gruppe mit klinisch stationärem Verlauf zeigte keine Zunahme der Atrophie. Keine Korrelation zeigten hingegen die Änderung des T2-Läsionsvolumens und der Läsionsfläche mit Gadolinium-Anreicherung. Diese Ergebnisse unterstützen die bereits früher geäusserte Annahme, dass eine rasche Entwicklung einer Atrophie ein prognostisch ungünstiges Zeichen darstellt. Auch lineare Messungen der Weite des dritten Ventrikels konnten eine Korrelation zur Behinderung, auch mit deren Zunahme im zeitlichen Verlauf, aufzeigen [55]. Atrophie wurde auch im Corpus callosum [56] und Cerebellum [51] beobachtet.

Bei rasch zunehmender Atrophie muss differentialdiagnostisch auch an die Folgen eines Alkoholabusus, einer Polytoxikomanie oder Anorexie gedacht werden. Scheinatrophien sind auch unter Steroidmedikation zu beobachten.

Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie

Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) gelingt es Änderungen der Konzentration des deoxygenierten Hämoglobins zu messen und somit lokale hirnaktivitätsbedingte Durchblutungsänderungen zu erfassen. In ersten Untersuchungen bei MS-Patienten konnte nach klinischer Remission der Lähmung eines Armes ein im Vergleich zum Gesunden vergrössertes aktiviertes Hirnareal nachgewiesen werden. Dies wurde als Rekrutierung des angrenzenden Hirngewebes im Sinne der Plastizität des Gehirns

interpretiert [57,58]. Im Gegensatz dazu hatten Patienten nach abgelaufener Optikusneuritis trotz Wiederherstellung des Visus eine geringere fMRI-Aktivität im Vergleich mit Gesunden [59], so dass möglicherweise unterschiedliche Reparatur- bzw. funktionelle Kompensationsmechanismen in unterschiedlichen Hirnarealen vorliegen.

MRT-Diffusionsbildgebung

Moleküle in Flüssigkeiten befinden sich in ständiger zufälliger/ungerichteter Bewegung (= Diffusion). Im Gehirn wird diese freie Bewegung der Wassermoleküle durch Hirnstrukturen eingeschränkt, d.h. die Diffusion reduziert. Insbesondere im Gehirn gibt es richtungsausgerichtete Diffusionsbarrieren. Bahnen der weissen Substanz erlauben eine gute Diffusion entlang von Myelinscheiden bzw. Axonen, jedoch nur eine geringe Diffusion quer zu den Membranen. Das Ausmass der gerichteten Diffusion bezeichnet man als Anisotropie. Ödem, Demyelinisierung und Axonverlust führen somit zu einer Erhöhung des (ungerichteten) Diffusionskoeffizienten und zu einer Erniedrigung der (gerichteten) Anisotropie.

Mit der MR-Diffusionsbildgebung werden die Molekularbewegungen des freien Wassers erfasst. Durch die Applikation zweier Impulse werden die stationären Spins (die Wasserstoffkerne) dephasiert und rephasiert. Spins, die sich bewegen, werden nicht rephasiert und als verringertes Signal gemessen. Bei der Multiplen Sklerose ist die Diffusion sowohl in akuten, chronischen Plaques als auch in normal erscheinender weisser Substanz erhöht [60] und die Anisotropie erniedrigt [61]. Beim Vergleich der unterschiedlichen Plaques wurde die höchste Diffusion in akut entzündlichen Plaques nachgewiesen, weniger erhöht in chronischen T1-hypointensen Läsionen, noch geringer in chronischen T1-isointensen MS-Plaques [61]. Entsprechend umgekehrt war die Anisotropie vermindert. Die Autoren schliessen daraus, dass der Diffusionskoeffizient mit dem Schweregrad der Axonschädigung korreliert. Allerdings konnte bisher keine Korrelation zwischen Diffusion und klinischer Behinderung nachgewiesen werden [62].

MRT des Nervus opticus

In 25% der Patienten ist eine Optikusneuritis das initiale Symptom der beginnenden Multiplen Sklerose, und über 50% junger Erwachsener mit Optikusneuritis entwickeln im weiteren Verlauf eine definitive Multiple Sklerose [63].

Der N. opticus ist mit konventioneller MRT-Bildgebung nicht sinnvoll beurteilbar. Mit hochaufgelösten fettsupprimierten koronaren T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo-Sequenzen konnten Gass et al. [64] bei allen Patienten mit Optikusneuritis Läsionen im N. opticus nachweisen. Im akuten Stadium können eine Schwellung und KM-Anreicherung im N. opticus erkennbar sein. Die Länge bzw. Ausdehnung der Läsion im N. opticus korreliert signifikant mit der Verlängerung der Latenz der visuell evozierten Potentiale [65]. Aufgrund der guten klinischen Beurteilbarkeit der Optikusneuritis ist die Darstellung des N. opticus jedoch nur von wissenschaftlichem Interesse.

Therapiemonitoring

Als unentbehrlicher Bestandteil hat sich die MRT zur Prüfung neuer Medikamente in der Therapie der Multiplen Sklerose etabliert. Durch die MRT als Studienparameter konnte die Zahl der Studienpatienten und die Studiendauer vor allem in Phase-II-Studien reduziert werden [66, 67]. Zunächst wurde bei rIFN β -1b (Betaferon[®] [68]), später auch bei rIFN β -1a (Avonex[®] [69] und Rebif[®] [70]) eine Reduktion des T2-gewichteten Plaquevolumens im MRT unter Therapie im Vergleich zu Placebo nachgewiesen. Weiterhin führten die Beta-Interferone zu einer über 80prozentigen Reduktion der Zahl der Gadolinium-anreichernden Herde. Dadurch lieferte die MRT einen entscheidenden Beitrag zur Akzeptanz der Interferone als Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose. Neben dem günstigen klinischen Effekt konnte die Wirksamkeit von rIFN β -1b auch auf die MRT-Parameter gezeigt werden [71]. In einer erst kürzlich durchgeführten Studie konnte die hinsichtlich Schubrate bekannte klinische Wirksamkeit des Copolymer 1 (Copaxone[®]) auch im MRI anhand der Gadolinium-Anreicherungen und T2-Läsionsvolumina bestätigt werden [72].

Je nach Fragestellung ist auf ein unterschiedliches Studiendesign zu achten. Da KM-Anreicherungen meist nicht länger als 4–6 Wochen zu sehen sind, werden bei Therapiestudien mit der Frage nach dem Einfluss auf die entzündliche Krankheitsaktivität Verlaufskontrollen in 4wöchigem Abstand empfohlen [2, 67]. Hyperintense Läsionen in T2-gewichteten Aufnahmen bleiben häufig permanent bestehen. Deshalb sind hierfür jährliche Kontrollen ausreichend. Die Bestimmung der Läsionsvolumina wird heutzutage an digitalisierten Bilddaten am Computer mit halbautomatischer oder vollautomatischer Segmentierung durchgeführt.

Automatisierte mathematische Plaqueauswertung über die Zeit

Da sich MS-Plaques über die Zeit verändern, ist die computerisierte Nachverarbeitung der MRT-Aufnahmen zur Detektion und Darstellung dieser Änderungen über die Zeit wünschenswert. Sind bei einem einzelnen Patienten genügend Verlaufsuntersuchungen angefertigt, kann man die Signalintensität eines Bildpunktes oder Voxels gegenüber der Zeit bildlich zeigen und quantitativ erfassen [73, 74]. Hierdurch lässt sich die Entstehung und Grössenänderung eines Plaques sowie die Verlagerung des Umgebungsgewebes durch das Ödem darstellen. Erste Ergebnisse aus der Berechnung von Differenzbildern haben gezeigt, dass das T2-Läsionsvolumen neuer bzw. sich vergrößernder MS-Plaques besser mit den Gadolinium-anreichernden Herden korreliert als die T2-Nettovolumenänderung über die Zeit [75].

Qualitätsstandards

Auch im klinischen Alltag kann die MRT einen Beitrag zur Entscheidung über Beginn oder Abbruch einer Therapie liefern. Hierzu sind aber standardisierte Untersuchungsparameter der MRT unerlässlich, um nicht technisch bedingte Änderungen der Läsionszahl oder -volumina als krankheitsbedingte Änderung fehlzuinterpretieren. Im Hinblick auf eine Verlaufsbeurteilung ist auf eine gute Reproduzierbarkeit der MRT-Untersuchung bei jedem einzelnen Patienten zu achten. Eine gute Repositionierung gelingt am besten in einer axialen Schichtführung nach Planung mit einem 3-dimensionalen Scout [4]. T2-/PD-gewichtete Doppel-Echo-Sequenz und T1 vor und nach Gadolinium-Gabe sind für Routineuntersuchungen ausreichend, bei bestimmten Fragestellungen wäre die FLAIR-Sequenz zusätzlich einsetzbar. Wichtig sind konstante Untersuchungsparameter (Anwenden der gleichen Sequenz, TE, TR, direkt angrenzende Schichten mit konstanter Schichtdicke von 4 bis 6 mm, gleicher Zeitpunkt der Messung nach KM-Injektion, am besten 0,1 mmol/kg KG Gadolinium-DTPA). Medikamenteneinflüsse sind zu beachten, so wird z.B. durch Cortison die Zahl der Gadolinium-Anreicherungen reduziert.

Ausblick

Trotz mancher noch ungelösten Frage trägt die MRT viel zum Verständnis der Pathogenese der Multiplen Sklerose bei. Insbesondere die

neueren MR-Techniken und Auswerteverfahren lassen weitere Erkenntnisse über die Entwicklung der MS-Plaques, Differenzierung der einzelnen Krankheitsverläufe, eine verbesserte Korrelation zur Klinik und möglicherweise weitere prognostische Informationen erwarten. Die computerisierte Verknüpfung der Information verschiedener Sequenzen wird die automatisierte Auswertung erleichtern. Weitere Studien mit den neueren MRT-Techniken werden die Bedeutung der MRT-Untersuchung auch im praktischen therapeutischen Entscheidungsprozess erhöhen.

Literatur

- 1 Grossman RI, McGowan JC. Perspectives on multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1251-65.
- 2 Miller DH, Grossman RI, Reingold A, et al. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:3-24.
- 3 Rovaris M, Filippi M. Magnetic resonance techniques to monitor disease evolution and treatment trial outcomes in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1999;12:337-44.
- 4 Gass A, Radü EW, Filippi M, Kappos L. MRT-Verlaufsuntersuchungen bei multipler Sklerose. Ein Leitfaden für die Qualitätssicherung. *Fortschr Röntgenstr* 1999;170:581-6.
- 5 van Waesberghe JHTM, van Walderveen MAA, Castelijns JA, et al. Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:675-83.
- 6 van Walderveen MAA, Kamphorst W, Scheltens PH, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1282-8.
- 7 Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
- 8 Truyen L, van Waesberghe JHTM, van Walderveen MAA, et al. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996;47:1469-76.
- 9 Kermode AG, Thompson AJ, Tofts P, et al. Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other signs of new lesions in multiple sclerosis: pathogenetic and clinical implications. *Brain* 1990;113:1477-89.
- 10 Barkhof F, Scheltens P, Frequin STMF, et al. Relapsing remitting multiple sclerosis: sequential enhanced MR imaging vs clinical findings in determining disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:1041-7.
- 11 Silver N, Good CD, MacManus DG, et al. Sensitivity of contrast enhanced MRI in multiple sclerosis. Effect of gadolinium dose, magnetization transfer contrast and delayed imaging. *Brain* 1997;120:1149-61.
- 12 van Waesberghe JHTM, Castelijns JA, Roser W, et al. Single-dose gadolinium with magnetization transfer versus triple-dose gadolinium in the MR detection of multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1279-85.

- 13 Thompson AJ, Kermode AG, MacManus DG, et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991;29:53–62.
- 14 Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Computer-assisted quantitation of enhancing lesions in multiple sclerosis: correlation with clinical classification. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:705–10.
- 15 Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Isolated U-fiber involvement in MS. Preliminary observations. *Neurology* 1998;50:1301–6.
- 16 Filippi M, Paty DW, Kappos L, et al. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology* 1995;45:255–60.
- 17 Thorpe JW, Halpin SF, MacManus DG, et al. A comparison between fast and conventional spin-echo in detection of multiple sclerosis lesions. *Neuroradiology* 1994;36:388–92.
- 18 Yousry TA, Filippi M, Becker C, et al. Comparison of MR pulse sequences in the detection of multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:959–63.
- 19 Bastianello S, Bozzao A, Paolillo A, et al. 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;18:699–704.
- 20 Rovaris M, Gawne-Cain ML, Wang L, et al. A comparison of conventional and fast spin-echo sequences for the measurement of lesion load in multiple sclerosis using a semi-automated contour technique. *Neuroradiology* 1997;39:161–5.
- 21 Bastianello S, Bozzao A, Paolillo A, et al. 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;18:699–704.
- 22 Filippi M, Yousry T, Baratti C, et al. Quantitative assessment of MRI lesion load in multiple sclerosis: a comparison of conventional spin-echo with fast fluid-attenuated inversion recovery. *Brain* 1996;119:1349–55.
- 23 Miller DH, Kesselring J, Thompson AJ, et al. *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis*. Cambridge: Cambridge University Press; 1997.
- 24 Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, et al. Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. *Brain* 1996;119:709–14.
- 25 Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Medicine* 1965;122:552–68.
- 26 Kappos L, Radü EW. Magnetische Resonanztomographie bei Multipler Sklerose: Eine Bestandsaufnahme. *Klin Neuroradiol* 1991;2:110–26.
- 27 Fazekas F. Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals: their incidental and functional correlates. *Eur Neurol* 1989;29:164–8.
- 28 Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059–69.
- 29 O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DPE, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS: a 10-year follow-up. *Brain* 1998;121:495–503.
- 30 Kappos L, Moeri D, Radü 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. *Lancet* 1999;353:964–9.
- 31 Hittmair K, Mallek R, Prayer D, et al. Spinal cord lesions in patients with multiple sclerosis: comparison of MR pulse sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1555–65.
- 32 Lycklama à Nijeholt GJ, Barkhof F, Scheltens P, et al. MR of the spinal cord in multiple sclerosis: relation to clinical subtype and disability. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1041–8.
- 33 Gass A, Filippi M, Rodegher ME, et al. Characteristics of chronic MS lesions in the cerebrum, brainstem, spinal cord and optic nerve on T1-weighted MRI. *Neurology* 1998;50:548–50.
- 34 Lycklama à Nijeholt GJ, van Walderveen MAA, Castelijns JA, et al. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlations between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998;121:687–97.
- 35 Lycklama à Nijeholt GJ, Castelijns JA, Weerts J, et al. Sagittal MR of multiple sclerosis in the spinal cord: fast versus conventional spin-echo imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:355–60.
- 36 Dousset V, Gayou A, Brochet B, Caille JM. Early structural changes in acute MS lesions assessed by serial magnetization transfer studies. *Neurology* 1998;51:1150–5.
- 37 Silver N, Lai HM, Symms MR, et al. Serial magnetization transfer imaging to characterize the early evolution of new MS lesions. *Neurology* 1998;51:758–64.
- 38 Filippi M, Rocca MA, Rizzo G, et al. Magnetization transfer ratios in multiple sclerosis lesions enhancing after different doses of gadolinium. *Neurology* 1998;50:1289–93.
- 39 Filippi M, Rocca MA, Martino G, et al. Magnetization transfer changes in the normal appearing white matter precede the appearance of enhancing lesions in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43:809–14.
- 40 Hiehle JF, Grossman RI, Ramer KN, et al. Magnetization transfer effects in MR-detected multiple sclerosis lesions: comparison with gadolinium-enhanced spin echo images and non-enhanced T1-weighted images. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:69–77.
- 41 van Buchem MA, McGowan JC, Kolson DL, et al. Quantitative volumetric magnetisation transfer analysis in multiple sclerosis: estimation of macroscopic and microscopic disease burden. *Magn Reson Med* 1996;36:632–6.
- 42 Filippi M, Iannucci G, Tortorella C, et al. Comparison of MS clinical phenotypes using conventional and magnetization transfer MRI. *Neurology* 1999;52:588–94.
- 43 van Buchem MA, Grossman M, Armstrong C, et al. Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in MS. *Neurology* 1998;50:1609–17.
- 44 Hiehle JF, Lenkinski RE, Grossman RI, et al. Correlation of spectroscopy and magnetization transfer imaging in the evaluation of demyelinating lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 1994;32:285–93.
- 45 Davie CA, Barker GJ, Thompson AJ, et al. ¹H magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:736–42.

- 46 Grossman RI, Lenkinski RE, Ramer KN, et al. MR proton spectroscopy in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:1535-43.
- 47 Arnold DL, Matthews PM, Francis GS, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for metabolic characterization of demyelinating plaques. *Ann Neurol* 1992;31:235-41.
- 48 Narayana PA, Doyle TJ, Lai D, et al. Serial proton magnetic resonance spectroscopic imaging, contrast-enhanced magnetic resonance imaging, and quantitative lesion volumetry in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43:56-71.
- 49 Roser W, Hagberg G, Mader I, et al. Proton MRS of gadolinium-enhancing MS plaques and metabolic changes in normal appearing white matter. *Magn Reson Med* 1995;33:811-7.
- 50 Fu L, Matthews PM, De Stephano N, et al. Imaging axonal damage of normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:103-13.
- 51 Davie CA, Barker GJ, Webb S, et al. Persistent functional deficit in multiple sclerosis and autosomal dominant cerebellar ataxia is associated with axonal loss. *Brain* 1995;118:1583-92.
- 52 Losseff NA, Webb SL, O'Riordan JI, et al. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis: a new reproducible and sensitive method with potential to monitor disease progression. *Brain* 1996;119:701-8.
- 53 Stevenson VL, Leary SM, Losseff N, et al. Spinal cord atrophy and disability in MS. A longitudinal study. *Neurology* 1998;51:234-8.
- 54 Losseff NA, Wang L, Lai HM, et al. Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis. A serial MRI study. *Brain* 1996;119:2009-19.
- 55 Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53:139-48.
- 56 Barkhof F, Elton M, Lindeboom J, et al. Functional correlates of callosal atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. A preliminary MRI study. *J Neurol* 1998;245:153-8.
- 57 Berry I, Ranjeva J-P, Duthil P, et al. Ultrafast magnetic resonance imaging of the brain and spine. In: Debatin JF, McKinnon GC. *Ultrafast MRI. Techniques and applications*. Berlin: Springer; 1998. p. 53-97.
- 58 Clanet M, Berry I, Boulanouar K. Functional imaging in multiple sclerosis. *The International MS Journal* 1997;4:27-32.
- 59 Rombouts SARB, Lazeron RHC, Scheltens P, et al. Visual activation patterns in patients with optic neuritis: an fMRI pilot study. *Neurology* 1998;50:1896-9.
- 60 Horsfield M, Larsson HBW, Jones DK, Gass A. Diffusion magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(S):80-4.
- 61 Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, et al. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1999;52:1626-32.
- 62 Horsfield MA, Lai D, Webb S, et al. Apparent diffusion coefficients in benign and secondary progressive multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1996;36:393-400.
- 63 Francis DA, Compston DAS, Barchelor JR, McDonald WI. A reassessment of the risk of developing multiple sclerosis in patients with optic neuritis after extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:758-65.
- 64 Gass A, Barker GJ, MacManus D, et al. High resolution magnetic resonance imaging of the anterior visual pathway in patients with optic neuropathies using fast spin echo phased array local coils. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:562-9.
- 65 Davies MB, Williams R, Haq N, et al. MRI of the optic nerve and postchiasmal visual pathways and visual evoked potentials in secondary progressive multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1998;40:765-70.
- 66 Miller DH, Albert PS, Barkhof F, et al. Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:6-16.
- 67 Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Strategies for optimizing MRI techniques aimed at monitoring disease activity in multiple sclerosis treatment trials. *J Neurol* 1997;244:76-84.
- 68 Paty DW, Li DKB, et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:662-7.
- 69 Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon ss-1a for relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43:79-87.
- 70 Li DKB, Paty DW, et al. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999;46:197-206.
- 71 European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-7.
- 72 Comi G, Filippi M, and the Copaxone MRI Study Group. The effect of glatiramer acetate (Copaxone®) on disease activity as measured by cerebral MRI in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study extended by open-label treatment. *Neurology* 1999;52(S2):289.
- 73 Guttmann CR, Ahn SS, Hsu L, et al. The evolution of multiple sclerosis lesions on serial MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1481-91.
- 74 Gerig G, Welti D, Guttman C, et al. Exploring the discrimination power of the time domain for segmentation and characterisation of lesions in serial MR data. In: Wells W, Colchester A, Delp S. *Medical Image Computing and Computer-assisted Intervention*. MICCAI 1998. p. 469-80.
- 75 Lee MA, Smith S, Palace J, Matthews PM. Defining multiple sclerosis disease activity using MRI T2-weighted difference imaging. *Brain* 1998;121:2095-102.
- 76 Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study of comparison with clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988;38:180-5.
- 77 Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822-5.
- 78 Barkhof F, Filippi M, Horsfield MA, et al. Towards specific magnetic resonance imaging criteria in the early diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45(S4):398.