

Aus der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

# Effizienz der T2-SPACE-Fusion/Subtraktion zur Identifizierung neu aufgetretener zerebraler Läsionen bei Patienten mit Multipler Sklerose

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
an der  
Medizinischen Fakultät Mainz  
der  
Johannes-Gutenberg-Universität

vorgelegt von  
Mario Alberto Abello Mercado

aus  
Barranquilla, Kolumbien

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 12.07.2022

Meinen Eltern gewidmet

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>9</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Multiple Sklerose .....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Epidemiologie .....</b>	<b>10</b>
<b>1.3 Pathogenese .....</b>	<b>11</b>
<b>1.4 Risikofaktoren .....</b>	<b>12</b>
<b>1.5 Verlaufsformen .....</b>	<b>12</b>
<b>1.6 Therapie.....</b>	<b>13</b>
1.6.1 Therapie des akuten MS-Schubes .....	13
1.6.2 Therapie des schubförmig-progredienten Verlaufs .....	14
<b>1.7 Diagnostische Verfahren .....</b>	<b>14</b>
1.7.1 Liquordiagnostik und Elektrophysiologie .....	15
<b>1.8 Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT) .....</b>	<b>17</b>
1.8.1 Technik und Sequenzen in der kernspintomographischen Bildgebung der MS	23
1.8.2 McDonald Kriterien für die kernspintomographische Beurteilung der MS	24
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>27</b>
<b>2.1 Bildverarbeitung .....</b>	<b>27</b>
<b>2.2 Hardware und allgemeine Software .....</b>	<b>31</b>

2.3	Zielsetzung der Arbeit .....	31
2.4	Patientenkollektiv .....	32
2.5	Untersuchungsprotokoll.....	32
2.6	Datenerfassung .....	33
2.7	Statistik.....	34
3	Ergebnisse .....	35
3.1	Sensitivität/Spezifität .....	35
3.2	Befundungszeit .....	37
3.3	Befundunsicherheit.....	39
4	Diskussion .....	41
4.1	Limitationen und kritische Betrachtung der Arbeit.....	48
4.2	Anwendungen im klinischen Alltag und Ausblick.....	49
5	Zusammenfassung .....	51
6	Abstract .....	53
7	Literaturverzeichnis.....	55
8	Anhang der Datenerfassung .....	61
9	Danksagung.....	73
10	Lebenslauf .....	74

## Abkürzungsverzeichnis

ADC	apparent diffusion coefficient
CIS	Klinisch-isoliertes Syndrom
CT	Computertomographie
DIS	dissemination in space
DIT	dissemination in time
DWI	Diffusionswichtung
EBV	Epstein-Barr Virus
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
Gd	Gadolinium
KM	Kontrastmittel
LP	Liquorpunktion
MAG	Myelin-assoziierten Glykoprotein
MBP	Myelin-Protein
MEP	motorisch evozierte Potenziale
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NSD	Nephrogene systemische Nephropathie
NSF	Nephrogene systemische Fibrose

PLP	Proteolipoprotein
PPMS	primär chronisch progrediente Multiple Sklerose
RPMS	Schubförmig progrediente Multiple Sklerose
RRMS	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose
SEP	somatosensibel evozierte Potenziale
SNR	Signal to noise ratio
SPACE	Sampling Perfection with Application optimized Contrasts using different flip angle Evolution
SPMS	sekundär progrediente Multiple Sklerose
TR	Time to repeat
TSE	Turbo spin echo
VAS	Visuelle Analoge Skala
VEP	visuell evozierte Potenziale
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung zur Pathophysiologie der Multiplen Sklerose

Abbildung 2: Beispiel eines Reiber-Schemas

Abbildung 3: Darstellung eines Wasserstoffatoms und des „Spins“ bzw. Drehimpulses

Abbildung 4: Darstellung des magnetischen Moments des Wasserstoffatoms

Abbildung 5: Schematische Darstellung der 90-Grad Auslenkung des Summenvektors durch Einstrahlen des Hochfrequenzimpulses (HF-Impuls)

Abbildung 6: Schematische Darstellung der T1-Relaxation

Abbildung 7: Schematische Darstellung der T2-Relaxation

Abbildung 8: Schematische Darstellung der heutzutage handelsüblichen, zugelassenen MR-Kontrastmittel

Abbildung 9: Exemplarische Darstellung multipler MS-Läsionen in der Magnetresonanztomographie (FLAIR links, T1 postKM rechts)

Abbildung 10: Arbeitsablaufdiagramm der Fusion/Subtraktion im Überblick

Abbildung 11: Abbildung 10: Sagittale Darstellung zweier T2-SPACE Datensätze

Abbildung 12: Übereinanderlegen der T2-SPACE Datensätze

Abbildung 13: Endergebnis der Fusion/Subtraktion

Abbildung 14: Zusammenfassendes Säulendiagramm der richtig erzielten Befunde der Probanden

Abbildung 15: Boxplot des Zeitaufwandes bei der Befundung zwischen dem Anfänger und dem erfahrenen Arzt

Abbildung 16: Boxplot zum Vergleich der Konfidenz während der Befundung zwischen dem Anfänger und dem erfahrenen Arzt

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht der McDonald Kriterien

Tabelle 2: Ergebnisse der Befundung unter direktem Vergleich der T2-SPACE Sequenzen

Tabelle 3: Ergebnisse der Befundung unter Einsatz der Fusion/Subtraktion

Tabelle 4: Einfluss der Fusion/Subtraktion auf die Befundungsgeschwindigkeit bei MS-Verlaufskontrollen

Tabelle 5: Einfluss der Fusion/Subtraktion auf die Befundungssicherheit bei MS-Verlaufskontrollen

# 1 Einleitung

## 1.1 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) oder Encephalitis disseminata, bereits im 19. Jahrhundert von dem französischen Neurologen Jean-Martin Charcot beschrieben, ist die häufigste chronische entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, oft aufgrund der verschiedenen Verlaufsformen die „Krankheit mit den tausend Gesichtern“ genannt (Wildemann 2016).

Kennzeichnend für diese Erkrankung sind multiple, gliöse Herde, welche durch Demyelinisierung der Nervenfasern und axonale Schädigung geprägt sind und sich klinisch als Defizite in allen neurologischen Funktionssystemen äußern können (Wildemann 2016). Für deren Ursache gibt es bislang keine einheitliche Erklärung, und die MS ist nach wie vor nicht heilbar. Die verschiedenen Verlaufsformen gehen mit der Akkumulation alltagseinschränkender Behinderungen einher, welche durch regelmäßige und ausführliche neurologische Untersuchungen und mithilfe der EDSS (Expanded Disability Status Scale) gut quantifiziert werden können (Kurtzke 1983).

Heutzutage lässt sich diese Erkrankung gut therapieren, und mit modernen Medikamenten lassen sich die möglichen Behinderungen hinauszögern. Zudem tragen die symptomatischen Therapiemaßnahmen zur deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und der Lebenserwartung bei (Faiss 2011).

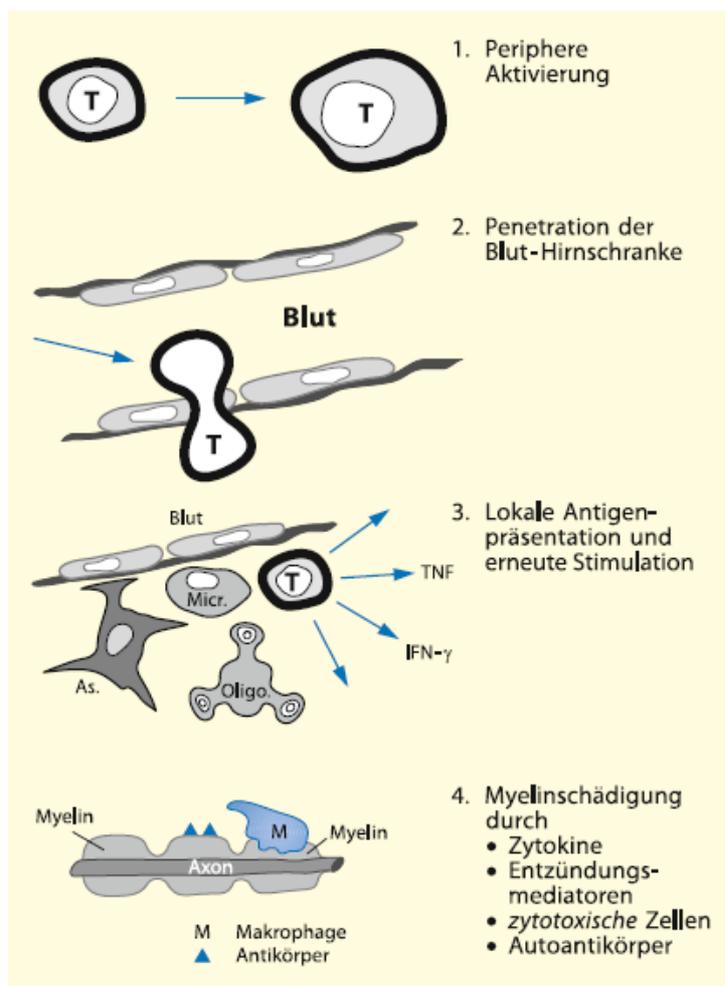
## 1.2 Epidemiologie

Allein in Europa beträgt die Inzidenz der MS 3-7 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr mit der Prävalenz von 30-60/ pro 100.000 Einwohner (Wildemann 2016). Es ist aber aufgrund steigender Lebenserwartung und allmählich früherer Diagnosestellung mit einem Anstieg der Prävalenz in der Gesellschaft zu rechnen (Faiss 2011), welche wiederum wirtschaftliche Folgen mit sich zieht.

Frauen sind zwei bis drei Mal so häufig von der schubweisen Verlaufsform betroffen wie Männer, aber gleich häufig an der chronisch progredienten MS. Das Prädilektionsalter der Erkrankung liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Faiss 2011). Die Häufigkeit der Neuerkrankungen sinkt nach dem 45. Lebensjahr stetig ab (Wildemann 2016).

### 1.3 Pathogenese

Die Pathogenese der MS ist bis dato noch nicht endgültig geklärt (Ghasemi, Razavi et al. 2017). Eine T-Zell vermittelte, autoimmune Reaktion im Prozess der Krankheitsentstehung ist von großer Bedeutung, welche beispielsweise von einem banalen Virusinfekt (beispielsweise durch das Epstein-Barr Virus (EBV) oder das Herpes Virus Typ 6) in der Peripherie des Körpers ausgelöst wird (Ghasemi, Razavi et al. 2017). Die T-Zellen begeben sich dann nach Andocken an Endothelzellrezeptoren ins Hirngewebe und werden „fälschlicherweise“ erneut aktiviert (Abb. 1), unter anderem von dem Myelin-Protein (MBP), dem Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG), dem Myelin-assoziierten Glykoprotein (MAG) und dem Proteolipoprotein (PLP). Dies führt letztlich zur Markscheidenschädigung, welche für die MS charakteristisch ist (Ghasemi, Razavi et al. 2017).



**Abbildung 1: Darstellung zur Pathophysiologie der Multiplen Sklerose**

**Quelle:** *Neurologie, W. Hacke, 2016, 562, Abb. 23.1 (Wildemann 2016).*

## 1.4 Risikofaktoren

Ursächlich für den beschriebenen Pathomechanismus, sind Risikofaktoren, die zum einen genetisch und zum anderen geographisch bedingt sein können (Faiss 2011).

Die genetischen Risikofaktoren beschreiben die angeborene Prädisposition zur Entstehung der Erkrankung, die mehreren Genen zugrunde liegt. Dies wurde durch epidemiologische Beobachtungen und Familienstudien belegt. Beispielsweise beträgt die Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen ca. 25%, bei dizygoten ca. 3% (Wildemann 2016). Die Erkrankungsrate ist z.T. ethnisch bedingt, und variiert stark in verschiedenen Volksgruppen, zum Beispiel amerikanische Indianer und Afroamerikaner im Vergleich zu den Kaukasiern der gleichen Region. Erkrankungsfälle unter Eskimos und ungarische Roma sind nicht bekannt (Faiss 2011).

Bei der Erkrankungshäufigkeit zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle mit in den mittleren Breitengraden zunehmender Häufigkeit und rückläufiger, fast fehlender Häufigkeit in der Äquatorebene. Weiter in den südlichen Breitengraden ist das Vorkommen der Erkrankung gering (Wildemann 2016). Interessanterweise tragen Einwanderer vor der Pubertät das Erkrankungsrisiko ihres neuen Heimatlandes, hingegen Einwanderer nach der Pubertät bringen das Erkrankungsrisiko ihres Geburtslandes mit. Diese geographische Verteilung, welche mit der Lebensweise oder den Ernährungsbedingungen sowie der Exposition bestimmter Infektionen zusammenhängt, lässt sich bis heute nicht vollständig erklären (Wildemann 2016).

## 1.5 Verlaufsformen

Je nach Verlauf und Schwere der Symptome wird die MS in verschiedenen Verlaufsformen eingeteilt.

- Schubförmig remittierende MS (RRMS): Hierbei handelt es sich um einen Erkrankungsverlauf mit klar voneinander abgrenzbaren Schüben und vollständiger bzw. nahezu vollständiger Remission (Lublin, Reingold et al. 2014), der bei 80-85% der MS-Patienten zu Beginn zu beobachten ist. (Linn 2011).
- Sekundär progrediente MS (SPMS): Hierbei besteht eine allmähliche Progredienz der Beschwerden auch ohne zusätzliche Schübe (Lublin, Reingold et al. 2014).

- Primär chronisch progrediente MS (PPMS): Bei dieser Form nehmen die Beschwerden von Anfang an der Erkrankung stetig zu (Lublin, Reingold et al. 2014).
- Klinisch-isoliertes-Syndrom (CIS): In vielen Fällen verläuft die erste Manifestation der Erkrankung als CIS. Meist lässt sich die Diagnose noch nicht feststellen, da die Kriterien der zeitlichen und örtlichen Dissemination noch nicht erfüllt sind (Lublin, Reingold et al. 2014).

## **1.6 Therapie**

Die Therapie der MS kann man prinzipiell in zwei Gruppen einteilen. Zum einen gilt es, in der floriden Phase der Erkrankung („Schub“) die akuten Symptome zu mildern und gleichzeitig hieraus entstehende Folgeschäden zu vermeiden.

Ein Schub ist definiert als das Auftreten neuer oder die Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener neurologischer Ausfälle, wie beispielsweise motorische Defizite, Hirnnervenausfälle, zerebelläre und Hirnstamm-Syndrome, welche vom Patienten angegeben werden oder sich bei der neurologischen Untersuchung objektivieren lassen. Diese müssen mindestens 24 Stunden bestehen und mehr als 30 Tage nach dem letzten Schub vorkommen (Wildemann 2016).

Eine Besonderheit stellt das sogenannte Uhthoff-Phänomen dar. Es wurde bereits 1890 beschrieben und umfasst das Auftreten neurologischer Ausfälle bei Erhöhung der Körpertemperatur (Opara, Broła et al. 2016), welches allerdings nicht mit einem Schub verwechselt werden darf.

Des Weiteren darf die Ätiologie der Erkrankung nicht außer Acht gelassen werden. In den letzten Jahrzehnten haben die Therapiemöglichkeiten zum Eingreifen in der pathogenetischen Kette der Erkrankung mittels immunmodulatorischer Medikamente deutlich zugenommen (Faiss 2011).

### **1.6.1 Therapie des akuten MS-Schubes**

Zur Behandlung während einer floriden Phase ist nach wie vor eine hochdosierte Kortison-Stoßtherapie (je 1000-2000 mg Methylprednisolon über 3 bis 5 Tage) das Mittel der Wahl. Beispielsweise wird im Falle der Neuritis nervi optici, oft ein Frühsymptom der MS, die für die Beschwerden zugrundeliegende Störung der Blut-

Hirn-Schranke temporär beseitigt und somit eine Verkürzung des Schubes und eine schnelle Rückbildung der Symptome erzielt (Beck 1992).

Bei einem schweren Schub kann gegebenenfalls bei persistierenden Beschwerden beziehungsweise ungenügender Besserung innerhalb von zwei Wochen die Kortison-Stoßtherapie wiederholt werden. Ergibt diese nicht eine quantitative Besserung der Symptome, sollte eine Immunadsorption oder Plasmapherese als Eskalationsstufe erwogen werden (Wildemann 2016).

### **1.6.2 Therapie des schubförmig-progredienten Verlaufs**

Heutzutage gibt es eine ganze Reihe an Medikamenten, welche überwiegend in der Peripherie ihre Auswirkung entfalten, beispielsweise durch Dämpfung der T-/B-Zell-vermittelten Immunantworten, Hemmung der Migration der Immunzellen in das Zentralnervensystem (ZNS), sowie durch Einfluss am Lymphknoten und der einhergehenden Beeinträchtigung der Immunzellzirkulation. Ob eine immunmodulatorische Therapie zum Einsatz kommt, wird abhängig von der Häufigkeit und der Schwere der Schübe sowie der im Verlauf residualen Behinderung entschieden (Pittock, Weinshenker et al. 2006). Dies muss in einer vernünftigen Nutzen-Risiko-Relation zueinander stehen (Goodin 2008) (Weiner 2009), da die Prophylaxe mit durchschnittlich 1000-2000 Euro pro Patienten pro Monat teuer ist (Wildemann 2016).

Dabei gilt es, die klinische und radiologische Aktivität der Erkrankung sowie den irreversiblen Fortschritt mit den hieraus entstehenden Behinderungen einzudämmen. Zum Einsatz der verschiedenen Medikamente wird zwischen dem Schweregrad der Krankheitsaktivität unterschieden und teilt sich auf in mild/moderat sowie aktiv/hochaktiv.

Beim milden/moderaten Verlauf werden Interferon- $\beta$ 1a/ $\beta$ 1b, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Teriflunomid und Azathioprin eingesetzt. Hingegen stehen beim aktiven/hochaktiven Verlauf beispielsweise Fingolimod, Natalizumab und Alemtuzumab zur Auswahl.

## **1.7 Diagnostische Verfahren**

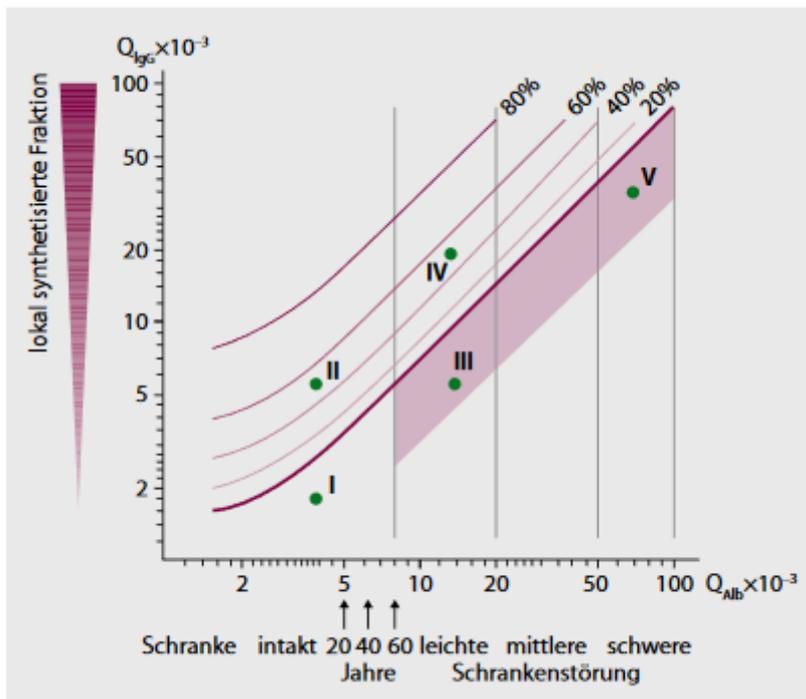
Die Diagnose der MS besteht aus einer Zusammenschau der Anamnese und der apparativen Diagnostik. Mittels Anamnese und einer ausführlichen körperlichen Untersuchung kann der erfahrene Kliniker neurologische Ausfälle, die auf eine

zentralnervöse Störung beruhen, sowie Hinweise auf eine zeitliche und örtliche Dissemination bei Ausschluss anderer Differentialdiagnosen feststellen (V. 2020).

### **1.7.1 Liquordiagnostik und Elektrophysiologie**

Die Untersuchung des Liquors spielt nach wie vor eine zentrale Rolle in der Diagnostik der MS. Diese umfasst die Zytologie, sowie Albumin-, IgG-IgA-Bestimmungen nach dem Reiber-Schema (Abb.2), den Nachweis oligoklonaler IgG-Banden und die Antikörper-Synthese neurotroper Viren (V. 2020). Typischerweise zeigt sich in der Liquorpunktion (LP) eine geringfügig erhöhte Liquor-Zellzahl (10-20 Zellen pro  $\mu\text{l}$ ), und die Analyse des Gesamteiweißes im Liquor kann ebenfalls eine leichte Erhöhung zeigen (0,6-0,8 g/l). Insbesondere sollte auf den IgG-Anteil und dessen Produktion geachtet werden. Eine lokale Produktion kann bei einer entsprechenden neurologischen Symptomatik sehr auf das Vorliegen einer MS deuten (Wildemann 2016). Eine Aussage über eine intrathekale Produktion ist nur durch eine parallele Untersuchung von Liquor und Blut möglich, da die größten Proteinfractionen im Liquor aus dem Blut kommen (Petereit 2007).

Die erhöhte IgG-Produktion in Form eines oligoklonalen Banden-Musters erhöht die Aussagekraft der Liquordiagnostik mit einer Sensitivität von 96-98% bei MS-Erkrankten (Wildemann 2016).



**Abbildung 2: Beispiel eines Reiber-Schemas**

**Quelle:** Aktuelle Liquordiagnostik bei erregerebedingten Krankheiten, Süssmuth; S.D., 2013, 532, Abb. 2 (Sussmuth, Brettschneider et al. 2013).

Mittels SEP, MEP und VEP können als weitere Stützpfiler der MS Diagnostik, subklinische Läsionen nachgewiesen werden. Als klassisches Beispiel dienen Patienten, die sich während der Anamnese über Sehstörungen beschweren. Solche können in den VEP bestätigt werden (Wildemann 2016).

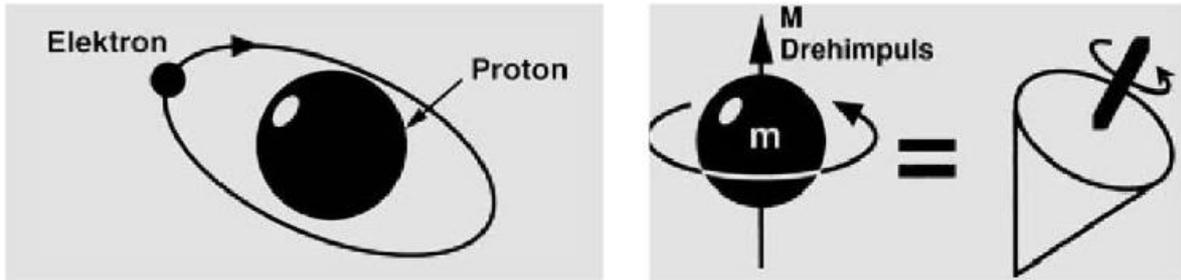
## 1.8 Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

Der Kernspinresonanzeffekt wurde erstmal im Jahr 1948 durch die amerikanischen Physiker Felix Bloch und Edward Mills Purcell entdeckt und beschrieben. Erst 25 Jahre nach dieser Entdeckung ist es dem Chemiker Paul Lauterbur gelungen, die Anwendung dieser Technik im medizinischen Alltag zu ermöglichen. Dank dieses Beitrags wurde er zusammen mit Sir Peter Mansfield mit dem Nobelpreis ausgezeichnet (Weishaupt 2014).

Seit ihrer Einführung in der Medizin Ende des letzten Jahrhunderts hat die Magnetresonanztomographie (MRT) zunehmend an Relevanz gewonnen. Heutzutage ist sie in der Diagnostik vieler Krankheitsbilder unerlässlich und nach wie vor Gegenstand ständiger Weiterentwicklung.

Im Gegensatz zum konventionellen Röntgen und zur Computertomographie werden Weichteilgewebe bei der MRT in exzellenter Detail- und Kontrastauflösung ohne jegliche Strahlenexposition dargestellt (Biederer 2005). Aufgrund dessen ist sie für eine Vielzahl von radiologischen Fragenstellungen bei multiplen Organsystemen zum Mittel der Wahl geworden. Nach dem heutigen Wissensstand haben die erzeugten Magnetfelder im Rahmen der Bildakquisition keinen bleibenden Einfluss auf das Gewebe und somit keine messbare pathologische Nebenwirkung (Weishaupt 2014).

Anders als bei der Röntgentechnik beruht das physikalische Prinzip der MRT nicht auf der Schwächung der Bremsstrahlung, sondern auf den elektromagnetischen Effekten rotierender Wasserstoffkerne des Wassers und in organischen Verbindungen des menschlichen Körpers (Biederer 2005). Eine quantenphysikalische Eigenschaft von Atomkernen mit einer ungeraden Anzahl an Neutronen bzw. Protonen wie zum Beispiel bei Wasserstoff, der nur ein Proton im Kern besitzt (Abb. 3), wird als „Spin“ bezeichnet. Dies bedeutet, dass diese positiv geladenen Kerne sich kreiselförmig um die eigene Achse drehen (Biederer 2005) (Abb. 3). Physikalisch gesehen repräsentiert eine Ladung einen elektrischen Strom, der ein elektromagnetisches Feld induziert (Abb. 4). Diese Eigenschaft macht man sich für die MRT-Bildgebung zunutze, in dem man mit Hilfe eines starken Magnetfeldes die Wasserstoffkerne eines Körpers entlang einer Feldlinie ausrichtet (Längsmagnetisierung).

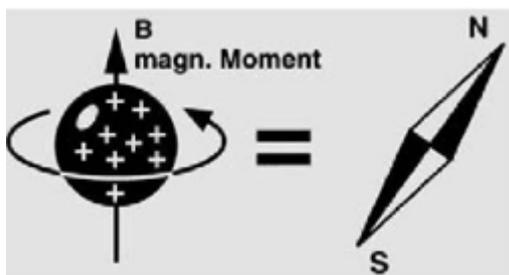


**Abbildung 3: Darstellung eines Wasserstoffatoms und des „Spins“ bzw. Drehimpulses**

**Quelle:** *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, Weishaupt DK, V.; Marineck, B., 2014, 3, Abb. 1.1 und Abb. 1.2a, (Weishaupt 2014).

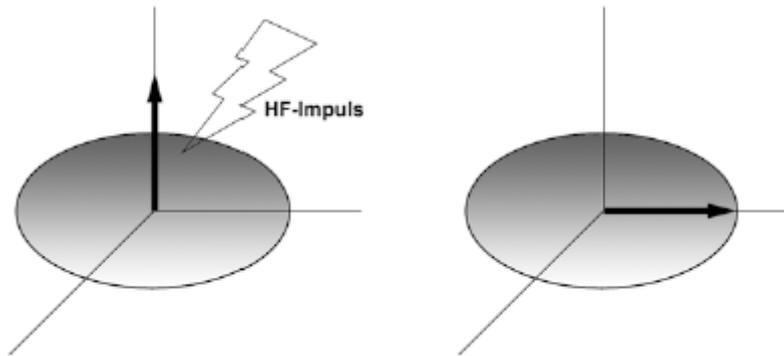
Als weiteres wird die Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit (Präzession) der Wasserstoffkerne von der Stärke des Magnetfeldes genutzt. Die Präzession wird durch den Kerntyp und die Stärke des Magnetfeldes bestimmt (Abb.3).

Setzt man die Wasserstoffprotonen über eine Antenne kurzzeitig einem elektromagnetischen Impuls aus, nehmen diese Energie auf, sodass einige von ihnen entsprechend der Magnetfeldrichtung ausgelenkt werden (Abb. 5). Nach Abschalten der Antenne geben die Wasserstoffprotonen ihre „überschüssige“ Energie wieder ab und richten sich erneut nach der Längsmagnetisierung aus (T1-Relaxationszeit) (Abb. 6). Die abgegebene Energie bzw. das abgegebene Signal ermöglicht Rückschlüsse auf die Protonendichte des untersuchten Gewebes (Biederer 2005), die in verschiedenen Grautönen des resultierenden Bildes dargestellt wird.



**Abbildung 4: Darstellung des magnetischen Moments des Wasserstoffatoms**

**Quelle:** *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, Weishaupt DK, V.; Marineck, B., 2014, 3, Abb. 1.2b, (Weishaupt 2014).



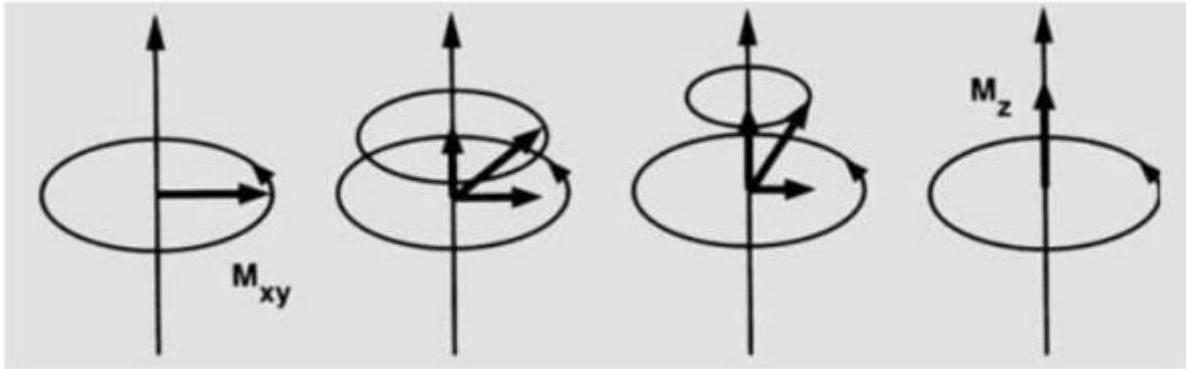
**Abbildung 5: Schematische Darstellung der 90-Grad Auslenkung des Summenvektors durch Einstrahlen des Hochfrequenzimpulses (HF-Impuls)**

*Hierdurch wird die gesamte Längsmagnetisierung umgeklappt und ist nun in einer anderen Ebene nun als Transversalmagnetisierung vorhanden.*

**Quelle:** *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildung, Weishaupt DK, V.; Marineck, B., 2014, 4, Abb. 1.5c-d, (Weishaupt 2014).*

Das Signal bzw. der Signalzerfall der Protonen in einer Flüssigkeit ist im Vergleich zum Signalzerfall der in chemischen Verbindungen enthaltenen Protonen langsamer, da die Protonen in Flüssigkeit länger und freier schwingen können. Der Unterschied in dieser Zerfallsgeschwindigkeit wird durch eine Funktion mit der Zeitkonstante T2 beschrieben (T2-Relaxationszeit) (Biederer 2005) (Abb. 7). In dieser Wichtung sind Wasser und Flüssigkeit hell, Organe mit lockerem Gewebe in mittleren Grautönen, Sehne mit dichtem Gewebe in dunkleren Grautönen, schließlich Knochen und Luft in schwarz dargestellt.

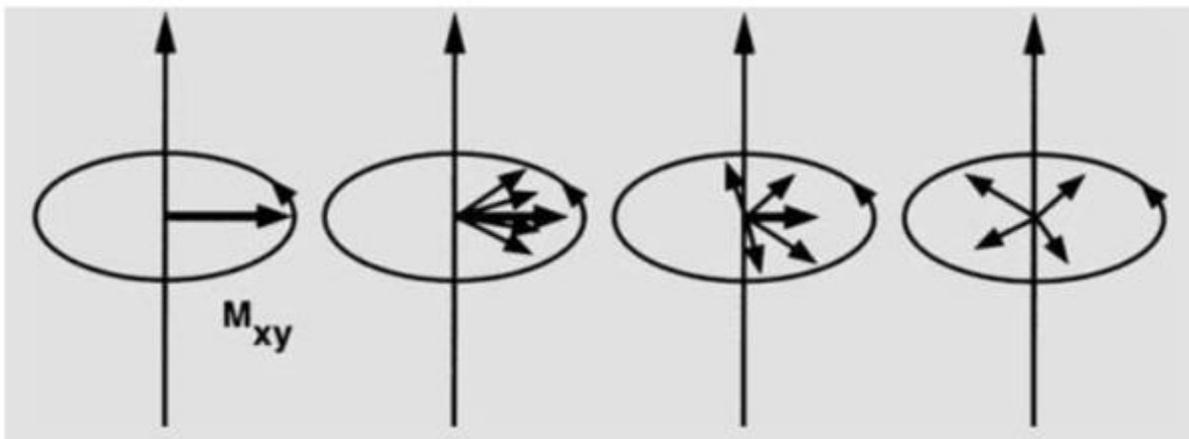
Setzt man die Protonen nach einer kurzen Zeit einem weiteren elektromagnetischen Signal aus, wird man feststellen, dass manche Protonen (im Gewebe) sich bereits erneut entlang der Längsausrichtung ausgerichtet haben, während andere Protonen (im Wasser oder in Gewebsflüssigkeit), bei denen der Effekt länger angehalten hat, nicht für die Bildgebung zur Verfügung stehen. Die Funktion mit der Konstante T1 stellt den Wiederaufbau der Ausrichtung zur Längsmagnetisierung dar (Biederer 2005) (Abb. 6). Anders als bei der T2-Wichtung bedeutet eine kurze T1 Relaxationszeit eine helle Darstellung in der T1-Wichtung. In diesem Fall ist Wasser, aufgrund von freien, schwingenden Protonen in der T1 Wichtung schwarz.



**Abbildung 6: Schematische Darstellung der T1-Relaxation**

Der in die Transversalmagnetisierung gebrachte Summenvektor kippt unter Abgabe eines Signals in die z-Richtung zurück.

**Quelle:** *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, Weishaupt DK, V.; Marineck, B., 2014, 9, Abb. 2.1, (Weishaupt 2014).



**Abbildung 7: Schematische Darstellung der T2-Relaxation**

Die Spins dephasieren und es kommt zum Verschwinden des Summenvektors in der xy-Ebene. Hierbei kommt es nicht zu Abgabe von Energie an die Umgebung

**Quelle:** *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, Weishaupt DK, V.; Marineck, B., 2014, 9, Abb. 2.3, (Weishaupt 2014).

Der nächste Schritt, um den Schnittbild zu ermöglichen, ist die räumliche Zuordnung der Protonen innerhalb des untersuchten Volumens, welcher mithilfe eines zweiten Spulensystems erreicht wird, da der hierdurch zusätzliche, entstandene Gradient zu einer Überlagerung des homogenen Magnetfeldes führt, und die räumliche Zuordnung

des Resonanzsignals, aufgrund der Abhängigkeit der Resonanzfrequenz von der Magnetfeldstärke, erleichtert.

Zuletzt werden während der sogenannte Phasenkodierung die Protonen innerhalb eines Volumens mittels eines elektromagnetischen Signals zeilenweise angeregt, um das Eintreffen des erzeugten Signals zeilenweise zu verzögern (Biederer 2005).

So lassen sich die empfangenen Signale während einer Messung anhand ihrer Resonanzfrequenz und ihres zeitlichen Eintreffens innerhalb des untersuchten Volumens exakt lokalisieren.

Die Bildqualität der MRT ist von der Signalstärke, dem Gradienten und der Kantenlänge der zugeordneten Raumelemente (Voxel) abhängig. Sie kann von einer höheren Feldstärke und der Genauigkeit des angebrachten Spulensystems verbessert werden (Biederer 2005).

Aufgrund ihrer Technik ist die MRT im Vergleich zu anderen Modalitäten der Radiologie besonders anfällig für Artefakte, vor allem durch Bewegung oder Unruhe des Patienten während der Bildakquisition. Dies erfordert eine besonders gute Mitarbeit des Patienten (Biederer 2005).

Insbesondere bei der Abbildung von Organen, die durch die Atmung und Bewegung des Zwerchfells während der Bildakquisition verschoben werden, ist eine aktive Kooperation des Patienten durch Atemkommandos zwingend notwendig. In diesem Fall ist die CT-Modalität überlegen, da sie gegenüber solchen Störungen kaum anfällig ist und eine gute Bildqualität mit stabiler Reproduzierbarkeit liefert (Weishaupt 2014).

Ebenfalls von Nachteil ist die im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren lange Untersuchungszeit sowie der hieraus entstehende, wirtschaftliche Druck. Als Konsequenz hiervon versucht man immer schnellere Sequenzen zur Diagnostik einzuführen, welche allerdings aufgrund mangelnder Bildqualität und Nervenstimulation bei zu schnellem Schalten starker Feldgradienten an die physiologischen Grenzen geraten (Weishaupt 2014).

Darüber hinaus sind die festen Kontraindikationen bei der MR-Bildgebung zu beachten. wie zum Beispiel Patienten mit Herzschrittmacher. Inzwischen können solche in Abhängigkeit vom Modell des Schrittmachers und des MR-Systems doch untersucht werden und Standard MR-Untersuchungen sind unbedenklich (Russo, Costa et al. 2017).

Eine Gefahr stellen ferromagnetische Gegenstände und andere Fremdkörper dar, die in Nähe des MR-Systems zu gefährlichen Geschossen werden können („Missile-Effekt“) (Weishaupt 2014).

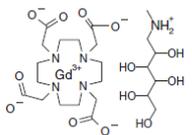
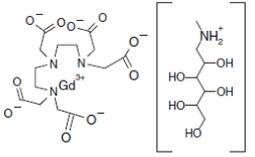
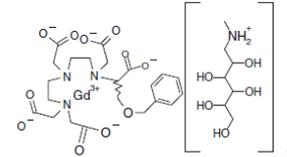
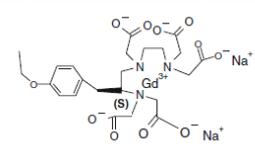
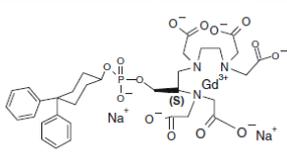
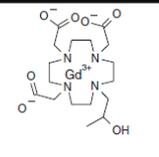
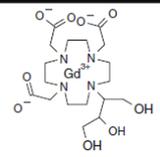
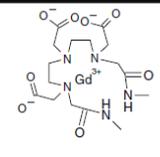
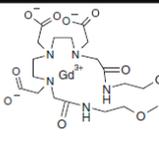
Aufgrund der Enge des MR-Scanners können klaustrophobisch veranlagte Patienten nur bedingt untersucht werden (Weishaupt 2014).

Der bereits hohe Weichteilkontrast der MRT kann ferner mit dem Einsatz von Kontrastmitteln (KM) noch verstärkt werden. Hier macht man sich die Vergrößerung der Signalintensitätsdifferenz zweier Gewebe durch das KM zunutze. Das am kommerziellsten eingesetzte KM besteht aus Gadoliniumchelaten (Abb. 8), welche üblicherweise intravenös (i.v.) verabreicht werden. Sie bewirken, vereinfacht formuliert, eine Hyperintensität des Gewebes in bestimmten Sequenzen (meist in der T1-Wichtung) (Weishaupt 2014).

Das MR-KM verursacht - anders als das CT-KM - deutlich weniger Nebenwirkungen und Komplikationen. Zu den leichten Nebenwirkungen oder sogenannte „pseudoallergische Reaktionen“ zählen Übelkeit und Erbrechen, Haut- und Schleimhautirritationen sowie Kopfschmerzen (bei ca. 2% der Patienten) (Weishaupt 2014).

Zu Beginn der MRT-Ära glaubte man, die eingesetzten Gadoliniumchelate hätten gar keine schädlichen Wirkungen. Das nephrotoxische Potenzial des KMs wurde 2006 kontrovers diskutiert, insbesondere die sogenannte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF), initial als Nephrogene Systemische Nephropathie (NFD) bezeichnet, da man lediglich von einer Affektion der Haut ausgegangen ist (Thomsen 2006). Die NSF wurde bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz bzw. akutem Nierenversagen im Jahr 1997 in Kalifornien erstmalig beschrieben (Thomsen 2006) als pathologische Vermehrung des Bindegewebes in der Haut, Muskulatur und weiteren Organen. Die ersten Anzeichen der NSF können bereits nach wenigen Stunden auftreten, sind jedoch noch bis 3 Monaten nach der Kontrastmittelapplikation möglich (Thomsen 2006). Initial kommt es zu einer Schwellung der distalen Extremitäten, welche sich über Wochen nach proximal ausbreiten kann. Zusätzlich kann die Verhärtung der Haut sehr schmerzhaft sein und letztlich zu starken Behinderungen in der Mobilität der Patienten führen (Thomsen 2006). Eine Diagnose kann über eine Hautbiopsie gesichert werden. Der Pathomechanismus ist bis dato noch unklar.

Der Einsatz des KMs sollte daher individuell mit einer Risiko-Nutzen-Abwägung im Sinne des Patienten überprüft werden (Perez 2009).

	Macrocyclic	Open chain	
ionic	 Gd-DOTA, Dotarem®	 Gd-DTPA, Magnevist®	 BOPTA, MultiHance®
		 Gd-EOB-DTPA, Primovist®	 MS325, Vasovist®
Non ionic	 Gd-HP-DO3A, ProHance®	 Gd-BT-DO3A, Gadovist®	 Gd-DTPA-BMA, Omniscan®
			 Gd-DTPA-BMEA, OptiMARK®

**Abbildung 8: Schematische Darstellung der heutzutage handelsüblichen, zugelassenen MR-Kontrastmittel**

**Quelle:** Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review, Port, M., 2008, (Port, Idee et al. 2008).

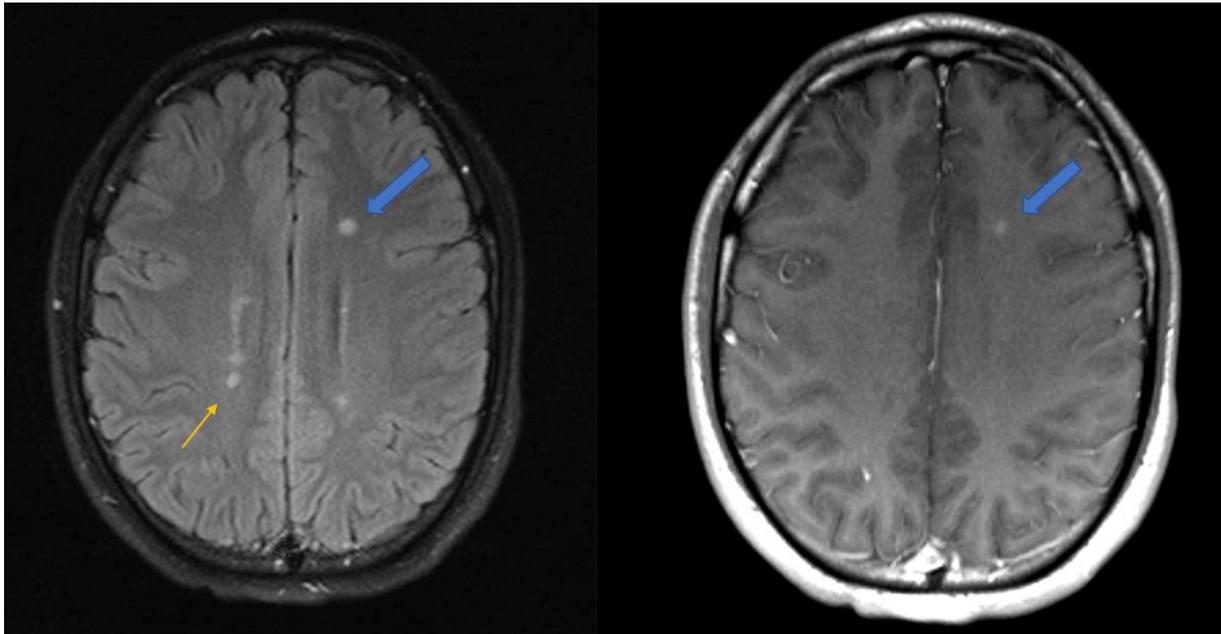
### 1.8.1 Technik und Sequenzen in der kernspintomographischen Bildgebung der MS

Die Magnetresonanztomographie ist im Rahmen der MS-Diagnostik unerlässlich. Diese ist sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose als auch in Kontrolluntersuchungen zur Krankheitsaktivität von zentraler Bedeutung, da die klinische Untersuchung oft nicht die tatsächliche Aktivität der Krankheit widerspiegelt.

Aktuell ist die Empfehlung zur Bildgebung des Schädels bei klinischem Verdacht auf MS wie folgt:

- Fluid attenuated inversion recovery-Bildgebung (FLAIR), axial und sagittal oder 3D isotrop.
- T2-Bildgebung, axial oder 3D isotrop.
- zudem T1-Bildgebung vor und nach Kontrastmittelapplikation.

Schichtdicke maximal 3 mm; *in-plane* Auflösung maximal 1x 1 mm (V. 2020).



**Abbildung 9: Exemplarische Darstellung multipler MS-Läsionen in der Magnetresonanztomographie (FLAIR links, T1 postKM rechts)**

*Zur Veranschaulichung multipler MS-Läsionen: es lassen sich sowohl hyperintense Läsionen (gelber Pfeil) als auch eine Läsion frontal links in der FLAIR mit homogener KM-Aufnahme in der T1 postKM (blauer Pfeil) als Ausdruck einer Bluthirnschrankenstörung darstellen.*

Entsprechend dem Protokoll unserer Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie werden bei den Verlaufskontrollen folgende Sequenzen akquiriert:

- T2-FLAIR axial.
- ep2d Diffusionssequenzen mit ADC-Map.
- T1 transversal.
- T2 SPACE Dark fluid sagittal isotrop.
- ggf. Kontrastmittelapplikation und im Anschluss T2 TSE axial und T1 sagittal isotrop.

### **1.8.2 McDonald Kriterien für die kernspintomographische Beurteilung der MS**

In der Diagnose der MS werden unter anderem die McDonald Kriterien zur Diagnosestellung eingesetzt (Wildemann 2016) (Tabelle 1). Ziel dieser Kriterien ist eine frühe und schnelle Diagnose der MS, um die Option einer im Laufe der Jahre zunehmend notwendiger werdenden Immuntherapie und somit eine verbesserte Sekundärprävention zu gewährleisten (Aktas, Wattjes et al. 2018). Die MS kann anhand der örtlichen und zeitlichen Dissemination definiert werden. Theoretisch kann

der Nachweis der Dissemination rein klinisch erfolgen. Nichtsdestotrotz wurde diese von der apparativen Diagnostik ersetzt, und seit 2001 konzentrieren sich die Diagnosekriterien auf die MRT-Diagnostik.

Die örtliche Dissemination (DIS) ist gegeben, wenn mindestens zwei Läsionen in der T2-Wichtung an mindestens zwei MS-typischen Lokalisationen, nämlich periventrikulär, kortikal oder juxtakortikal, infratentoriell und spinal, nachweisbar sind. Eine Läsion im Nervus opticus wird nicht berücksichtigt. Die zeitliche Dissemination (DIT) wird erfüllt, wenn mindestens eine Läsion mit Schrankenstörung (Abb. 9) neben weiteren, nicht kontrastmittelaufnehmenden, MS-typischen Herden nachweisbar ist. In diesem Fall werden ebenfalls Läsionen im Nervus opticus für die Diagnosesicherung ausgeschlossen (Aktas, Wattjes et al. 2018).

In der letzten Revision aus dem Jahr 2017 gewinnt zudem die Liquordiagnostik bei der schubförmigen Verlaufsform (Aktas, Wattjes et al. 2018) an Bedeutung. Weitere Neuerungen beinhalten die Berücksichtigung kortikaler Läsionen, die Gleichstellung symptomatischer und asymptomatischer MRT-Läsionen sowie die Berücksichtigung typischer Befunde des Liquors für das Kriterium der zeitlichen Dissemination. Dies bedeutet, dass die Diagnose einer MS bereits mit dem ersten Schub und der Detektion oligoklonaler Banden sowie dem Nachweis MS-typischer, örtlicher Läsionsverteilung im MRT diagnostiziert werden kann (Aktas, Wattjes et al. 2018).

Klinisches Bild	Läsionen	Zusätzliches Kriterium zur Diagnose einer MS
Schubförmige MS (RRMS)		
≥ 2 klinische Schübe	≥2	-
≥ 2 klinische Schübe	1	-
≥ 2 klinische Schübe	1	Räumliche Dissemination: Entweder ein klinisch nachgewiesener Schub einer zweiten, räumlich getrennten klinisch nachgewiesenen Läsion <b>oder</b> ein Nachweis der räumlichen Dissemination im MRT
1 klinischer Schub	≥2	Zeitliche Dissemination: Entweder ein weiterer klinisch nachgewiesener Schub <b>oder ein</b> Nachweis der zeitlichen Dissemination im MRT <b>oder Präsenz von</b> oligoklonalen Banden im Liquor, die im Serum nicht vorhanden sind
1 klinischer Schub	1	Räumliche UND zeitliche Dissemination vorhanden
Primär progrediente MS (PPMS)		
≥ 1 Jahr klinische Progression ohne Schübe		Zutreffen von mindestens zwei der drei Punkte: Mindestens eine T2-Läsion periventrikulär, kortikal/juxtakortikal oder infratentoriell; mindestens ≥2 T2-Läsionen im spinalen MRT Nachweis von OKB IgG-Banden im Liquor

**Tabelle 1: Übersicht der McDonald Kriterien zur MRT-Diagnose der MS.**  
Entnommen aus [www.msregister.de](http://www.msregister.de) (Version vom 20.06.2018) nach (Thompson, Banwell et al. 2018).

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Bildverarbeitung

Der Standard zur Beurteilung von MRT-Datensätzen ist die Sichtung aller akquirierten Sequenzen, bei der MS insbesondere der FLAIR-Sequenz und im Falle einer Kontrastmittelapplikation der T1-gewichteten Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe. Durch den Vergleich mit den Voraufnahmen kann der Verlauf nachvollzogen werden und neue Läsionen detektiert bzw. ausgeschlossen werden.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde die Methode der Fusion/Subtraktion untersucht (Abb.10), um zeiteffizient neue Läsionen bei MS zu detektieren bzw. ausschließen zu können.

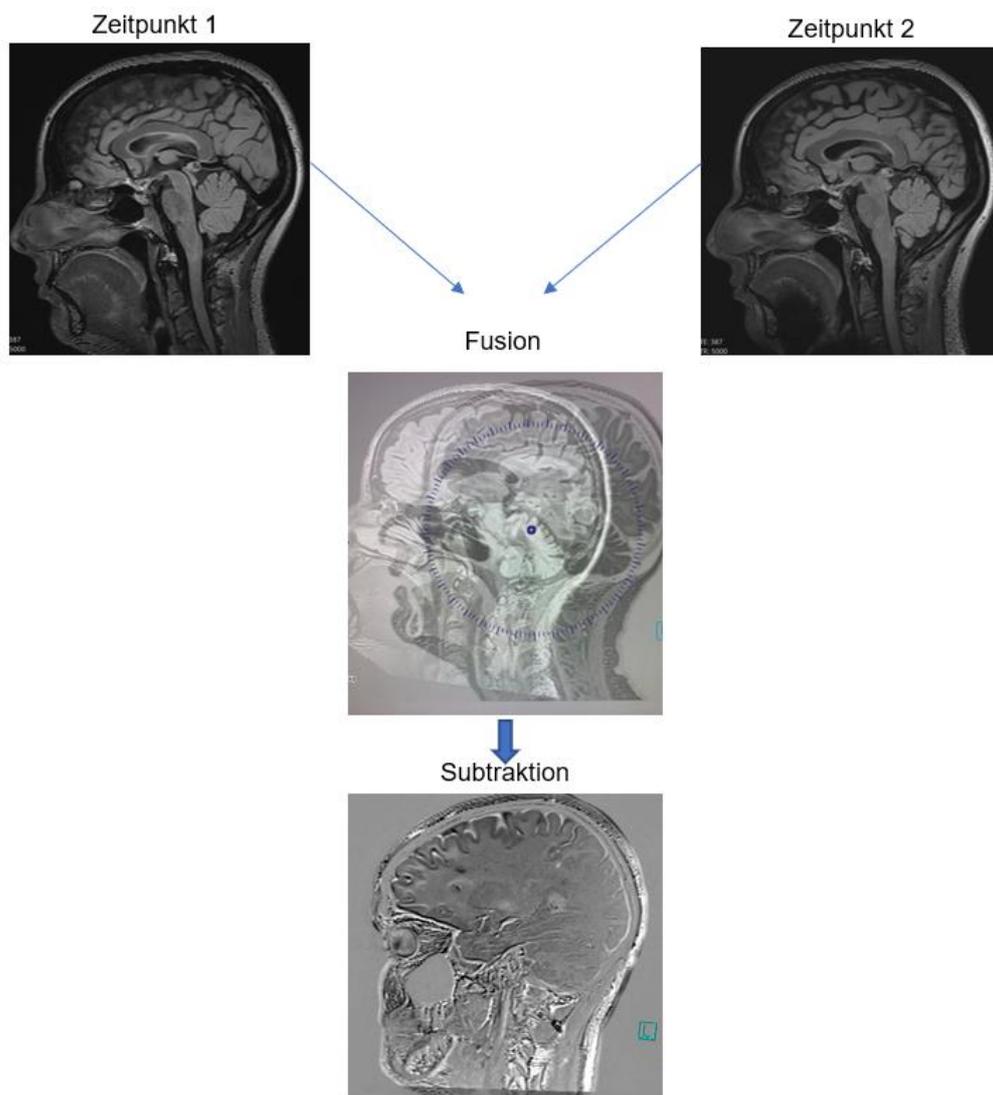
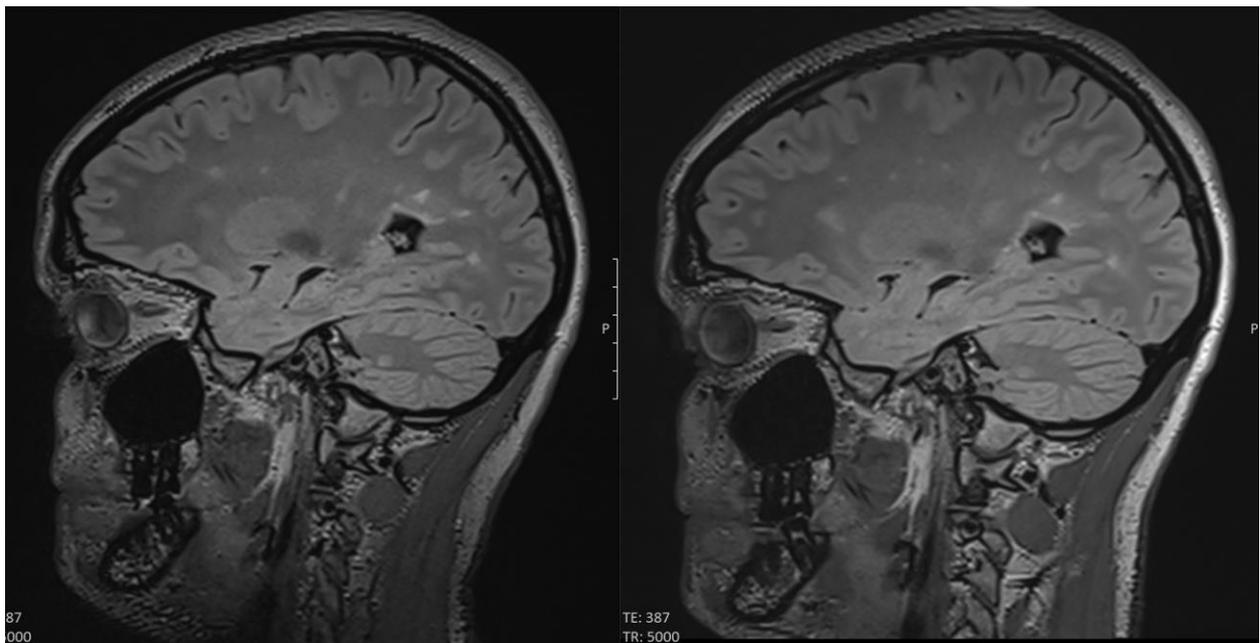


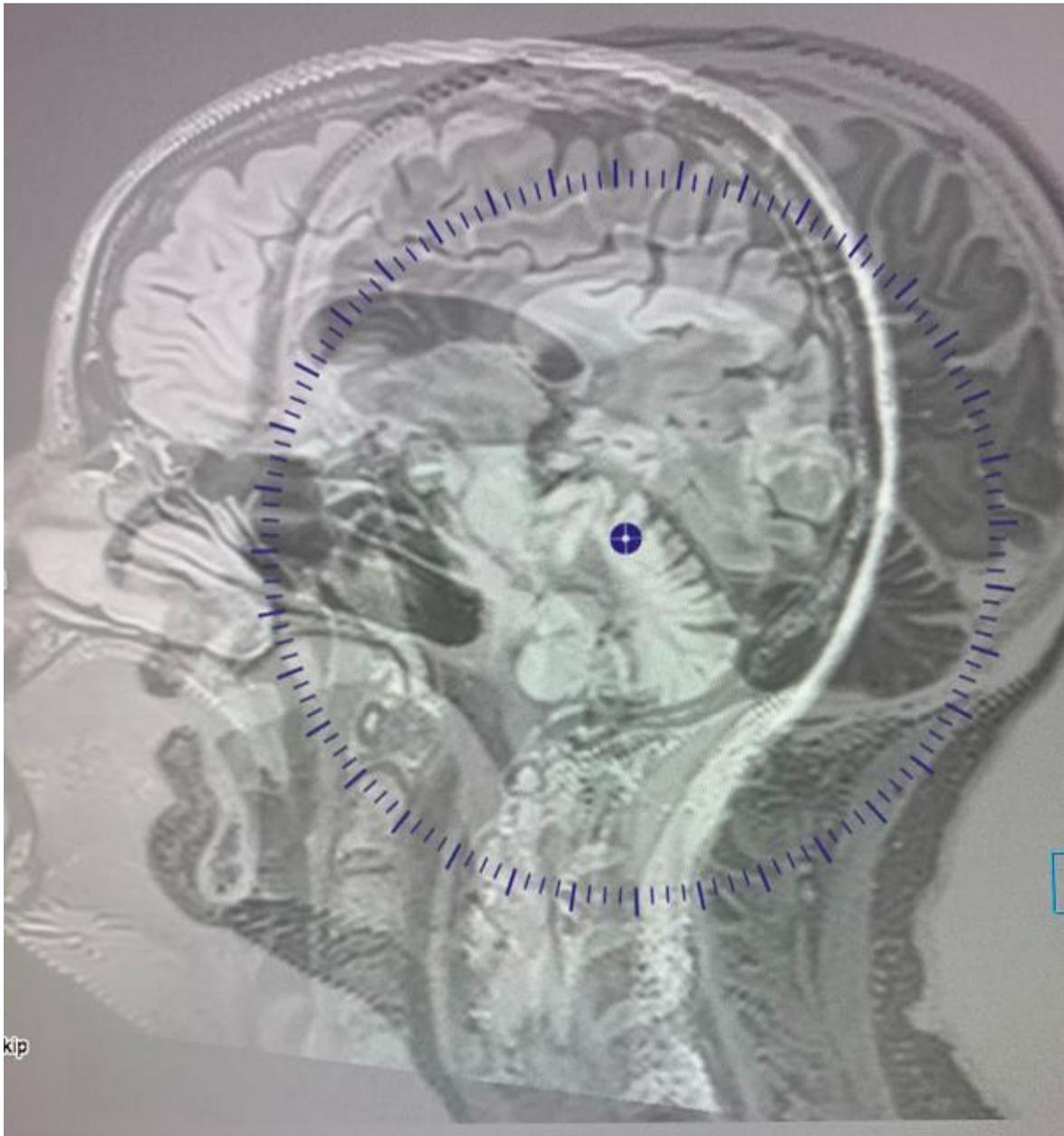
Abbildung 10: Arbeitsablaufdiagramm der Fusion/Subtraktion im Überblick

Mittels einer für die klinischen Routine zugelassenen Software (Syngo.via Siemens Healthineers) wurden zwei zu unterschiedlichen Zeitpunkten angefertigte MR-Datensätze des gleichen Gehirns übereinandergelegt (fusioniert) (Abb.11 und 12) und anschließend subtrahiert. Hierdurch wurden hyperintense Läsionen dunkel dargestellt und lediglich neue, nicht erfolgreich subtrahierbare Läsionen erschienen hyperintens (Abb.13). Dieser Prozess benötigt pro Fall maximal 2-3 Minuten und konnte somit im Alltag integriert werden.



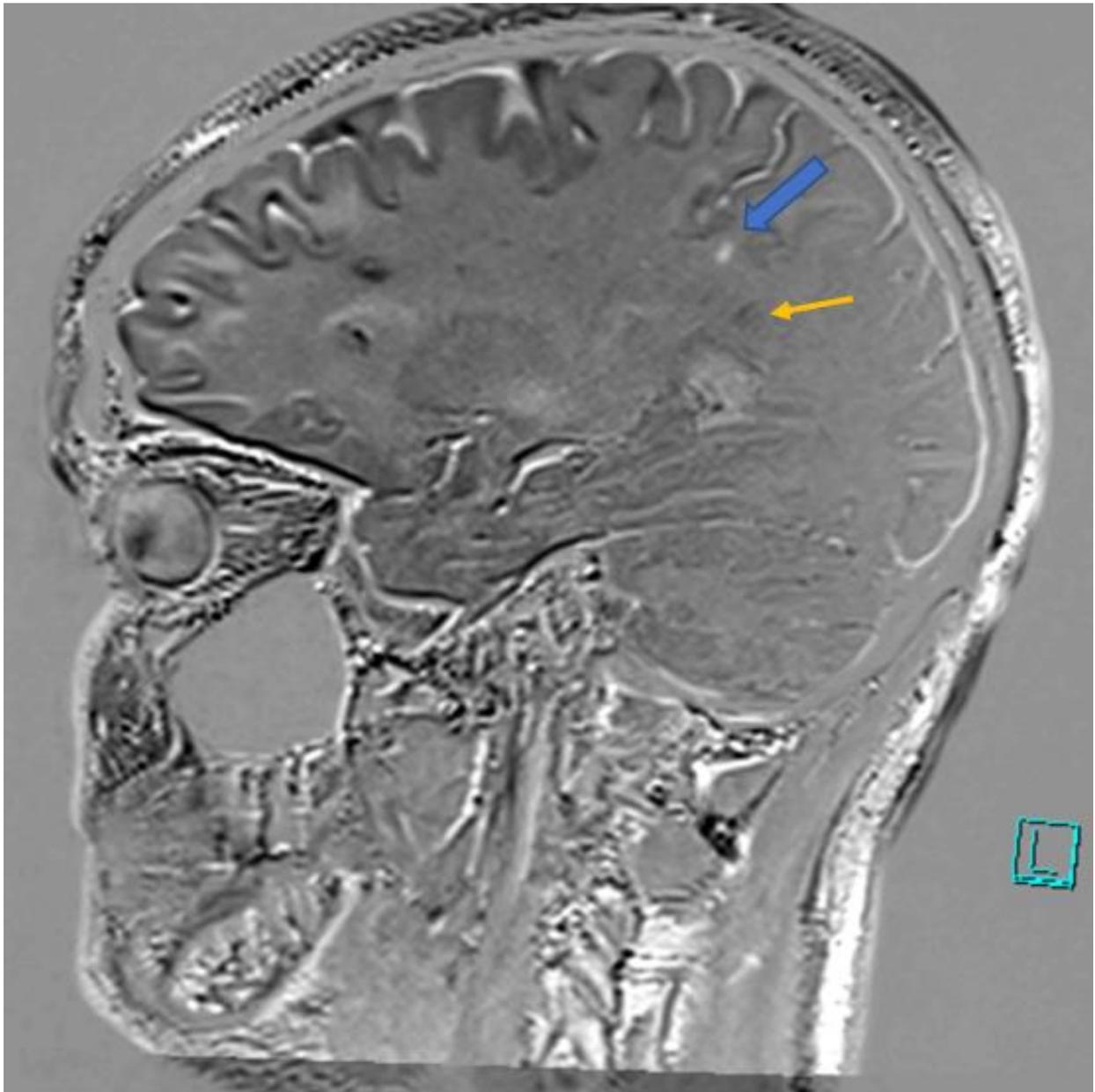
**Abbildung 11: Sagittale Darstellung zweier T2-SPACE Datensätze**

*Zur Bearbeitung der T2-SPACE Datensätze wurden sie zunächst nebeneinandergelegt und synchronisiert.*



**Abbildung 12: Übereinanderlegen der T2-SPACE Datensätze**

*Im nächsten Schritt wurden die Datensätze übereinandergelegt, die ältere Sequenz wird invertiert, sodass die neuen Läsionen der aktuellen Sequenz hyperintens erscheinen.*



**Abbildung 13: Endergebnis der Fusion/Subtraktion**

*Entstehung eines Fusion/Subtraktion-Bildes, bei dem nach Verarbeitung neue Läsionen weiß erscheinen (blauer Pfeil). Hingegen erscheinen ältere Läsionen dunkel (gelber Pfeil).*

Anschließend erfolgt die Beurteilung der eingeschlossenen Fälle durch zwei Radiologen bzw. Neuroradiologen (im 1. und im 5. Ausbildungsjahr), jeweils mit und ohne Hilfe der Fusion/Subtraktion. Der Zeitaufwand für die Beurteilung neuer MS-typischer Läsionen wird hierbei erfasst, zusammen mit weiteren Kriterien zur Auswertung, wie zum Beispiel die Verbesserung des Konfidenzniveaus des jeweiligen Befunders.

Eine Beurteilung neuauftretender Läsionen wird theoretisch deutlich erleichtert, da nur die neuen Läsionen hyperintens erscheinen und nicht jede Läsion mit der Voruntersuchung abgeglichen werden muss.

Ziel dieser Doktorarbeit war es, anhand der Einführung einer standardmäßigen T2-SPACE Fusion/Subtraktion eine signifikante Verbesserung der MS-Diagnostik im klinischen Alltag zu erreichen. Dazu wurden MRT-Datensätze von MS-Patienten aus den letzten zwei Jahren retrospektiv, hinsichtlich Zeitaufwandes, diagnostischer Sicherheit und Korrektheit ausgewertet.

## **2.2 Hardware und allgemeine Software**

Als Hardware kamen handelsübliche Desktop-Rechner mit Six-Core *Intel*-bzw. Intel Xeon-Prozessoren zum Einsatz mit dem Betriebssystem Windows, die von der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Mainz zur Verfügung gestellt wurden.

Die Fusion/Subtraktion der jeweiligen T2-SPACE-Sequenzen wurden mit der Software Syngo.via VB 10 direkt an der Konsole des MR-Magnetom Sola erstellt.

## **2.3 Zielsetzung der Arbeit**

Hauptaugenmerk dieser Doktorarbeit war die Klärung folgender Fragen:

- Ist die Beurteilung der MR-Bildgebung bei der Identifizierung neuer MS Läsionen mittels einer T2-SPACE Fusion/Subtraktion als zusätzliches Tool im klinischen Alltag zeitsparender als die konventionelle Methode?

- Inwieweit verbessert sich die Konfidenz/Sicherheit der Befundung bei den unerfahrenen Ärzten mithilfe der Fusion/Subtraktion im Vergleich zu den erfahrenen Ärzten?
- Wie verhält sich die Sensitivität bzw. Spezifität der zwei Befundungsmodalitäten bei Anwendung auf den einzelnen Probanden?

## **2.4 Patientenkollektiv**

Im Rahmen der retrospektiv angelegten Studie wurden insgesamt 73 anonymisierte Patientendatensätze eingeschlossen. Diese Datensätze wurden bei Verlaufskontrollen bei Patienten mit bekannter Multipler Sklerose in der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie akquiriert und retrospektiv zur Auswertung anonymisiert. Hiervon wurden 8 Datensätze für die Auswertung ausgeschlossen, da eine Fusion/Subtraktion aus technischen Gründen nicht möglich war.

Alle Datensätze wurden aus den Jahren 2019-2021 mit der dazu gehörigen Voruntersuchung ausgewählt, welche wiederum zwischen 6 Monaten bis 2 Jahren vor der aktuellen Untersuchung stattgefunden hat. Die Voruntersuchungen wurden aus dem Bildarchiv unserer Klinik entnommen.

Das Alter des Patientenkollektivs betrug zwischen 17 und 73 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 41 Jahren, wobei die Daten von 22 Patienten und 59 Patientinnen ausgewertet wurden.

## **2.5 Untersuchungsprotokoll**

Die Datensätze wurden auf einem Magnetom Sola (1,5T; Siemens AG, München, Deutschland), Magnetom Skyra (3T; Siemens AG, München, Deutschland) und Magnetom Trio (3T; Siemens AG, München, Deutschland) akquiriert.

Alle MRT-Aufnahmen stammten aus der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie der Johannes-Gutenberg-Universitätsmedizin Mainz. Die ausgewählten anonymisierten Datensätze sind im Zuge des klinischen Alltages als Verlaufskontrolle bei Patienten mit bekannter MS entstanden.

Die Bilder wurden archiviert und standen mit Hilfe des radiologischen Auswertungsprogrammes SECTRA zur diagnostischen Auswertung zur Verfügung.

Das verwendete MRT-Protokoll beinhaltet folgende Sequenzen:

- T2-FLAIR transversal
- ep2d Diffusionssequenzen mit ADC-Map
- T1 transversal
- T2-SPACE dark fluid sagittal isotrop
- ggf. Kontrastmittelapplikation (Gadovist/Gadobutrol) und im Anschluss T2-TSE axial und T1 sagittal isotrop

## 2.6 Datenerfassung

Die Erfassung der Daten erfolgte tabellarisch mit Hilfe von Excel (Microsoft). Alle Datensätze wurden mit Untersuchungsdatum erfasst.

Die pseudonymisierten Datensätze wurden zuerst von einem unerfahrenen Assistenzarzt (ca. 1 Jahr Berufserfahrung) und im Anschluss von einem erfahrenen Arzt (5 Jahre Berufserfahrung) der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Mainz befundet.

Bei der ersten Befundung wurden lediglich die *T2-SPACE dark fluid* Sequenzen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten angefertigten Untersuchungen herangezogen um die Anzahl der hyperintensiven Läsionen (bei der MS typischerweise juxtakortikal/kortikal bzw. hahnenkammartig) entlang des Corpus callosum zu benennen. Hierbei wurden die Zeit in Sekunden, die Konfidenz/Sicherheit bezüglich der Erkennung neuer Läsionen mittels der visuellen analogen Skala (0-10) sowie die Beurteilung der Bildqualität miterfasst.

Der unerfahrene Arzt wurde im Vorfeld zu Übungszwecken mit MRT-Beispielen trainiert und instruiert, was bei der Bildgebung im Falle von MS zu beachten ist. Dazu wurden Beispiele vom klinischen Alltag mit dem Kollegen durchgesprochen und insbesondere die in der Studie verwendeten Sequenzen diskutiert.

Nach ca. vier Wochen wurde eine zweite Befundung durchgeführt, wobei anstelle des Vergleiches der üblichen T2-SPACE-Sequenzen nur noch die fusioniert/subtrahierten Bilder beurteilt wurden. In Analogie zum ersten Mal wurden die Zeit (in Sekunden), die Konfidenz/Sicherheit hinsichtlich der Erkennung neuer Läsionen mittels der visuellen analogen Skala (VAS) von 0-10, sowie die Beurteilung der Bildqualität mitberücksichtigt; die Reihenfolge der anonymisierten Fälle wurde randomisiert, um eine Antworttendenz aufgrund der Rekapitulation der Reihenfolge zu vermeiden.

Die benötigte Zeit für die Bildbetrachtung wurde vom Befunder selbst mithilfe einer Stoppuhr erfasst. Während dessen wurde die Tabelle mit den Daten ausgefüllt. Hierbei wurde die Eingabe der Daten mit Zahlen vereinfacht (0= keine neuen MS-Läsionen, 1= neue MS-Läsionen vorhanden, hierzu siehe Anhang). Die Befundung hat im CT-Befundungsraum der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie stattgefunden.

Die Validierung der Ergebnisse mit den endgültigen Befunden der jeweiligen Untersuchung wurde als Goldstandard betrachtet.

## **2.7 Statistik**

Die statistischen Berechnungen dieser Arbeit und die daraus resultierenden Ergebnisse wurden mithilfe der SPSS Software Version 23 (IBM, SPSS Inc., New York, USA) durchgeführt.

Zunächst wurde zur Prüfung auf eine Normalverteilung den Shapiro-Wilk-Test angewendet.

Daraufhin wurde der Kruskal-Wallis-Test für metrische Variablen (Zeit) und ordinalskalierte Variablen (Befundunsicherheit) verwendet, um hierbei Unterschiede in den Medianen und Mittelwerten vom Anfänger und Erfahrenen auf Signifikanz zu prüfen.

Der nichtparametrische McNemar-Test wurde zum Vergleich zwei verbundener Stichproben verwendet, wie es innerhalb der jeweiligen Gruppe (unerfahrener Arzt und erfahrener Arzt) mit den validierten Befunden (ordinalskalierte Variable) der Fall ist.

Um den Unterschied zwischen beiden Gruppen zu ermitteln, wurde eine Kreuztabelle mit dem Phi/Cramer-V-Test verwendet und auf Signifikanz geprüft, da es sich hierbei um eine nominalskalierte Variable handelt.

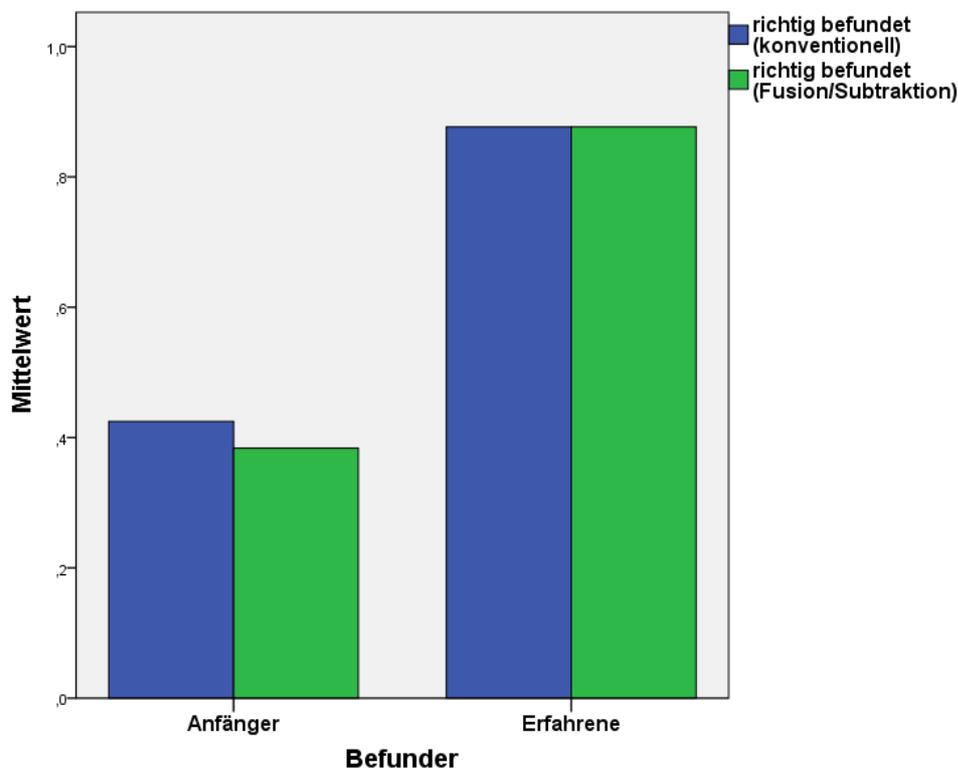
Der Wilcoxon-Signed-Rank-Test diente zum Vergleich der Befundungszeiträume in den Versuchen 1 und 2 (metrische, nicht-normalverteilte Variablen), und es wurde die Signifikanz innerhalb der jeweiligen Gruppe (z.B. Anfänger) ermittelt.

### 3 Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war die Bearbeitung der Frage, inwieweit sich die Identifizierung neuer MS-Läsionen mithilfe der zusätzlichen Erstellung einer Fusion/Subtraktion-Sequenz verbessert (Tabelle 2 und 3) und ob daraus eine effiziente Zeitersparnis (Tabelle 4) und ein verbessertes Konfidenzlevel (Tabelle 5) unabhängig vom Befunder resultiert.

Nach Anwendung des Shapiro-Wilk-Test resultierte keine Normalverteilung (NV) aller verwendeten Variablen. Nur in vereinzelt Fällen konnte eine Normalverteilung nachgewiesen werden.

#### 3.1 Sensitivität/Spezifität



Konventionell:

- Befunder 1/2: Sensitivität=0,72/0,81
- Befunder 1/2 Spezifität=0,32/0,91

Fusion/Subtraktion:

- Befunder 1/2: Sensitivität=1,0/1,0
- Befunder 1/2 Spezifität=0,16/0,71

**Abbildung 13: Zusammenfassendes Säulendiagramm der richtig erzielten Befunde der Probanden**

Die Identifizierung neuer MS-Läsionen bleibt beim erfahrenen Arzt stabil (Abb. 13). Hingegen sinkt diese geringfügig beim unerfahrenen Arzt.

Anhand der endgültigen Befunde der Untersuchungen (Goldstandard) konnten die richtig/falsch Positiven und die richtig/falsch Negativen ermittelt werden, um hiermit die Sensitivität und Spezifität berechnen zu können.

Die Standard-Methode ergab für den unerfahrenen Arzt eine Sensitivität von 0,72 und für den erfahrenen Arzt eine Sensitivität von 0,81. Im Falle der Fusion/Subtraktion ergab sich sowohl für den unerfahrenen als auch den erfahrenen Arzt eine Sensitivität von 1,0.

Sowohl beim erfahrenen als auch beim unerfahrenen Arzt zeigte sich ein Abfall der Spezifität bei der Befundung mit der Fusion/Subtraktion (Abb. 13). Die Standard-Methode ergab für den unerfahrenen Arzt eine Spezifität von 0,32 und für den erfahrenen Arzt eine Spezifität von 0,91. Im Falle der Fusion/Subtraktion ergab sich für den unerfahrenen Arzt eine Spezifität von 0,16 und für den erfahrenen Arzt von 0,71.

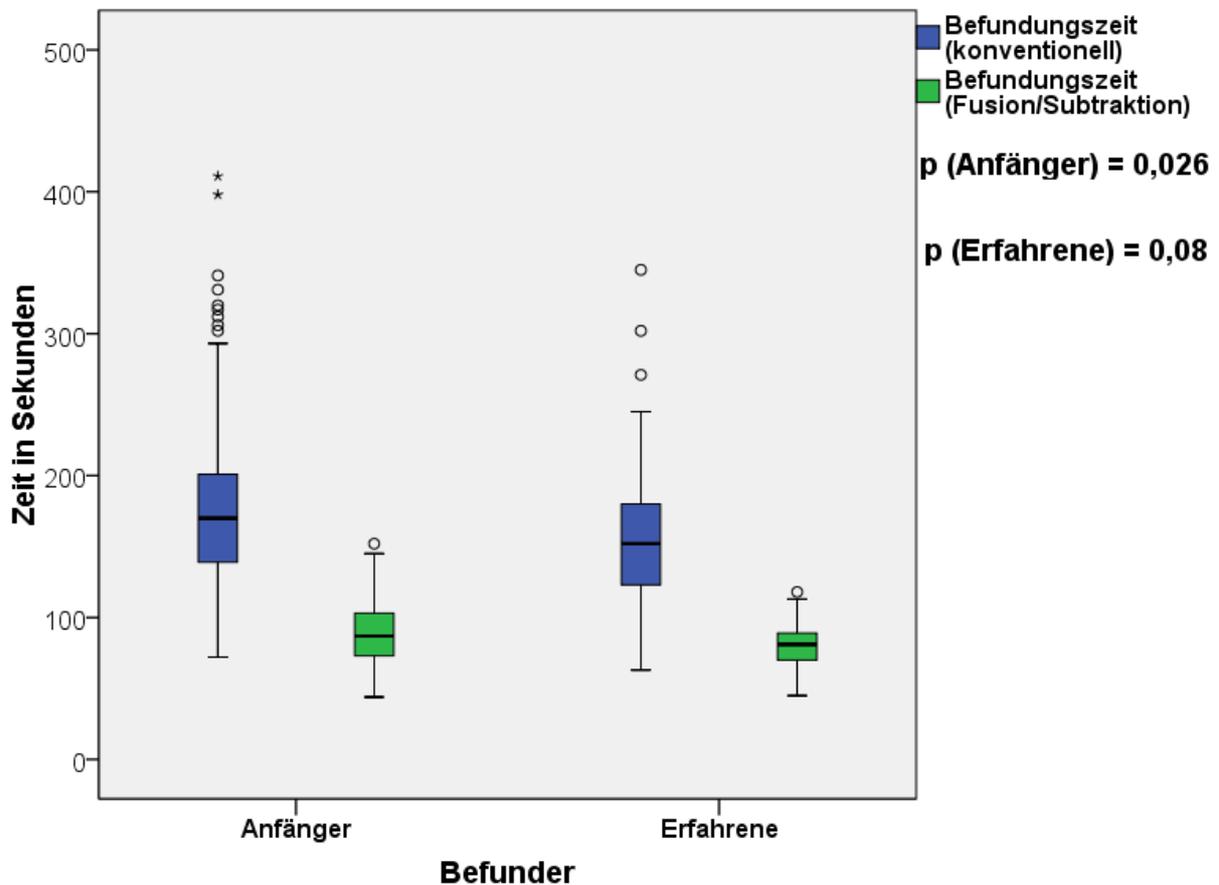
		Befunder		Gesamt
		Anfänger	Erfahrene	
Befundung	Falsch	42	9	51
	Richtig	31	64	95
Gesamt		73	73	146

**Tabelle 2: Ergebnisse der Befundung mit der konventionellen Methode**

		Befunder		Gesamt
		Anfänger	Erfahrene	
Befundung	Falsch	45	9	54
	Richtig	28	64	92
Gesamt		73	73	146

**Tabelle 3: Ergebnisse der Befundung mit der Fusion/Subtraktion**

### 3.2 Befundungszeit



**Abbildung 14: Boxplot des Zeitaufwandes bei der Befundung zwischen dem Anfänger und dem erfahrenen Arzt**

Unter dem Aspekt der benötigten Zeit zur Befundung der MR-Bilder ließ sich eine statistisch signifikante Verbesserung in der Befundung sowohl beim unerfahrenen (Standard vs. nachbearbeitete Bilder:  $186,6 \pm 72,6$  vs.  $90,3 \pm 22,7$  Sekunden,  $p=0,026$ ), als auch beim erfahrenen Arzt nachweisen ( $159,1 \pm 49,3$  vs.  $80,2 \pm 14,7$  Sekunden,  $p=0,08$ ) (Abb. 14) (Tabelle 4).

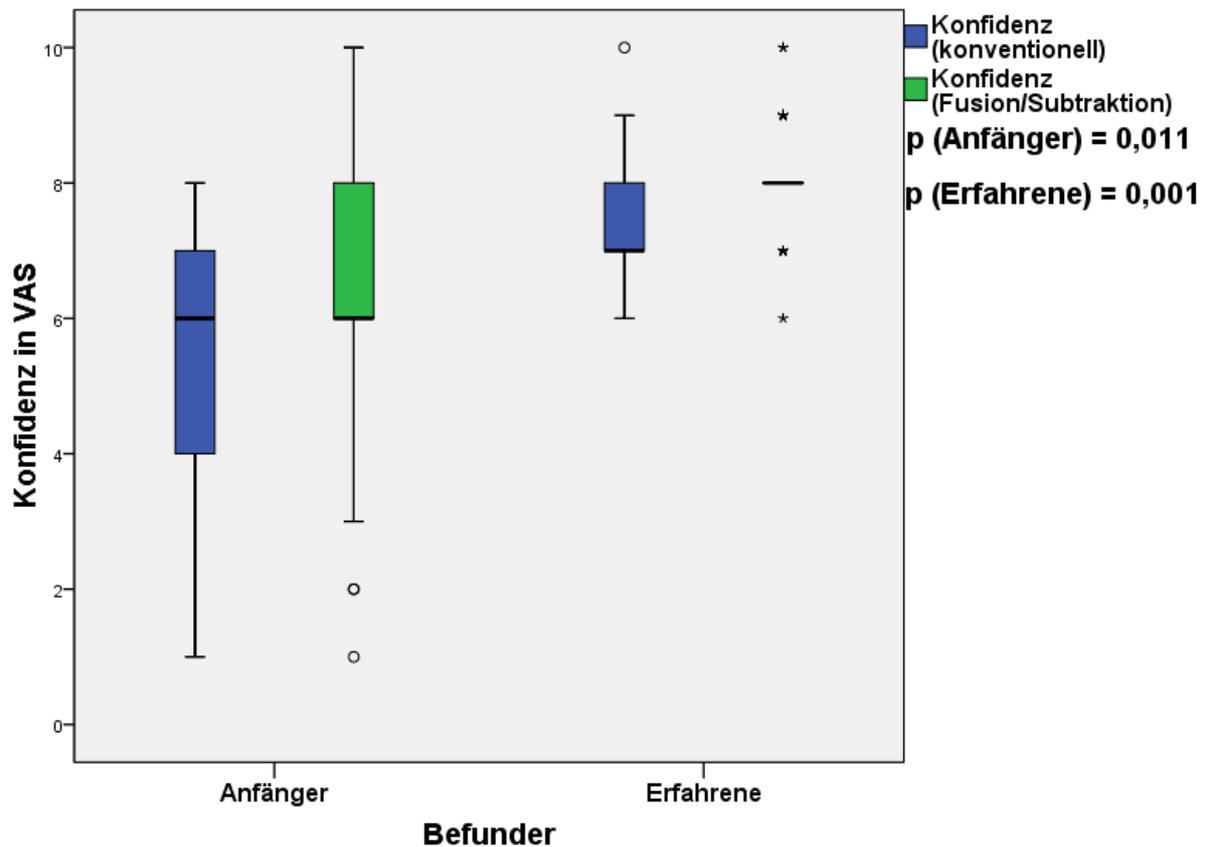
Tatsächlich ließ sich hier in beiden Gruppen eine Halbierung der nötigen Zeit zur Beurteilung und zum Vergleich der beiden Datensätze feststellen.

Im Falle der Befundung durch den unerfahrenen Arzt ließ sich feststellen, dass die Zeitspanne zur Beurteilung der Sequenzen mithilfe der Fusion/Subtraktion homogener blieb. Dies ist mutmaßlich auf ein gesteigertes Selbstvertrauen dank der zur Verfügung gestellten Fusion/Subtraktion zurückzuführen.

Befunder		Statistik		Standardfehler	
				r	
Zeit (konventionelle Methode)	Anfänger	Mittelwert		186,56	8,496
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	169,62	
			Obergrenze	203,50	
		5% getrimmtes Mittel		181,88	
		Median		170,00	
		Varianz		5269,472	
		Standardabweichung		72,591	
		Minimum		72	
		Maximum		411	
		Spannweite		339	
		Interquartilbereich		64	
		Schiefe		1,190	
	Kurtosis		1,130	,555	
	Erfahrene	Mittelwert		159,05	5,767
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	147,56	
			Obergrenze	170,55	
		5% getrimmtes Mittel		156,20	
		Median		152,00	
		Varianz		2427,497	
		Standardabweichung		49,270	
		Minimum		63	
		Maximum		345	
Spannweite			282		
Interquartilbereich			58		
Schiefe			1,143	,281	
Kurtosis		2,604	,555		
Zeit (Fusion/Subtraktion)	Anfänger	Mittelwert		90,33	2,660
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	85,03	
			Obergrenze	95,63	
		5% getrimmtes Mittel		89,35	
		Median		87,00	
		Varianz		516,668	
		Standardabweichung		22,730	
		Minimum		44	
		Maximum		152	
		Spannweite		108	
		Interquartilbereich		31	
		Schiefe		,598	
	Kurtosis		,182	,555	
	Erfahrene	Mittelwert		80,23	1,718
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	76,81	
			Obergrenze	83,66	
		5% getrimmtes Mittel		80,00	
		Median		81,00	
		Varianz		215,570	
		Standardabweichung		14,682	
		Minimum		45	
		Maximum		118	
Spannweite			73		
Interquartilbereich			20		
Schiefe			,122	,281	
Kurtosis		,032	,555		

**Tabelle 4: Signifikante Ergebnisse in der Zeitkomponente**

### 3.3 Befundunsicherheit



**Abbildung 15: Boxplot zum Vergleich der Konfidenz während der Befundung zwischen dem Anfänger und dem erfahrenen Arzt**

Im Fach der Radiologie spielt das Selbstvertrauen zum Zeitpunkt der Befundung eine entscheidende Rolle. Dieser Aspekt gestaltet sich sehr individuell und ist schwer zu quantifizieren. Deshalb wurde das Konfidenzlevel mittels der visuellen Analogskala (VAS) quantifiziert (Tabelle 3); VAS beim Unerfahrenen=  $5,6 \pm 1,9$  vs.  $6,4 \pm 1,7$ ,  $p=0,011$  und VAS beim Erfahrenen=  $7,4 \pm 0,72$  vs.  $8,06 \pm 0,72$ ,  $p=<0,001$ . Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung der Konfidenz beim unerfahrenen und erfahrenen Arzt (Abb. 15).

Befunder		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Anfänger	Befundsicherheit im direkten Vergleich	73	1	8	5,60	1,906
	Befundsicherheit im Fusion/Subtraktionsversuch	73	1	10	6,38	1,753
	Gültige Werte (Listenweise)	73				
Erfahrene	Befundsicherheit im direkten Vergleich	73	6	10	7,40	0,740
	Befundsicherheit im Fusion/Subtraktionsversuch	73	6	10	8,05	0,724
	Gültige Werte (Listenweise)	73				

**Tabelle 5: Ergebnisse der Befundsicherheit**

## 4 Diskussion

Die MS ist eine nicht traumatische, neurologische Erkrankung, die die häufigste Behinderung bei jungen Erwachsenen darstellt (Dobson and Giovannoni 2019). Der Pathomechanismus dahinter ist bis dato nicht ganz geklärt. Eine Reihe von Risikofaktoren wie die genetische Prädisposition, die Korrelation zum Nord-Süd-Gefälle bzw. der Exposition zur UV-Strahlung, die Infektion mit dem Epstein-Barr Virus (EBV), sowie Übergewicht und Rauchen tragen zur Entstehung der Erkrankung bei (Ascherio 2013). Im Laufe der letzten Jahre zeigte sich ein Zuwachs der Prävalenz und Inzidenz weltweit (Browne, Chandraratna et al. 2014). Insbesondere zur Relevanz der EBV-Infektion ist eine kürzlich erschienene Arbeit in dem Journal *Science* publiziert worden, in der eine Kohorte von ca. 10 Millionen junger Erwachsener (Altersspanne überwiegend zwischen 20 und 40 Jahren) untersucht wurde, 955 hiervon entwickelten über die Jahre eine MS. Demnach besteht mutmaßlich ein 32-fach erhöhtes Risiko als Folge einer durchgemachten EBV-Infektion (Bjornevik, Cortese et al. 2022). Eine MS-Erkrankung aufgrund anderer Virusinfektionen konnte weitestgehend nicht bestätigt werden.

In den Anfängen der Krankheitscharakterisierung hat der französische Neurologe Charcot die typischen Plaques vor allem periventriculär, pontin und entlang der spinalen Achse beschrieben (Pearce 2005). Charakteristisch für die Plaques sind entzündliche Prozesse im perivenulären Raum (Karussis 2014).

Es wird zwischen einem primär und sekundär progredienten Verlauf unterschieden (PPMS u. SPMS). Frauen erkranken zwei- bis dreimal häufiger als Männer, und das Erkrankungsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die Bemühungen der Medizin haben bis dato ein breites Spektrum an möglichen Therapien bieten können. Die Behandlung der Multiplen Sklerose wird jeweils daran angepasst, ob die Krankheit weiter voranschreitet oder stabil bleibt. Die Krankheit kann auch ohne offensichtliche oder akute klinische Symptome mit neuen Marklagerläsionen voranschreiten, welche in der Regel eine Änderung der Medikation erforderlich machen. Um auch ein stummes Voranschreiten der Erkrankung nicht zu verpassen, werden daher in regelmäßigen Abständen bildgebende Untersuchungen des Gehirns und des Rückenmarkes durchgeführt, um neu aufgetretene MS-bedingte Plaques zu

diagnostizieren. Mittel der Wahl für diese Bildgebung ist heutzutage die Kernspintomographie (MRT) (Wattjes, Steenwijk et al. 2015).

Das MRT ist ein hochauflösendes Bildgebungsverfahren, welches im Gegensatz zur Computertomographie (CT) keine ionisierende Strahlung einsetzt und damit nach bisherigem Kenntnisstand unschädlich ist (Biederer 2005). Das Signal zu Rausch Verhältnis (Signal-to-noise ratio; SNR) ist deutlich besser als in der CT, und es lassen sich auch aufgrund des guten Weichteilgewebekontrastes deutlich besser kleinere Läsionen darstellen, welche dann im Verlauf engmaschig beobachtet werden können. Vor der MRT-Ära spielte die CT in der MS-Diagnostik eine untergeordnete Rolle. Anhand der CT können lediglich akute intrakranielle Pathologien ausgeschlossen werden. Die Unterscheidung kleinster, hypodens-erscheinender Areale in der CT zwischen beispielsweise mikroangiopathischen Veränderungen (bei einer vaskulären Leukenzephalopathie) oder ebenfalls hypodens erscheinender ZNS-Tumoren und MS-typischen Läsionen ist oft unmöglich, und auch diskrete Befunde werden technisch bedingt eher übersehen.

Seit der Einführung der MRT in den medizinischen Alltag ist die Neuroradiologie im Hinblick auf die MS-Diagnosestellung und die Krankheitsüberwachung in den Vordergrund gerückt (Miller, Barkhof et al. 1993). So sind verschiedene MRT-Techniken entwickelt worden, um die Akuität der Erkrankung besser beurteilen zu können.

Pathogenetisch ist die MS durch eine Myelinschädigung und Narbenbildung (Plaques) gekennzeichnet, was zu einer Blut-Hirn-Schrankenstörung und einer Entzündungsreaktion im ZNS führt. Letztere beruht vor allem auf einem zytotoxischen und vasogenen Ödem (Hygino da Cruz, Batista et al. 2011). Infolgedessen konnte die Entwicklung quantitativer, nicht konventioneller MR-Techniken ein besseres Verständnis der Histopathologie der MS (und anderer Erkrankungen) im Laufe der letzten Jahre liefern. Beispielsweise lassen sich heutzutage mit großer Zuverlässigkeit die Signalalterationen eines zytotoxischen Ödems mittels einer Diffusionswichtung (DWI) in Korrelation mit dem ADC („apparent diffusion coefficient“) darstellen (Davoudi, Foroughipour et al. 2016). Zusätzlich ist diese Methode im Rahmen der Akutdiagnostik, wie bei Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) und ischämischen

Schlaganfällen von großer Bedeutung und inzwischen unverzichtbar (Liu, Maldjian et al. 1999).

In Kombination mit den konventionellen T1- und T2-Wichtungen inklusive Kontrastmittel kann die DWI zu einer genaueren Diagnose der MS beitragen (Davoudi, Foroughipour et al. 2016).

Als problematisch stellte sich jedoch der zuverlässige Vergleich der Aufnahmen bei den Verlaufskontrollen dar, sowie die Entscheidung darin, inwiefern der Einsatz von KM notwendig ist (Paty 1992). Zur Lösung werden seit Jahren verschiedene Ansätze gesucht und optimiert.

Die Tendenz zur Applikation von KM hat sich in den 90er Jahren durch die höchste Sensitivität im Hinblick auf die Detektion aktiver Läsionen ausgezeichnet und somit als Goldstandard etabliert (Miller, Barkhof et al. 1993). Hierbei wurde die T1-Spin Echo (SE)-Sequenz mit jeweils einer kurzen und langen Repetitionszeit (TR, engl. *Time to repeat*) zur Detektionsrate verglichen. Der Einsatz einer kurzen TR erwies sich als überlegen, jedoch wurden in Anbetracht einer ebenfalls nicht unerheblichen Sensitivität der Sequenz mit langer Repetitionszeit, beide Sequenzen ergänzend in der Routine nahegelegt (Miller, Barkhof et al. 1993).

Die Anreicherung von KM in den Läsionen kennzeichnet die Areale, in denen die Blut-Hirn-Schranke vorübergehend geschädigt ist und sich ein akuter entzündlicher Prozess abspielt (Gasperini, Paolillo et al. 2000). Um die Sensitivität weiter zu erhöhen, wurden streckenweise doppelte und dreifache KM-Dosen appliziert um den akuten Krankheitsverlauf noch besser beurteilen zu können (Gasperini, Paolillo et al. 2000). Nach der Feststellung, dass sich Gd längerfristig in Hirnarealen ablagern kann, wurde die Indikation zur regelmäßigen KM-Gabe kritisch hinterfragt (Radbruch, Weberling et al. 2015).

Schätzungen zufolge wird in 20-30% der MRT-Untersuchungen KM zur weiteren Abklärung einer klinischen Fragestellung eingesetzt (Idee, Port et al. 2006). Gadolinium gehört der Gruppe der Lanthanoide und hat als freies Element eine sehr toxische Wirkung und muss folglich mit einem Liganden gebunden werden, um als Kontrastmittel eingesetzt zu werden (Idee, Port et al. 2006). In Abhängigkeit von der chemischen Stabilität des Gadolinium-Kontrastmittels sowie dessen physikochemischen Eigenschaften kann sich trotzdem Gadolinium vom Liganden-

Komplex ablösen und sich im Gewebe ablagern. Die Stabilität des Gadolinium Komplexes kann sehr unterschiedlich sein, weshalb man zwischen linearem und makrozyklischem Kontrastmittel unterscheidet (Port, Idee et al. 2008). Bei linearen Kontrastmitteln werden bereits seit 2004 Gadolinium-Ablagerungen, vornehmlich im Gewebe/Serum beschrieben (Gibby, Gibby et al. 2004) (Frenzel, Lengsfeld et al. 2008).

Dies führte dazu, dass Jahre später T1-Signalanhebungen im Bereich der Stammganglien, und zwar im Globus pallidus, sowie im Nucleus dentatus bei Patienten mit mehrmaliger Kontrastmittelapplikation in Routineuntersuchungen von verschiedenen Forschern beschrieben wurden (Radbruch, Weberling et al. 2015) (Kanda, Ishii et al. 2014). Es wurde vermutet, dass die rezidivierende KM-Applikation der instabileren linearen Kontrastmittel hierfür verantwortlich sei. Es wurden zwei Patientenkollektive (jeweils 50 Patienten) verglichen, welche in einem bestimmten Zeitraum sechs Mal hintereinander mit dem Einsatz von Kontrastmittel (linear bzw. makrozyklisch) untersucht wurden. Die Auswertung dieser Studie zeigte, dass der Anstieg der Signalintensität im Nucleus dentatus und Globus pallidus auf den Einsatz vom linearen KM zurückzuführen ist (Radbruch, Weberling et al. 2015).

Trotz der großen Verbreitung der KM-Applikation im klinischen Alltag ist die Überprüfung des sinnvollen Einsatzes von Kontrastmittel aufgrund der oben genannten Studien wieder in den Vordergrund gerückt. Es gilt mehr als je zuvor zu überprüfen, ob auch eine native MRT-Untersuchung zur genügenden weiteren Abklärung ausreicht.

Unabhängig von der Tendenz, den generellen Einsatz von Kontrastmittel zu reduzieren, wird derzeit auch an Alternativen zur Reduktion beziehungsweise zum Ersatz des Kontrastmittels geforscht. So wurde zum Beispiel ein „Deep-Learning“-Modell zur Prognose des KM-Aufnahmeverhaltens bei Gliom-Patienten im Vergleich zu gesunden Patienten eingesetzt, welche sich als sehr vielversprechend zeigte (Kleesiek, Morshuis et al. 2019). Bei diesem Modell berechnet der Computer die zu erwartende Kontrastmittelaufnahme und stellt diese bildlich dar. Hierbei konnte eine zuverlässige, kontrastmittelfreie Alternative vorgestellt werden, welche möglicherweise ebenfalls bei der Bildgebung anderer Erkrankungen erfolgsversprechend sein könnte (Kleesiek, Morshuis et al. 2019). Allerdings sind diese Methoden noch nicht so ausgereift, als dass sie sinnvoll in den klinischen Alltag

eingesetzt werden könnten. Wahrscheinlicher ist tatsächlich, dass zukünftig eine deutliche Reduktion der Kontrastmittelmenge möglich ist. Eine Software kann die schwache Kontrastierung bei reduzierter Dosis erfassen und berechnet die tatsächliche Kontrastmittelaufnahme ebenfalls basierend auf „Deep Learning“-Modellen (Gong, Pauly et al. 2018). So kann mit weniger Kontrastmittel prospektiv möglicherweise eine ebenfalls valide Aussage zur Floridität einer MS erreicht werden. Aber auch diese Methodik befindet sich noch in der Evaluationsphase.

Bei Betrachtung der Veränderungen von MS-Läsionen (und der Identifikation neuer Läsionen) werden in der Regel T2-gewichtete Sequenzen betrachtet. Da der Vergleich mitunter einer Vielzahl von MS-Plaques in einer Vielzahl von Schichten sehr aufwendig und potenziell fehlerbehaftet ist, werden Möglichkeiten gesucht, diesen Aufwand zu reduzieren.

Aufgrund der dargelegten Problematik in der Verlaufskontrolle bei MS-Patienten war es das Ziel der vorliegenden Arbeit zu erforschen, inwieweit die Anwendung einer T2-SPACE-Fusion/Subtraktion im klinischen Alltag die Effizienz der Identifizierung neuer, intrakranieller Läsionen bei Patienten mit MS verbessert.

Bei der Bildgebung des Neurokraniums bei Verdacht auf MS wird standardmäßig das Gehirn hinsichtlich neuauftretender T2w-hyperintensiver MS-Läsionen untersucht, die einen Fortschritt der Erkrankung repräsentieren, auch wenn dieser sich nicht zwingend klinisch bemerkbar macht. Somit kann die Erkrankung in regelmäßigen Abständen überwacht werden (Filippi, Horsfield et al. 1995) (Miller, Albert et al. 1996).

Ein Vergleich der MRT-Untersuchungen im Verlauf wird durch die teils große Vielzahl der einzelnen, T2-hyperintensiven Läsionen und deren geringen Größe (meist kleiner als 1 cm) erschwert.

Mittels einer Sequenz, die das gesamte Hirnparenchym dünn-schichtig darstellt, können sowohl neue Läsionen, als auch die Größenzunahme bereits bestehender Läsionen im Verlauf besser dokumentiert werden (Filippi, Rovaris et al. 1998).

In der weiteren Entwicklung erwies sich die Anwendung einer zusätzlichen Subtraktion der zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Initialuntersuchung sowie der Verlauf nach 6 und 7 Monaten) angefertigten T2-Volumendatensätze als vielversprechendes Tool in der Erkennung neuer Läsionen sowie in der Beurteilung bereits bestehender Läsionen. Dieser Ansatz zeigte sich sogar gleichwertig mit der T1-Sequenz nach Kontrastmittelapplikation (Tan, van Schijndel et al. 2002).

In anderen Studien ließ sich die Methode der Subtraktion im Hinblick auf die Erkennung neuer Läsionen und die Übereinstimmung unterschiedlicher Auswerter im Vergleich zur konventionellen Methode als überlegen bestätigen (Moraal, Meier et al. 2009).

Weitere Bemühungen mit Anwendung einer Subtraktion zweier 3D-Volumendatensätze (2D- vs. 3D-Subtraktion) führten ebenfalls zu einer Erhöhung der Sensitivität bei der Ermittlung der Zunahme der Krankheitsaktivität (Moraal, Wattjes et al. 2010).

Ein interessanter Ansatz wurde von Liguori et al. mit einem Vergleich der Auswertung der MR-Datensätze (127 Patienten) im einjährigen und fünfjährigen Verlauf unter Anwendung der Subtraktionsmethode als robuste Alternative zur bisher etablierten kontrastmittelgestützten Bildgebung hinsichtlich der Krankheitsaktivität vorgestellt (Liguori, Meier et al. 2011).

Als Fortsetzung hierzu ließ sich in einem Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied in der Auswertung der Krankheitsprogression zweier zu unterschiedlichen Zeitpunkten angefertigten Datensätze zwischen der kontrastmittelgestützten Bildgebung und der nativen Bildgebung mit Hilfe der Subtraktion (FLAIR- Subtraktion) bestätigen (Eichinger, Schon et al. 2019). Diese Studien setzten jedoch keine in der klinischen Routine zugelassene Software ein.

Zusätzlich zu dem konventionellen Vergleich zweier Sequenzen im Verlauf und zur Subtraktion zweier Datensätze stellt die Fusion/Subtraktion eine dritte Methode zur Bearbeitung und Beurteilung zweier Volumendatensätze dar. Hierbei findet in zwei Schritten zunächst eine Co-Registrierung und anschließend eine Invertierung der zwei Datensätze zueinander mittels eines klinisch zugelassenen Tools (syngo.via-postprocessing Software) statt.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden zwei Methoden zur Beurteilung zweier nativer MR-Sequenzen desselben, anonymisierten Patienten hinsichtlich neuer Läsionen als Indikator für eine Progredienz der MS verglichen: die Standardmethode (Vergleich der T2-SPACE-Sequenz) und die mittels Software erstellte Fusion/Subtraktion-Sequenz. Ausgangspunkt für die Datenerhebung war, dass nach einer standardisierten Vorbereitungsphase eines neuroradiologisch unerfahrenen Auswerter (Assistenzarzt im 1. Jahr) und eines erfahrenen Auswerter (Assistenzarzt im 5. Jahr) 73 Fälle jeweils konventionell und anhand der Fusion/Subtraktion beurteilt werden sollten. Die zwei

Versuche wurden im Abstand von zwei Wochen durchgeführt, und die Reihenfolge der zu beurteilenden Fälle wurde randomisiert. Die zu untersuchenden Parameter waren die zur Beurteilung benötigte Zeit, die subjektiv empfundene Konfidenz, sowie Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Methode. Zur Validierung der Beurteilung diente der endgültige, von einem Facharzt für Radiologie mit Schwerpunkt Neuroradiologie supervidierte, schriftliche Befund.

Bei der Auswertung der Bilddaten war zu beobachten, dass die benötigte Zeit zur Beurteilung der MR-Bilder sowohl beim unerfahrenen als auch beim erfahrenen Arzt signifikant verringert werden konnte. In der Tat hat sich diese mithilfe der Fusion/Subtraktion halbiert (Standard vs. Fusion/Subtraktion bei Unerfahrenen:  $186,6 \pm 72,6$  vs.  $90,3 \pm 22,7$  Sekunden,  $p=0,026$ ; bei Erfahrenen:  $159,1 \pm 49,3$  vs.  $80,2 \pm 14,7$  Sekunden,  $p=0,08$ ). Dies macht die Methode für den klinischen Alltag prinzipiell geeignet, ohne die Qualität der Befundung zu gefährden. Man könnte somit die benötigte Zeit für die Befundung reduzieren und wertvolle Zeit für andere Aufgaben des klinischen Alltags nutzen. Eine ebenfalls positive Schlussfolgerung hinsichtlich der Zeitersparnis ließ sich in einer kleineren Studie mit 21 Patienten eine Zeitersparnis von 60% erreichen (Cantin 2017). Ferner führten das automatische Übereinanderlegen und Farbkodierung in einer vor kurzem veröffentlichten Studie zu einer signifikanten Besserung der diagnostischen Sicherheit und einer Verkürzung der Befundungszeit in der MS Diagnostik (Zopfs, Laukamp et al. 2019). Im Gegensatz dazu wurde in der Studie von Horsfield et al. (2016) keine statistisch relevante Veränderung der benötigten Zeit zur Beurteilung der Bilder beobachtet. Allerdings wurde hierin der Schwerpunkt auf die Beurteilung der Volumenveränderungen von MS-Läsionen gelegt (Horsfield, Rocca et al. 2016), welche ebenfalls ein wichtiges Kriterium beim Monitoring der Erkrankung darstellt (Freedman, Selchen et al. 2013).

Eine ebenfalls signifikante Besserung konnte bei der Befundungs-Konfidenz der zwei Ärzte festgestellt werden. Diese war beim Unerfahrenen deutlicher gesteigert als beim Erfahrenen, wenn auch mit etwas geringerer Signifikanz (VAS beim Unerfahrenen=  $5,6 \pm 1,9$  vs.  $6,4 \pm 1,7$ ,  $p=0,011$ ; VAS beim Erfahrenen=  $7,4 \pm 0,72$  vs.  $8,06 \pm 0,72$ ,  $p=<0,001$ ).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der unerfahrene Assistenzarzt genauso gut in der Lage war die standardisierte Vorbereitung umzusetzen wie der erfahrene Arzt.

Die Verbesserung der Konfidenz war beim Erfahrenen vermutlich weniger deutlich, weil ihm die Standardmethode im klinischen Alltag bereits gut vertraut ist und er sich die Fusion/Subtraktion Methode schnell aneignen konnte. Demnach ist die Erfahrung ein offensichtlich wichtiger Faktor in der Ermittlung der Konfidenz des Auswerters.

Auch die Sensitivität der Auswertung war mithilfe der Fusion/Subtraktion besser. Die Sensitivitätswerte ergaben für die jeweilige Gruppe 0,72/0,81 (Befunder 1/2; konventionelle Methode) bzw., 1,0/1, (Befunder 1/2; Fusion/Subtraktion).

Anders sehen die Ergebnisse bei der Betrachtung der Spezifität aus. Hierbei ließ sich eine Verschlechterung der Spezifität der Auswertung feststellen, beim unerfahrenen stärker ausgeprägt als beim erfahrenen Arzt. Die Spezifität betrug 0,32/0,91 (Befunder 1/2; Standardmethode) vs. 0,16/0,71 (Befunder 1/2: Fusion/Subtraktion). Die Verschlechterung der Spezifität zeigt, dass anhand der Fusion/Subtraktion gelegentlich mehr Läsionen als neu interpretiert bzw. gesehen wurden, als es tatsächlich waren. Der Unerfahrene war hierfür deutlich anfälliger, was durch einen deutlichen Abfall der Spezifität (von 32% auf 16%) gekennzeichnet war. Beim Erfahrenen Arzt war die Spezifität ebenfalls gesunken (von 91% auf 71%). Beim Letzteren war aufgrund der angeeigneten Erfahrung im Laufe der Facharztweiterbildung die Spezifität insgesamt besser und weniger anfällig.

Der Verlust an Spezifität stellt die Fusion/Subtraktion zweifellos als übersensitive Methode dar. Allerdings lassen sich alle neu positiven Befunde mithilfe der nicht nachbearbeiteten Bildern überprüfen und somit kann dem übermäßigen Verlust an Spezifität entgegengewirkt werden.

#### **4.1 Limitationen und kritische Betrachtung der Arbeit**

Kritisch betrachtet werden sollte zunächst die kleine Teilnehmerzahl an Auswertern in dieser Studie mit je einem erfahrenem und einem unerfahrenem Arzt. Die Auswahl der geeigneten Teilnehmer war durch die in der Abteilung zum Zeitpunkt der Analyse vorherrschenden Gegebenheiten von überwiegend erfahrenen Ärzten limitiert, sodass aus Homogenitätsgründen der Gruppe nur ein Teilnehmer zur Verfügung stand. Eine Erhöhung der Teilnehmer pro Gruppe würde die Aussagekraft dieser Studie mit Sicherheit weiter stärken.

Aufgrund der retrospektiven Natur dieser Studie gestaltete sich der Beobachtungszeitraum zwischen den Untersuchungen der anonymisierten Fälle inhomogen und schwankte zwischen 6 und 24 Monaten. Dies jedoch sollte keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der Studie haben.

Des Weiteren entstanden die Bilder nicht am selben MRT, sondern teilweise am 1,5 und am 3T-Gerät der Abteilung, sodass dies ebenfalls eine Inhomogenität der Bildqualität liefert. Idealerweise sollten für eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse alle Bilder am selben MR-Gerät entstehen. Auf der anderen Seite spiegelt die Verteilung auf die beiden unterschiedlichen Geräte realistisch den klinischen Alltag wider und erlaubt die Übertragbarkeit der Ergebnisse in ein klinisches Setting, da ja nicht alle Patienten an allen Orten immer mit dem gleichen Gerät untersucht werden können und es sich um eine langfristige Erkrankung handelt, Patienten den Wohnort wechseln, und immer neue Geräte in Betrieb genommen werden.

#### **4.2 Anwendungen im klinischen Alltag und Ausblick**

Heutzutage lässt sich die Behandlung der Therapie der MS in die symptomatische Therapie bei akut aufgetretenen neurologischen Ausfällen und in die immunmodulatorischen/immunsuppressiven Therapie zur spezifischen Beeinflussung und Eindämmung des Immunsystems unterteilen. Hauptziel hiervon ist die Vermeidung der Langzeitfolgen im Alltag der Patienten (Dobson and Giovannoni 2019).

Hieraus ist die Rolle der Bildgebung durch die Neuroradiologie für das Monitoring der Erkrankung umso mehr von Bedeutung. Die Forschung der letzten Jahre hat sich auf viele Aspekte der MR-Bildgebung fokussiert, unter anderem der unerlässliche Einsatz zur Krankheitsüberwachung (Miller, Barkhof et al. 1993), die Notwendigkeit von Kontrastmittel in der MS Bildgebung (Paty 1992) sowie die verschiedenen Einsätze der Subtraktion zur Verbesserung der Effizienz und Sensitivität (Moraal, Meier et al. 2009), da diese einen entscheidenden Vorteil zum Zeitpunkt einer Therapieumstellung darstellen könnten. Im Rahmen dieser Dissertation sollte vorrangig ein Teil dieser errungenen Erkenntnisse in der Bildgebung der MS erörtert werden. Die Fusion/Subtraktion erwies sich als effiziente Methode zur Verkürzung des Zeitaufwandes bei der Beurteilung der Verlaufskontrolle durch die MR-Bildgebung.

Insbesondere konnte die Sensitivität erhöht werden, welche einer der kritischsten Faktoren bei der Bildbetrachtung in der Neuroradiologie darstellt.

## 5 Zusammenfassung

Die Autoimmunerkrankung Multiple Sklerose (MS) hat eine europaweite Inzidenz von 3-7 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr und eine Prävalenz von ca. 30- 60 pro 100.000 Einwohner (Wildemann 2016) und wird aufgrund der verschiedenen Verlaufsformen oft auch als die „Krankheit mit den tausend Gesichtern“ bezeichnet und ist nicht heilbar.

Die Diagnostik der MS beinhaltet unter anderem die klinische Untersuchung, die Untersuchung des Liquors sowie bildgebende Verfahren, hier zumeist die Magnetresonanztomographie (MRT). Anhand der sogenannten McDonald-Kriterien kann die Erkrankung diagnostiziert und der Verlauf beurteilt werden. Basierend auf dem MRT-Befund wird die Therapie angepasst. Im akuten Krankheitsschub sind Steroide das Mittel der Wahl, in schwierigen Fällen auch die Plasmapherese. Je nach Dynamik der Erkrankung kann eine passende immunmodulatorische Therapie eingeleitet werden. Die MRT stellt somit ein Grundpfeiler der MS-Diagnostik dar, zumal die MRT auch den Nachweis einer klinisch stummen Progredienz der MS erlaubt.

Bei der MRT wird insbesondere das Auftreten neuer T2/FLAIR-hyperintenser Läsionen (Skleroseherde) zur Beurteilung eines Progresses ausgewertet. Dies wird in regelmäßigen Abständen durchgeführt, um eine Dynamik der Erkrankung festzustellen und die Therapie falls nötig zu adaptieren. Der Abgleich der Verlaufsbilder unter Erkennung neuer T2-Läsionen gestaltet sich zeitaufwändig, insbesondere wenn viele Läsionen in unterschiedlichen Positionen vorhanden sind und verglichen werden müssen. Ziel dieser Arbeit war es, durch Fusion und Subtraktion der vorangegangenen und der aktuellen T2-SPACE-Aufnahmen, die Detektion neu hinzugetretener MS-Herde zu vereinfachen. Des Weiteren sollte mit diesem Ansatz die diagnostische Sicherheit verbessert und die für die Befundung benötigte Zeit reduziert werden.

Um die Effizienz dieser Methode zu prüfen, haben wir 73 anonymisierte MR-Datensätze von MS-Patienten der letzten zwei Jahre identifiziert und dann durch einen jungen, relativ unerfahrenen Assistenzarzt der Neuroradiologie und einen Facharzt für Radiologie mit mehrjähriger Erfahrung im Bereich der Neuroradiologie jeweils mit und ohne Verfügbarkeit einer Fusion/Subtraktion auswerten lassen.

Anschließend wurde die Beurteilbarkeit des Bildmaterials ohne und mit Zuhilfenahme der Fusion/Subtraktion im Hinblick auf den Zeitaufwand, die Sensitivität bzw. Spezifität und zuletzt auch das durch die Untersucher bei Auswertung der Aufnahmen empfundene Vertrauen ausgewertet.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigten, dass die Beurteilung der MR-Bilder hinsichtlich neuer MS Läsionen mithilfe der Fusion/Subtraktion sowohl beim unerfahrenen (Standard vs. Fusion/Subtraktion:  $186,6 \pm 72,6$  vs.  $90,3 \pm 22,7$  Sekunden.;  $p=0,026$ ), als auch beim erfahrenen Auswerter ( $159,1 \pm 49,3$  vs.  $80,2 \pm 14,7$  Sekunden.;  $p=0,08$ ) signifikant bzw. deutlich schneller war.

Die Sensitivität verbesserte sich ebenfalls bei beiden Probanden (Standard  $0,72/0,81$  vs. Fusion/Subtraktion  $1,0/1,0$  beim unerfahrenen/erfahrenen Arzt), während die Spezifität insgesamt absank, insbesondere beim unerfahrenen Probanden (Standard  $0,32/0,91$  vs. Fusion/Subtraktion  $0,16/0,71$ ). Weiterhin führte die Anwendung der Fusion/Subtraktion während der Befundung zu einer signifikanten Verbesserung der subjektiven Konfidenz in beiden Fällen (VAS= $5,6 \pm 1,9$  vs.  $6,4 \pm 1,7$ ,  $p=0,011$ ); (VAS= $7,4 \pm 0,72$  vs.  $8,06 \pm 0,72$ ,  $p=<0,001$ ).

Angesichts der Ergebnisse lässt sich somit zeigen, dass der Einsatz einer klinisch zugelassenen Software zur Erstellung einer Fusion/Subtraktion zweier T2-SPACE Volumendatensätze zur Beurteilung des Progresses bei MS-Erkrankten zu einer signifikanten Zeitersparnis bei der Befundung führt bei gleichzeitiger Steigerung der Sensitivität. Die gering reduzierte Spezifität fällt hier weniger ins Gewicht, da bei unklaren Fällen immer auch die nicht nachbearbeiteten Quelldaten zum Vergleich vorliegen. Somit ist die hier präsentierte Methodik hilfreich und als unterstützendes Tool im klinischen Alltag einsetzbar.

## 6 Abstract

**Title: Subtraction of 3D-T2-SPACE for monitoring disease progression in multiple sclerosis by using a clinically approved medical product.**

Introduction: Although time-consuming, MR-imaging is a critical technique for determining the type of therapy in multiple sclerosis (MS). Therefore, we aimed at simplifying and accelerating image analysis by using image fusion with subtraction which represents an approved medical product.

Methods: MRI studies of 73 patients with MS were retrospectively analyzed. For each case, a baseline and a follow-up scan (incl. T2 SPACE dark fluid) was available. Images were analyzed by two readers (one experienced and one unexperienced neuroradiology resident). By using an automatic matching software (Syngo.via; Siemens Healthineers), the follow-up images were co-registered and subtracted from the baseline images, thereby resulting in a more differentiated scan. Both readers analyzed the “standard” (i.e., unsubtracted) and the subtracted images separately for new lesions in independent readings blinded to each other’s findings. Primary outcomes were reading time, diagnostic confidence (as given by the visual analog scale; VAS), sensitivity and specificity to detect new MS plaques for each reader and for both methods (standard and with post-processed images). Reading sessions were scheduled in a four-week distance.

Results: The analysis of the post-processed images resulted in significantly increased reading rate of the unexperienced (standard vs. post-processed images:  $186.6 \pm 72.6$  vs.  $90.3 \pm 22.7$  sec.;  $p=0.026$ ) and the experienced reader ( $159.1 \pm 49.3$  vs.  $80.2 \pm 14.7$  sec.;  $p=0.08$ )., whereas the experienced reader was significantly faster than the unexperienced. An increase of sensitivity was observed for both readers when analyzing post-processed images, while specificity was decreased (standard images: Reader1/2: sensitivity=0.72/0.81, specificity=0.32/0.91 vs. post-processed images: Reader1/2: sensitivity=1.0/1.0, specificity=0.16/0.71). Confidence while analyzing post-processed images increased for both readers, which was more pronounced for the unexperienced reader (VAS=5.6±1.9 vs. 6.4±1.7,  $p=0.011$ ) than for the experienced reader (VAS=7.4±0.72 vs. 8.06±0.72,  $p<0.001$ ).

Conclusion: Using an approved medical product, image fusion with subtraction significantly reduces reading time in MS-imaging. Despite reducing specificity, this technique may represent a helpful tool in daily routine.

## 7 Literaturverzeichnis

Aktas, O., M. P. Wattjes, M. Stangel and H. P. Hartung (2018). "[Diagnosis of multiple sclerosis: revision of the McDonald criteria 2017]." Nervenarzt **89**(12): 1344-1354.

Ascherio, A. (2013). "Environmental factors in multiple sclerosis." Expert Rev Neurother **13**(12 Suppl): 3-9.

Beck, R. W. (1992). "The optic neuritis treatment trial. Implications for clinical practice. Optic Neuritis Study Group." Arch Ophthalmol **110**(3): 331-332.

Biederer, J. (2005). "[Magnetic resonance imaging: technical aspects and recent developments]." Med Klin (Munich) **100**(1): 62-72.

Bjornevik, K., M. Cortese, B. C. Healy, J. Kuhle, M. J. Mina, Y. Leng, S. J. Eledge, D. W. Niebuhr, A. I. Scher, K. L. Munger and A. Ascherio (2022). "Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis." Science.

Browne, P., D. Chandraratna, C. Angood, H. Tremlett, C. Baker, B. V. Taylor and A. J. Thompson (2014). "Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity." Neurology **83**(11): 1022-1024.

Cantin, S. T. T. (2017). FLAIR Fusion in Multiple Sclerosis Follow-up: An Indispensable Tool in Clinical Routine. Magnetom Flash, Siemens Healthcare GmbH Magnetic Resonance, Karl-Schall-Str. 6, D-91052 Erlangen, Germany: 100-103.

Davoudi, Y., M. Foroughipour, R. Torabi, P. Layegh, N. Matin and A. Shoeibi (2016). "Diffusion Weighted Imaging in Acute Attacks of Multiple Sclerosis." Iran J Radiol **13**(2): e21740.

Dobson, R. and G. Giovannoni (2019). "Multiple sclerosis - a review." Eur J Neurol **26**(1): 27-40.

Eichinger, P., S. Schon, V. Pongratz, H. Wiestler, H. Zhang, M. Bussas, M. M. Hoshi, J. Kirschke, A. Berthele, C. Zimmer, B. Hemmer, M. Muhlau and B. Wiestler (2019).

"Accuracy of Unenhanced MRI in the Detection of New Brain Lesions in Multiple Sclerosis." Radiology **291**(2): 429-435.

Faiss, J. W., H. (2011). Multiple Sklerose. Klinische Neurologie. P. Berlitz. Berlin Heidelberg, Springer Verlag: 1219-1257.

Filippi, M., M. A. Horsfield, P. S. Tofts, F. Barkhof, A. J. Thompson and D. H. Miller (1995). "Quantitative assessment of MRI lesion load in monitoring the evolution of multiple sclerosis." Brain **118 ( Pt 6)**: 1601-1612.

Filippi, M., M. Rovaris, M. P. Sormani, M. A. Horsfield, M. A. Rocca, R. Capra, F. Prandini and G. Comi (1998). "Intraobserver and interobserver variability in measuring changes in lesion volume on serial brain MR images in multiple sclerosis." AJNR Am J Neuroradiol **19**(4): 685-687.

Freedman, M. S., D. Selchen, D. L. Arnold, A. Prat, B. Banwell, M. Yeung, D. Morgenthau, Y. Lapierre and G. Canadian Multiple Sclerosis Working (2013). "Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations." Can J Neurol Sci **40**(3): 307-323.

Frenzel, T., P. Lengsfeld, H. Schirmer, J. Hutter and H. J. Weinmann (2008). "Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C." Invest Radiol **43**(12): 817-828.

Gasparini, C., A. Paolillo, M. Rovaris, T. A. Yousry, R. Capra, S. Bastianello and M. Filippi (2000). "A comparison of the sensitivity of MRI after double- and triple-dose Gd-DTPA for detecting enhancing lesions in multiple sclerosis." Magn Reson Imaging **18**(6): 761-763.

Ghasemi, N., S. Razavi and E. Nikzad (2017). "Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy." Cell J **19**(1): 1-10.

Gibby, W. A., K. A. Gibby and W. A. Gibby (2004). "Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy." Invest Radiol **39**(3): 138-142.

Gong, E., J. M. Pauly, M. Wintermark and G. Zaharchuk (2018). "Deep learning enables reduced gadolinium dose for contrast-enhanced brain MRI." J Magn Reson Imaging **48**(2): 330-340.

Goodin, D. S. (2008). "Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: update and clinical implications." Neurology **71**(24 Suppl 3): S8-13.

Horsfield, M. A., M. A. Rocca, E. Pagani, L. Storelli, P. Preziosa, R. Messina, F. Camesasca, M. Copetti and M. Filippi (2016). "Estimating Brain Lesion Volume Change in Multiple Sclerosis by Subtraction of Magnetic Resonance Images." J Neuroimaging **26**(4): 395-402.

Hygino da Cruz, L. C., Jr., R. R. Batista, R. C. Domingues and F. Barkhof (2011). "Diffusion magnetic resonance imaging in multiple sclerosis." Neuroimaging Clin N Am **21**(1): 71-88, vii-viii.

Idee, J. M., M. Port, I. Raynal, M. Schaefer, S. Le Greneur and C. Corot (2006). "Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review." Fundam Clin Pharmacol **20**(6): 563-576.

Kanda, T., K. Ishii, H. Kawaguchi, K. Kitajima and D. Takenaka (2014). "High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material." Radiology **270**(3): 834-841.

Karussis, D. (2014). "The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review." J Autoimmun **48-49**: 134-142.

Kleesiek, J., J. N. Morshuis, F. Isensee, K. Deike-Hofmann, D. Paech, P. Kickingeder, U. Kothe, C. Rother, M. Forsting, W. Wick, M. Bendszus, H. P. Schlemmer and A. Radbruch (2019). "Can Virtual Contrast Enhancement in Brain MRI Replace Gadolinium?: A Feasibility Study." Invest Radiol **54**(10): 653-660.

Kurtzke, J. F. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)." Neurology **33**(11): 1444-1452.

Liguori, M., D. S. Meier, P. Hildenbrand, B. C. Healy, T. Chitnis, N. F. Baruch, S. J. Khoury, H. L. Weiner, R. Bakshi, F. Barkhof and C. R. Guttmann (2011). "One year

activity on subtraction MRI predicts subsequent 4 year activity and progression in multiple sclerosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **82**(10): 1125-1131.

Linn, J. W., M. Brückmann, H. (2011). Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns. Berlin Heidelberg, Springer Verlag: 376-380.

Liu, A. Y., J. A. Maldjian, L. J. Bagley, G. P. Sinson and R. I. Grossman (1999). "Traumatic brain injury: diffusion-weighted MR imaging findings." AJNR Am J Neuroradiol **20**(9): 1636-1641.

Lublin, F. D., S. C. Reingold, J. A. Cohen, G. R. Cutter, P. S. Sorensen, A. J. Thompson, J. S. Wolinsky, L. J. Balcer, B. Banwell, F. Barkhof, B. Bebo, Jr., P. A. Calabresi, M. Clanet, G. Comi, R. J. Fox, M. S. Freedman, A. D. Goodman, M. Inglesse, L. Kappos, B. C. Kieseier, J. A. Lincoln, C. Lubetzki, A. E. Miller, X. Montalban, P. W. O'Connor, J. Petkau, C. Pozzilli, R. A. Rudick, M. P. Sormani, O. Stuve, E. Waubant and C. H. Polman (2014). "Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions." Neurology **83**(3): 278-286.

Miller, D. H., P. S. Albert, F. Barkhof, G. Francis, J. A. Frank, S. Hodgkinson, F. D. Lublin, D. W. Paty, S. C. Reingold and J. Simon (1996). "Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. US National MS Society Task Force." Ann Neurol **39**(1): 6-16.

Miller, D. H., F. Barkhof and J. J. Nauta (1993). "Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis." Brain **116 ( Pt 5)**: 1077-1094.

Moraal, B., D. S. Meier, P. A. Poppe, J. J. Geurts, H. Vrenken, W. M. Jonker, D. L. Knol, R. A. van Schijndel, P. J. Pouwels, C. Pohl, L. Bauer, R. Sandbrink, C. R. Guttmann and F. Barkhof (2009). "Subtraction MR images in a multiple sclerosis multicenter clinical trial setting." Radiology **250**(2): 506-514.

Moraal, B., M. P. Wattjes, J. J. Geurts, D. L. Knol, R. A. van Schijndel, P. J. Pouwels, H. Vrenken and F. Barkhof (2010). "Improved detection of active multiple sclerosis lesions: 3D subtraction imaging." Radiology **255**(1): 154-163.

Opara, J. A., W. Broła, A. A. Wylegala and E. Wylegala (2016). "Uhthoff's phenomenon 125 years later - what do we know today?" J Med Life **9**(1): 101-105.

Paty, D. W. (1992). "Magnetic resonance imaging in the diagnosis and follow-up of patients with multiple sclerosis." Ital J Neurol Sci **13**(9 Suppl 14): 125-131.

Pearce, J. M. (2005). "Historical descriptions of multiple sclerosis." Eur Neurol **54**(1): 49-53.

Petereit, H. S., E. Wick, M. (2007). Liquordiagnostik. Leitlinien der Liquordiagnostik und Methoden katalog der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 68.

Pittock, S. J., B. G. Weinshenker, J. H. Noseworthy, C. F. Lucchinetti, M. Keegan, D. M. Wingerchuk, J. Carter, E. Shuster and M. Rodriguez (2006). "Not every patient with multiple sclerosis should be treated at time of diagnosis." Arch Neurol **63**(4): 611-614.

Port, M., J. M. Idee, C. Medina, C. Robic, M. Sabatou and C. Corot (2008). "Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review." Biometals **21**(4): 469-490.

Radbruch, A., L. D. Weberling, P. J. Kieslich, O. Eidel, S. Burth, P. Kickingereder, S. Heiland, W. Wick, H. P. Schlemmer and M. Bendszus (2015). "Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent." Radiology **275**(3): 783-791.

Russo, R. J., H. S. Costa, P. D. Silva, J. L. Anderson, A. Arshad, R. W. Biederman, N. G. Boyle, J. V. Frabizzio, U. Birgersdotter-Green, S. L. Higgins, R. Lampert, C. E. Machado, E. T. Martin, A. L. Rivard, J. C. Rubenstein, R. H. Schaerf, J. D. Schwartz, D. J. Shah, G. F. Tomassoni, G. T. Tominaga, A. E. Tonkin, S. Uretsky and S. D. Wolff (2017). "Assessing the Risks Associated with MRI in Patients with a Pacemaker or Defibrillator." N Engl J Med **376**(8): 755-764.

Sussmuth, S. D., J. Brettschneider, A. Spreer, M. Wick, S. Jesse, J. Lewerenz, M. Otto and H. Tumani (2013). "[Current cerebrospinal fluid diagnostics for pathogen-related diseases]." Nervenarzt **84**(2): 229-244.

Tan, I. L., R. A. van Schijndel, P. J. Pouwels, H. J. Ader and F. Barkhof (2002). "Serial isotropic three-dimensional fast FLAIR imaging: using image registration and subtraction to reveal active multiple sclerosis lesions." AJR Am J Roentgenol **179**(3): 777-782.

Thompson, A. J., B. L. Banwell, F. Barkhof, W. M. Carroll, T. Coetzee, G. Comi, J. Correale, F. Fazekas, M. Filippi, M. S. Freedman, K. Fujihara, S. L. Galetta, H. P. Hartung, L. Kappos, F. D. Lublin, R. A. Marrie, A. E. Miller, D. H. Miller, X. Montalban, E. M. Mowry, P. S. Sorensen, M. Tintore, A. L. Traboulsee, M. Trojano, B. M. J. Uitdehaag, S. Vukusic, E. Waubant, B. G. Weinshenker, S. C. Reingold and J. A. Cohen (2018). "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria." Lancet Neurol **17**(2): 162-173.

V., D. G. f. N. D. e. (2020) "S2k-Leitlinie- Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen ".

Wattjes, M. P., M. D. Steenwijk and M. Stangel (2015). "MRI in the Diagnosis and Monitoring of Multiple Sclerosis: An Update." Clin Neuroradiol **25 Suppl 2**: 157-165.

Weiner, H. L. (2009). "The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease?" Ann Neurol **65**(3): 239-248.

Weishaupt, D. K. V. M., B. (2014). Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 180.

Wildemann, B. D., R. (2016). Multiple Sklerose und andere immunvermittelte Enzephalopathien. Neurologie. W. Hacke. Berlin Heidelberg, Springer Verlag: 560-584.

Zopfs, D., K. R. Laukamp, S. Paquet, S. Lennartz, D. Pinto Dos Santos, C. Kabbasch, A. Bunck, M. Schlamann and J. Borggrefe (2019). "Follow-up MRI in multiple sclerosis patients: automated co-registration and lesion color-coding improves diagnostic accuracy and reduces reading time." Eur Radiol **29**(12): 7047-7054.

## 8 Anhang der Datenerfassung

### Erste Befundung des nicht erfahrenen Arztes:

			Anzahl neuer Läsionen	Befundsich- erheit	Bildqualität	
Fall -Nr.	Subtrakt ion, ja=1; nein=0	Neue Läsionen? Ja=1; nein= 0	0: <10; 1: 10- 20; 2:>20	0-10	0=nicht beurteilbar; 1=ausreich end	Zeit in sec
1	0	1	2	6	1	121
10	0	1	2	7	1	341
11	0	1	0	6	1	140
12	0	1	1	4	1	147
13	0	1	0	6	1	178
14	0	1	0	5	1	173
15	0	1	0	4	0	151
16	0	1	0	4	1	164
17	0	1	0	4	0	167
18	0	0	0	2	1	170
19	0	1	0	2	1	274
2	0	0	0	2	0	187
20	0	1	1	3	0	198
21	0	1	1	7	1	112
22	0	1	2	8	1	110
23	0	1	1	4	0	201
24	0	1	0	7	0	175
25	0	0	0	3	0	306
26	0	1	0	6	0	163
27	0	0	0	7	1	116
28	0	1	0	7	1	194
29	0	0	0	4	1	239
3	0	1	2	0	0	119
30	0	0	0	7	1	111

31	0	1	0	3	0	146
32	0	1	0	3	0	157
33	0	1	1	7	1	170
34	0	0	0	8	1	164
35	0	1	1	8	1	153
36	0	1	0	4	1	166
37	0	1	1	2	0	181
38	0	1	0	8	1	96
39	0	1	0	2	1	121
4	0	0	0	6	1	177
40	0	1	0	7	1	136
41	0	1	0	8	1	132
42	0	0	0	8	1	79
43	0	0	0	8	1	128
44	0	0	0	5	1	170
45	0	1	0	8	1	211
46	0	0	0	4	1	278
47	0	1	0	3	1	317
48	0	1	1	5	1	320
49	0	1	0	6	1	151
5	0	0	0	7	1	130
50	0	1	0	6	1	176
51	0	1	0	7	1	165
52	0	1	1	4	1	331
53	0	0	0	6	1	187
54	0	1	0	7	1	139
55	0	1	0	8	1	178
56	0	0	0	6	1	203
57	0	1	0	8	1	91
58	0	0	0	4	1	312
59	0	1	0	6	1	293
6	0	0	0	7	1	194
60	0	0	0	4	1	271

61	0	0	0	6	1	135
62	0	1	0	5	1	141
63	0	1	0	4	1	132
64	0	0	0	6	1	189
65	0	1	0	7	1	121
66	0	0	0	6	1	153
67	0	1	0	3	1	194
68	0	1	0	8	1	72
69	0	0	0	6	1	117
7	0	0	0	8	1	137
70	0	1	0	7	1	201
71	0	1	1	4	1	398
72	0	1	0	6	1	229
73	0	1	0	4	1	411
74	0	1	1	8	1	188
75	0	1	0	7	1	195
76	0	1	0	6	1	210
77	0	1	1	6	1	221
78	0	1	1	0	0	274
79	0	1	0	8	1	153
8	0	0	0	8	1	119
80	0	1	0	8	1	76
81	0	1	0	1	1	167
9	0	1	1	4	1	302

**Erste Befundung des erfahrenen Arztes:**

			<b>Anzahl neuer Läsione n</b>	<b>Befundsicherh eit</b>	<b>Bildqualität</b>	
<b>Fall -Nr.</b>	<b>Subtraktio n, ja=1; nein=0</b>	<b>Neue Läsionen? Ja=1; nein= 0</b>	<b>0: &lt;10; 1: 10- 20; 2:&gt;20</b>	<b>0-10</b>	<b>0=nicht beurteilbar; 1=ausreiche nd</b>	<b>Zeit in sec</b>
1	0	1	1	8	1	140
10	0	0	0	7	0	158
11	0	0	0	8	1	115
12	0	1	0	8	1	123
13	0	0	0	7	1	99
14	0	0	0	8	1	118
15	0	0	0	8	1	111
16	0	0	0	7	1	122
17	0	0	0	8	1	135
18	0	1	0	8	1	180
19	0	0	0	7	1	205
2	0	0	0	9	1	177
20	0	1	0	8	1	150
21	0	0	0	7	1	120
22	0	1	2	10	1	107
23	0	0	0	7	1	168
24	0	1	0	8	1	156
25	0	0	0	7	1	201
26	0	0	0	6	1	170
27	0	0	0	7	1	119
28	0	0	0	8	1	175
29	0	0	0	8	1	210
3	0	0	0	7	1	135
30	0	0	0	7	1	120

31	0	0	0	7	1	131
32	0	1	0	7	0	160
33	0	1	0	6	1	158
34	0	0	0	7	1	132
35	0	0	0	8	1	146
36	0	1	0	5	1	155
37	0	0	0	8	1	167
38	0	0	0	7	1	118
39	0	1	0	6	1	98
4	0	0	0	7	1	164
40	0	0	0	7	1	140
41	0	0	0	8	1	123
42	0	0	0	9	1	65
43	0	0	0	8	1	109
44	0	0	0	8	1	152
45	0	0	0	7	1	185
46	0	1	0	8	1	178
47	0	1	0	8	1	245
48	0	1	0	7	1	271
49	0	1	0	8	1	157
5	0	0	0	7	1	145
50	0	1	0	6	1	167
51	0	0	0	7	1	180
52	0	0	0	7	1	208
53	0	0	0	7	1	178
54	0	1	0	7	1	142
55	0	0	0	8	1	155
56	0	1	0	7	1	184
57	0	1	0	8	1	80
58	0	0	0	6	1	223
59	0	1	0	7	1	230
6	0	0	0	7	1	146
60	0	0	0	7	1	197

61	0	0	0	8	1	142
62	0	0	0	7	1	155
63	0	0	0	7	1	150
64	0	1	0	7	1	145
65	0	0	0	7	1	125
66	0	1	0	6	1	115
67	0	0	0	8	1	170
68	0	1	0	9	1	63
69	0	1	0	8	1	120
7	0	0	0	7	1	128
70	0	0	0	8	1	148
71	0	1	0	7	1	302
72	0	0	0	8	1	212
73	0	1	0	7	1	345
74	0	0	0	7	1	132
75	0	0	0	7	1	200
76	0	0	0	7	1	245
77	0	1	0	8	0	199
78	0	1	0	7	0	250
79	0	1	0	8	1	172
8	0	0	0	8	1	122
80	0	1	0	8	1	69
81	0	1	0	7	1	136
9	0	0	0	8	1	196

**Zweite Befundung des nicht erfahrenen Arztes:**

			Anzahl neuer Läsionen	Befundsich erheit	Bildqualität	
Fall -Nr.	Subtrak tion, ja=1; nein=0	Neue Läsionen? Ja=1; nein= 0	0: <10; 1: 10- 20; 2:>20	0-10	0=nicht beurteilbar; 1=ausreich end	Zeit in sec
9	1	1	2	9	1	96
81	1	1	0	9	1	63
80	1	x	x	x	x	x
8	1	1	0	8	1	57
79	1	1	0	9	1	69
78	1	x	x	x	x	x
77	1	x	x	x	x	x
76	1	1	0	7	1	73
75	1	1	0	6	1	79
74	1	1	2	6	1	91
73	1	1	2	6	1	102
72	1	1	0	5	0	117
71	1	1	0	7	1	62
70	1	1	0	6	1	74
7	1	1	0	7	1	44
69	1	1	0	6	1	77
68	1	1	0	7	1	68
67	1	1	0	6	1	65
66	1	1	0	6	1	78
65	1	x	x	x	x	x
64	1	1	2	8	1	83
63	1	1	0	5	1	111
62	1	0	0	3	0	121
61	1	0	0	2	0	143
60	1	1	0	5	0	75
6	1	1	0	6	1	67

59	1	1	1	7	1	84
58	1	1	1	8	1	103
57	1	1	1	6	1	85
56	1	1	0	8	1	59
55	1	1	1	7	1	71
54	1	1	1	6	1	97
53	1	1	2	5	1	94
52	1	1	2	7	1	66
51	1	1	2	9	1	106
50	1	1	0	6	1	72
5	1	1	2	7	1	81
49	1	1	2	6	1	94
48	1	1	1	7	1	74
47	1	1	2	7	1	117
46	1	1	2	8	1	112
45	1	1	2	8	1	67
44	1	1	1	6	1	87
43	1	1	1	6	1	91
42	1	1	1	5	1	113
41	1	x	X	x	x	x
40	1	1	0	3	0	141
4	1	1	0	5	1	103
39	1	0	0	6	1	132
38	1	0	0	4	1	145
37	1	1	1	5	1	115
36	1	x	X	x	x	x
35	1	1	0	7	1	99
34	1	1	1	6	1	87
33	1	1	0	5	1	72
32	1	1	0	8	1	71
31	1	0	0	4	1	101
30	1	1	0	7	1	96
3	1	x	X	x	x	x

29	1	1	1	8	1	85
28	1	1	0	7	1	101
27	1	1	0	9	1	84
26	1	1	0	1	1	114
25	1	1	0	8	1	71
24	1	1	0	8	1	78
23	1	1	0	6	1	87
22	1	1	2	10	1	53
21	1	1	0	9	1	61
20	1	1	0	8	1	77
2	1	x	X	x	x	x
19	1	0	0	5	1	102
18	1	1	0	7	1	91
17	1	1	0	6	1	100
16	1	1	0	5	1	113
15	1	0	0	7	1	92
14	1	0	0	4	1	87
13	1	1	0	6	1	76
12	1	1	1	7	1	96
11	1	1	1	8	1	108
10	1	0	0	2	1	152
1	1	1	2	7	1	116

**Zweite Befundung des erfahrenen Arztes:**

			<b>Anzahl neuer Läsionen</b>	<b>Befundsi- cherheit</b>	<b>Bildqualität</b>	
<b>Fall- Nr.</b>	<b>Subtrakti- on, ja=1; nein=0</b>	<b>Neue Läsionen? Ja=1; nein= 0</b>	<b>0: &lt;10; 1: 10-20; 2:&gt;20</b>	<b>0-10</b>	<b>0=nicht beurteilbar; 1=ausreichen d</b>	<b>Zeit in sec</b>
9	1	0	0	9	1	110
81	1	1	0	10	1	50
80	1	x	X	x	x	x
8	1	0	0	8	1	65
79	1	1	0	9	1	64
78	1	x	X	x	x	x
77	1	x	X	x	x	x
76	1	1	0	8	1	85
75	1	0	0	8	1	91
74	1	0	0	9	1	78
73	1	0	0	8	1	89
72	1	0	0	8	1	94
71	1	1	0	9	1	65
70	1	0	0	8	1	80
7	1	1	0	7	1	58
69	1	1	0	9	1	63
68	1	1	0	8	1	66
67	1	0	0	8	1	70
66	1	0	0	8	1	69
65	1	x	X	x	x	x
64	1	1	0	8	1	95
63	1	0	0	8	1	98
62	1	0	0	7	1	96
61	1	0	0	8	1	118
60	1	0	0	7	1	92

6	1	0	0	8	1	63
59	1	0		8	1	86
58	1	0	0	7	1	94
57	1	1	0	9	1	77
56	1	1	0	8	1	60
55	1	1	0	8	1	65
54	1	0	0	7	1	78
53	1	0	0	7	1	82
52	1	0	0	8	1	71
51	1	0	0	8	1	89
50	1	0	0	8	1	75
5	1	0	0		1	86
49	1	1	0	9	1	82
48	1	1	1	9	1	74
47	1	1	0	8	1	86
46	1	1	0	8	1	79
45	1	0	0	8	1	55
44	1	1	0	7	1	71
43	1	1	0	7	1	81
42	1	1	0	6	1	92
41	1	x	X	x	x	x
40	1	0	0	8	1	113
4	1	0	0	9	1	87
39	1	0	0	8	1	98
38	1	0	0	9	1	89
37	1	0	0	8	1	82
36	1	x	X	x	x	x
35	1	0	0	8	1	88
34	1	1	0	8	1	75
33	1	0	0	7	1	65
32	1	1	0	9	1	71
31	1	0	0	8	1	84
30	1	0	0	8	1	74

3	1	x	X	x	x	x
29	1	0	0	9	1	97
28	1	0	0	8	1	88
27	1	1	0	8	1	78
26	1	0	0	8	1	93
25	1	0	0	8	1	80
24	1	1	1	8	1	66
23	1	0	0	8	1	72
22	1	1	2	10	1	45
21	1	0	0	8	1	59
20	1	0	0	7	1	68
2	1	x	X	x	x	x
19	1	0	0	8	1	84
18	1	1	0	9	1	78
17	1	1	0	8	1	87
16	1	0	0	8	1	70
15	1	0	0	8	1	89
14	1	0	0	8	1	90
13	1	0	0	7	1	62
12	1	1	1	7	1	83
11	1	0	0	8	1	90
10	1	0	0	8	1	111
1	1	1	0	6	1	99

## **9 Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. ..., Direktor der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Mainz und Herrn Dr. med. ...danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die ausgezeichnete Bearbeitungsmöglichkeiten.

Besonders danke ich Herrn Dr. med. ...für die kompetente, stets freundliche Betreuung meiner Arbeit.

Dank schulde ich Herrn Dr. med. ... und Herrn Dr. med. ..., deren Hilfe und konstruktive Kritik bei der Arbeit unerlässlich war.

Dank gebührt auch allen Mitarbeitern der Neuroradiologie für die stets angenehme Arbeitsatmosphäre in der Abteilung.

Besonderen Dank gilt auch ..., die mich mit unermüdlicher Geduld und steter Motivation begleitet hat.

Der allergrößte Dank gebührt meinen lieben Eltern, ... und ..., deren Hilfe ich mir immer sicher sein konnte und sein kann.

## 10 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Vorname: Mario Alberto  
Name: Abello Mercado  
Geburtsdatum: 15.12.1989  
Geburtsort: Barranquilla, Kolumbien  
Zivilstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: kolumbianisch

### Schulbildung

Februar 1993-November 2000	Grundschule Colegio Alemán-Deutsche Schule Barranquilla, Kolumbien
Februar 2001-Juni 2006	Sekundarstufe, Abschluss Bachillerato Colegio Alemán-Deutsche Schule Barranquilla, Kolumbien
Januar 2005-November 2006	Internationales Abitur (Baccalauréat International) Schwerpunkt: Biologie auf Deutsch (Leistungskurs), Deutsch und Spanisch am Colegio Alemán-Deutsche Schule-Barranquilla, Kolumbien

### Ausbildung und Studium

Oktober 2007-Juli 2014	Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
August 2009	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Juni 2014	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Oktober 2021	Erlangung der Anerkennung zum Facharzt für Radiologie

### Berufliche Laufbahn

Januar 2015-Juni 2017	Assistenzarzt der neurologischen Abteilung der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Seit Juli 2017	Assistenzarzt der neuroradiologischen Abteilung der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

### **Sprachkenntnisse**

Spanisch	Muttersprache
Deutsch	C1-fließend in Wort und Schrift Deutsches Sprachdiplom I und II der KMK
Englisch	B2-in Wort und Schrift University of Cambridge: First Certificate in English (FCE)
Französisch	B1-in Wort und Schrift
Russisch	B1-in Wort und Schrift
Portugiesisch	A2-in Wort und Schrift

### **Famulaturen und Praktisches Jahr**

20.08.2010-20.09.2010	Famulatur in der kardiologischen Abteilung des „Hospital Universitario CARI E.S.E.“ Barranquilla, Kolumbien
09.02.2011-11.03.2011	Famulatur in der interdisziplinären Ambulanz des St. Josefskrankenhauses Heidelberg
08.08.2011-26.08.2011	Famulatur an der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Heidelberg
30.04.2012-31.05.2012	Famulatur in der neuroradiologischen Abteilung der Universitätsklinik Heidelberg
03.01.2013-18.01.2013	Famulatur in der interdisziplinären Ambulanz der „Clínica Altos de San Vicente “ Barranquilla, Kolumbien
18.02.2013-09.06.2013	1. Terial des Praktischen Jahres, Innere Medizin Universitätsklinikum Heidelberg
10.06.2013-29.09.2013	2. Terial des Praktischen Jahres, Neurologie am Kurpfalzkrankenhaus Heidelberg
30.09.2013-19.01.2014	3. Terial des Praktischen Jahres, Allgemeinchirurgie an der „Azienda Sanitaria dell’Alto Adige“-Bozen, Italien