**Das radiologisch isolierte Syndrom (RIS)**

1. **Definition:**

Zufallsbefund von ZNS-Läsionen im MRT, die verdächtig für demyelinisierende (entzündliche) Läsionen sind. Voraussetzung für die Diagnose „RIS“ ist, dass bislang keinerlei fokale neurologische Symptome aufgetreten sind.

1. **Sind weiße Flecken im MRT immer entzündlich?**

Wichtige Voraussetzung für die Diagnose „RIS“ ist, dass es keine alternative Erklärung für die ZNS-Läsionen gibt (vor allem vaskuläre Genese etc.).

Für die Diagnose eines RIS sollen die Okuda-Kriterien helfen (nach Okuda et al. 2009):

1. Ovale, gut umschriebene und homogene Areale mit oder ohne Beteiligung des Corpus callosum
2. T2-Hyperintensitäten > 3 mm, welche die Barkhof-Kriterien (mindestens 3 von 4 Kriterien) für eine räumliche Dissemination erfüllen:
3. ≥1 Gadolinium-aufnehmende Läsion oder ≥ 9 T2-Läsionen
4. 1 infratentorielle Läsion
5. 1 juxtacortikale Läsion
6. 3 periventrikuläre Läsionen
7. Veränderungen in der weissen Substanz, welche nicht einem vaskulären Verteilungsmuster folgen.

Weitere Punkte, die erfüllt sein müssen:

* Negative Vorgeschichte hinsichtlich schubförmig auftretender neurologischer Symptomatik.
* Die MRI-Veränderungen können nicht klinisch nachweisbare Defizite in sozialen, beruflichen oder allgemeinen Funktionsbereichen erklären.
* Die MRI-Veränderungen beruhen nicht auf direkten physiologischen Effekten von Substanzen (Drogenabusus, toxische Wirkung) oder einer Erkrankung.
* Ausschluss von Patient:innen mit MRI-Phänotypen, welche suggestiv für eine Leukoaraiosis oder ausgedehnte Pathologie der weissen Substanz ohne Beteiligung des Corpus callosum sind.
* Die MRI-Veränderungen lassen sich durch keine anderen Erkrankungsprozesse besser erklären.

1. **Wie wahrscheinlich ist es, dass aus einem RIS eine Multiple Sklerose wird?**

Wenn die Okuda-Kriterien für ein RIS erfüllt sind, entwickeln laut Literatur ca. ein Drittel (34%) innerhalb von 5 Jahren bzw. etwa die Hälfte (51%) innerhalb von 10 Jahren ein erstmaliges klinisches Ereignis, sodass die Diagnosekriterein für eine schubförmige Multiple Sklerose erfüllt sind. Rund 10% sollen laut Literatur dagegen eine primär progrediente Multiple Sklerose entwickeln.

Es gibt einige Prognosefaktoren, die die Entwicklung einer Multiplen Sklerose aus einem RIS wahrscheinlicher machen:

* Jüngeres Alter bei RIS-Diagnose (<37 a)
* Männlicher Geschlecht
* Vorliegen von infratentoriellen Läsionen im ersten MRT
* Vorliegen von spinalen Läsionen im ersten MRT
* Vorliegen von Gadolinium-aufnehmenden Läsionen im Verlaufs-MRT
* Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor

Wenn alle diese Prognosefaktoren erfüllt sind, steigt die Wahrscheinlichkeit, eine Multiple sklerose zu entwickeln bis auf 87%.

1. **Wie therapiert man ein RIS?**

Expert:innen sind sich derzeit weitgehend einig, dass ein RIS keiner spezifischen Therapie bedarf, das heißt, vor allem soll vor einem eventuellen ersten klinischen Event (und damit der MS-Diagnose) nicht mit einer immunmodulatorischen Therapie begonnen werden. Dies wird auch von den derzeitigen Therapieleitlinien, z.B. jenen der DGN, eindeutig so empfohlen.

Dem entgegen wurden am ECTRIMS 2022 die Ergebnisse der ARISE-Studie, der ersten randomisierten, kontrollierten Doppelblind-Studie bei RIS-Patient:innen, präsentiert. Dabei wurde Dimethylfumarat (DMF) versus Placebo verglichen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, dass RIS-Patient:innen tatsächlich ein erstes klinisches Event und damit eine Multiple Sklerose entwickeln.

In der relativ kleinen Studienpopulation von nur 44 bzw. 43 Patient:innen pro Gruppe (von denen insgesamt nur 59 die Studie beendet haben) wurde ein signifikant niedrigeres Risiko einer Konversion zu MS in der mit DMF behandelten Gruppe festgestellt (hazard ratio [HR] = 0.18, 95% Konfidenzintervall [CI] = 0.05–0.63, p = 0.007), wobei nach 96 Wochen, also knapp 2 Jahren, 7% der DMF-Gruppe und 33% der Placebo-Gruppe einen Schub erlitten haben.

Eine Therapieempfehlung für die klinische Praxis resultiert aus dieser Studie (noch) nicht.

1. **Wie geht es nach einer RIS-Diagnose weiter?**

Hier sind sich die Expert:innen noch uneinig. Da ein RIS keine unmittelbare therapeutische Konsequenz nach sich zieht, müssen nicht zwingend weitere Kontrollen oder diagnostische Schritte erfolgen.

Am wichtigsten ist die Aufklärung des/r Patient:in über oben genannte Punkte hinsichtlich Bedeutung und Prognose, vor allem, welche Symptome tatsächlich zu einer sofortigen Wiedervorstellung (weil eventuell MS-Schub) führen sollen.

Da ein RIS diagnostisch häufig nicht eindeutig ist und sonstige Differentialdiagnosen noch in Frage kommen, wird meist eine MRT-Verlaufskontrolle nach 6-12 Monaten empfohlen. Dies dient auch der Prognoseeinschätzung aufgrund einer eventuellen zeitlichen Dynamik der MRT-Läsionen. Wie häufig und wie lange man bei stets asymptomatischen Personen mittels MRT nachkontrollieren soll, wird von unterschiedlichen Expert:innen verschieden gehandhabt.

Dies gilt auch für die Empfehlung zur Lumbalpunktion. Während eine solche für differentialdiagnostische und prognostische Zwecke sinnvoll sein kann, gibt es mangels akuter therapeutischer Konsequenz keine generelle Empfehlung dazu.

1. *Literatur:*

Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, Pelletier D. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. Neurology. 2009;72(9):800-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a.

Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. PLoS One. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. 2014;9(3):e90509. doi: 10.1371/journal.pone.0090509.

Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Sormani MP, Pelletier D, Okuda DT. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. Ann Neurol. 2020;88(2):407-417. doi: 10.1002/ana.25799.

Calabrese M, Marastoni D, Crescenzo F, Scalfari A. Early multiple sclerosis: diagnostic challenges in clinically and radiologically isolated syndrome patients. Curr Opin Neurol. 2021;34(3):277-285. doi: 10.1097/WCO.0000000000000921.