

Fachklinik für Neurologie Dietenbronn

Prof. Dr. med. Erich Mauch

Verlaufsuntersuchung von Patienten mit Multipler Sklerose
unter einer Behandlung mit Natalizumab (Tysabri®) unter
besonderer Berücksichtigung der Kernspintomographie

-

Eine retrospektive Longitudinalstudie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der

Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Anna Fabia Lührmann

geboren in Darmstadt

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Erich Mauch

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernd Schmitz

Tag der Promotion: 09.02.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	i
Abbildungsverzeichnis.....	iii
Tabellenverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Epidemiologie der Multiplen Sklerose	1
1.2 Ätiologie und Pathophysiologie der Multiplen Sklerose.....	2
1.3 Klinik der Multiplen Sklerose	2
1.4 Diagnostik der Multiplen Sklerose	5
1.5 Therapieansätze und Verlauf	9
1.6 Natalizumab (Tysabri®).....	10
1.7 Fragestellung	12
2 Patienten und Methodik.....	14
2.1 Patientenkollektiv	14
2.2 Klinische Daten	15
2.3 Methodik.....	19
3 Ergebnisse	27
3.1 Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	27
3.2 Klinische Verlaufsformen.....	33
3.3 T2-Läsionsvolumen.....	37
3.4 Abhängigkeit des EDSS-Wertes vom T2-Läsionsvolumen.....	38
3.5 Axon-Myelin-Verlust	40
3.6 Abhängigkeit des EDSS-Wertes vom Axon-Myelin-Verlust.....	41
3.7 Floridität	42
3.8 Abhängigkeit des EDSS-Wertes von der Floridität.....	43
3.9 Globalatrophie.....	45

3.10	Abhängigkeit des EDSS-Wertes von der Globalatrophie	46
3.11	Bicaudate Ratio.....	47
3.12	Weite des dritten Ventrikels.....	49
3.13	Corpus Callosum Index	50
3.14	JC-Virus und PML	53
3.15	Einfluss von Krankheitsdauer und Immunvortherapie auf den klinischen Verlauf	53
4	Diskussion.....	55
4.1	Stellenwert der Globalatrophie-Messung bei MS Patienten	55
4.2	Expanded Disability Status Scale als Score zur Messung des klinischen Status	56
4.3	EDSS und Globalatrophie	56
4.4	EDSS und T2-Läsionsvolumen	58
4.5	EDSS und Axon-Myelin-Verlust	59
4.6	EDSS und Floridität.....	59
4.7	Probleme und Grenzen der vorliegenden Studie	60
4.8	Ausblick.....	61
5	Zusammenfassung.....	64
6	Literaturverzeichnis	66
	Danksagung	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlaufsmuster der Multiplen Sklerose nach (Lublin, Reingold 1996)	4
Abbildung 2: Stufentherapie der Multiplen Sklerose, aus (Deutsche Gesellschaft für Neurologie August 2014).....	10
Abbildung 3: Wirkmechanismus Natalizumab (Tysabri®), Abb. aus (Noseworthy, Kirkpatrick 2005).	11
Abbildung 4: Auswahl Patientenkollektiv	15
Abbildung 5: Darstellung der Untersuchungszeitpunkte der zwischen 15.08.2005 und 27.07.2012 untersuchten Patienten der Fachklinik für Neurologie Dietenbronn	20
Abbildung 6: Bicaudate Ratio, Abb. aus (Bermel, Bakshi 2006).....	23
Abbildung 7: Weite des dritten Ventrikels, Abb. aus (Bermel, Bakshi 2006)	23
Abbildung 8: Corpus Callosum Index, Abb. aus (Figueira et al. 2007)	24
Abbildung 9: EDSS-Wert bei Erstuntersuchung	27
Abbildung 10: EDSS-Wert bei Zweituntersuchung	28
Abbildung 11: EDSS-Wert bei Drittuntersuchung	29
Abbildung 12: EDSS-Wert bei Viertuntersuchung	30
Abbildung 13: EDSS Verlauf des Median	31
Abbildung 14: EDSS-Wertänderung bei Zweit- und Drittuntersuchung	32
Abbildung 15: Klinischer Verlauf im Vergleich zur Voruntersuchung, Abbrecher und Nichtabbrecher	33
Abbildung 16: Klinischer Verlauf im Vergleich zur Voruntersuchung, Nichtabbrecher	34
Abbildung 17: Klinischer Verlauf im Vergleich zur Voruntersuchung, Abbrecher .	35
Abbildung 18: Klinischer Verlauf im Vergleich zum Zeitpunkt der Viertuntersuchung im Vergleich zum Therapiebeginn mit Natalizumb (Tysabri)®	36
Abbildung 19: T2-Läsionsvolumen	38
Abbildung 20: Axon-Myelin-Verlust	40

Abbildung 21: Floridität.....	43
Abbildung 22: Globalatrophie	45
Abbildung 23: Bicaudate Ratio	48
Abbildung 24: Bicaudate Ratio, Mittelwert.....	48
Abbildung 25: Weite des dritten Ventrikels.....	49
Abbildung 26: Weite des dritten Ventrikels, Mittelwert.....	50
Abbildung 27: Corpus Callosum Index	51
Abbildung 28: Corpus Callosum Index, Mittelwert.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostische McDonald-Kriterien nach (Polman et al. 2011).....	6
Tabelle 2: Übersicht über die Parameter Patientenalter, Krankheitsdauer, Immunvorbehandlung und Therapie mit Natalizumab (Tysabri®)	18
Tabelle 3: Übersicht über die Parameter Geschlecht, Krankheitsverlauf, Immunvorbehandlung, JC-Virus und Begleiterkrankung	19
Tabelle 4: Einteilung der MRT-Befundparameter	25
Tabelle 5: Zusammenfassung Mittelwert und EDSS-Werte	31
Tabelle 6: Einteilung der Patienten nach EDSS	37
Tabelle 7: Abhängigkeit des EDSS-Wertes vom T2-Läsionsvolumen.....	39
Tabelle 8: Klinischer Verlauf und Verlauf des T2-Läsionsvolumens.....	39
Tabelle 9: Abhängigkeit des EDSS-Wertes vom Axon-Myelin-Verlust	41
Tabelle 10: Klinischer Verlauf und Verlauf des Axon-Myelin-Verlustes.....	42
Tabelle 11: Abhängigkeit des EDSS-Wertes von der Floridität	44
Tabelle 12: Klinischer Verlauf und Entwicklung der Floridef Läsionen	44
Tabelle 13: Abhängigkeit des EDSS-Wertes von der Globalatrophie.....	46
Tabelle 14: Klinischer Verlauf und Verlauf der Globalatrophie	47
Tabelle 15: Übersicht medianer EDSS-Wert und Mittelwerte der quantitativen Kernspinparameter.....	52
Tabelle 16: Prozentuale Veränderung der Mittelwerte der quantitativen Kernspinparameter.....	52
Tabelle 17: Klinische Verschlechterung und Krankheitsdauer	53
Tabelle 18: Klinische Verschlechterung und Immunvortherapie.....	54

Abkürzungsverzeichnis

95% KI	95%iges Konfidenzintervall
Abb.	Abbildung
AMV	Axon-Myelin-Verlust
BCR	Bicaudate Ratio
bzw.	Beziehungsweise
CCI	Corpus Callosum Index
CIS	Clinically Isolated Syndrome
CSF	Cerebrospinal fluid
CT	Computertomographie
DTI	diffusion tensor imaging proton MR spectroscopy
DIR	Double-inversion-recovery
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EU	Europäische Union
F	Floridität
Fe	Eisen
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GA	Globalatrophie
Gd	Gadolinium
¹ HMRs	proton MR spectroscopy
IgG	Immunglobulin G
JCV	JC-Virus
KM	Kontrastmittel
mg/d	Milligramm pro Tag
MRT	Magnetresonanztomographie
MRT0	Magnetresonanztomographie Zeitpunkt 0
MRT1	Magnetresonanztomographie Zeitpunkt 1
MRT-1	Magnetresonanztomographie Zeitpunkt -1
MRT2	Magnetresonanztomographie Zeitpunkt 2
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MTI	Magnetization-transfer-imaging
NAWM	Normal appearing white matter

NNMS	National Multiple Sclerosis Society
PD	Protonendichte
PPMS	Primary progressive multiple sclerosis
PSIR	Phase-inversion-recovery
RRMS	Relapsing remitting multiple sclerosis
SD	Standardabweichung
s.o.	Siehe oben
SPMS	Secondary progressive multiple sclerosis
T2-LV	T2-Läsionsvolumen
VM	Verteilungsmuster
vs.	Versus
W3V	Weite des dritten Ventrikels
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

„Fast die ganze linke Seite ist paralytisch, in Bezug auf die Empfindung, die Bewegung der Muskeln ist noch vorhanden. [...] Über der linken Augenbraue, wo die Nase anfängt, liegt ein Druck wie Bley, der nie aufhört, seit beinahe 2 Jahren. [...] Damit ist auch das linke Auge sehr schwach und leidend, stimmt oft nicht zusammen mit dem rechten und zu Zeiten entsteht dadurch eine Verwirrung des Gesichts, die weit unleidlicher ist, als das Dunkel der vollen Blindheit.“ schrieb Heinrich Heine am 12. April 1843 an seinen Bruder Maximilian, Militärarzt in St. Petersburg (Heinrich Heine 1976). In seinen Briefen jener Zeit finden sich verschiedene Anzeichen und Beschreibungen von Symptomen, die in der Rückschau die Diagnose einer Multiplen Sklerose nahelegen. Der 35-jährige Schriftsteller erkrankte 1832 an einer Lähmung der linken Hand, zwei Jahre später an Sehstörungen, schließlich kamen Gesichtslähmungen, Taubheit der unteren Körperhälfte und Impotenz hinzu (Jellinek 1990).

Der französische Neurologe und Pathologe Jean-Martin Charcot (1825-1893) beschrieb als einer der ersten das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose (MS). Er forschte am Pariser Krankenhaus „La Salpêtrière“ und veröffentlichte eine umfassende klinische und pathologische Beschreibung der Krankheit, die er „sclérose en plaque“ nannte (Charcot JM 1868). Im heutigen klinischen Sprachgebrauch haben sich die Bezeichnungen Multiple Sklerose und Encephalomyelitis disseminata durchgesetzt.

1.1 Definition und Epidemiologie der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und die Krankheit, die im jungen Erwachsenenalter am häufigsten zu einer dauerhaften Behinderung führt (Lassmann et al. 1998). Das Erstmanifestationsalter liegt meist zwischen 20 und 40 Jahren, wobei Frauen zwei- bis dreimal häufiger betroffen sind als Männer (Kenealy et al. 2003). Die geschätzte Zahl der weltweit Erkrankten schwankt derzeit zwischen einer und über zweieinhalb Millionen (Kantarci u. Wingerchuk 2006; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft 2013). Die Prävalenz der MS zeigt

deutliche geographische Unterschiede, so gelten Schweden, Norwegen und Kanada als Länder mit der höchsten Prävalenz (>150/100.000) weltweit (Multiple Sclerosis International Federation 2013). In Deutschland liegt die Prävalenz bei 149/100.000 bei einer Gesamtzahl von etwa 130.000 Erkrankten (Hein u. Hopfenmüller 2000; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft 2013).

1.2 Ätiologie und Pathophysiologie der Multiplen Sklerose

Die Ätiologie der MS ist trotz erheblicher Forschungsanstrengungen noch immer nicht vollständig geklärt. Es wird ein multifaktorielles Geschehen in Abhängigkeit von genetischer Disposition und dem Einfluss von Umweltfaktoren angenommen. Nach derzeitiger Auffassung handelt es sich um eine überwiegend T-Zell-vermittelte Immunreaktion, die eine Entzündungsreaktion vor allem der weißen Substanz mit entmarkenden Herden hervorruft sowie zu degenerativer axonaler Schädigung, reaktiver Gliose und begrenzter Remyelinisierung führt (Rosche et al. 2003). Am häufigsten finden sich die meist rund oder oval geformten Herde asymmetrisch verteilt in periventrikulärer und juxtakortikaler weißer Substanz, dem Balken und infratentoriellen Bereichen, wie Pons und Kleinhirn (Filippi u. Rocca 2011). Als Ausdruck einer irreversiblen neurodegenerativen Schädigung kommt es teilweise bereits im frühen Krankheitsverlauf zu Zeichen einer globalen Hirnatrophie (Radu et al. 2013).

1.3 Klinik der Multiplen Sklerose

1.3.1 Verlauf

Charakteristisch für die MS ist das schubweise Auftreten der Symptome sowie deren Remission. Ein Schub ist dabei definiert als das Auftreten neuer oder das Wiederauftreten bzw. die Verschlechterung bereits bestehender Symptome für mindestens 24 Stunden. Nach Definition müssen für die Diagnose eines neuen Schubes mindestens 30 Tage seit dem vorhergegangenen Schub vergangen sein und die Symptome dürfen nicht im Rahmen von Infekten oder erhöhter Körpertemperatur auftreten (McDonald et al. 2001).

Es werden drei verschiedene Verlaufstypen unterschieden:

1. Schubförmig-remittierender Verlauf bzw. relapsing remitting MS (RRMS)
2. Sekundär chronisch-progredienter Verlauf bzw. secondary progressive MS (SPMS)
3. Primär chronisch-progredienter Verlauf bzw. primary progressive MS (PPMS)

Der schubförmig-remittierende Verlauf ist definiert als das Auftreten von Schüben mit vollständiger oder teilweiser Remission jedoch ohne Progress im Intervall, während beim sekundär chronisch-progredienten Verlauf die Remission zwischen den Schüben nicht vollständig und die Symptomatik langsam progredient ist. Der primär chronisch-progrediente Verlauf ist definiert als von Beginn an progrediente Symptomatik ohne Schübe (Lublin u. Reingold 1996).

Bei circa 85% der Patienten verläuft die MS initial schubförmig-remittierend (Noseworthy et al. 2000). Nach etwa 10 Jahren geht bei der Hälfte der Patienten der schubförmig-remittierende in einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf über (Weinshenker et al. 1989). Bei nur etwa 15% der Patienten verläuft die MS primär chronisch-progredient (Lublin u. Reingold 1996). Bei Auftreten eines ersten klinischen Schubes ohne objektiv darstellbare Läsion spricht man von klinisch isoliertem Syndrom (CIS). Die verschiedenen Verlaufsformen der MS sind in Abbildung 1 dargestellt.

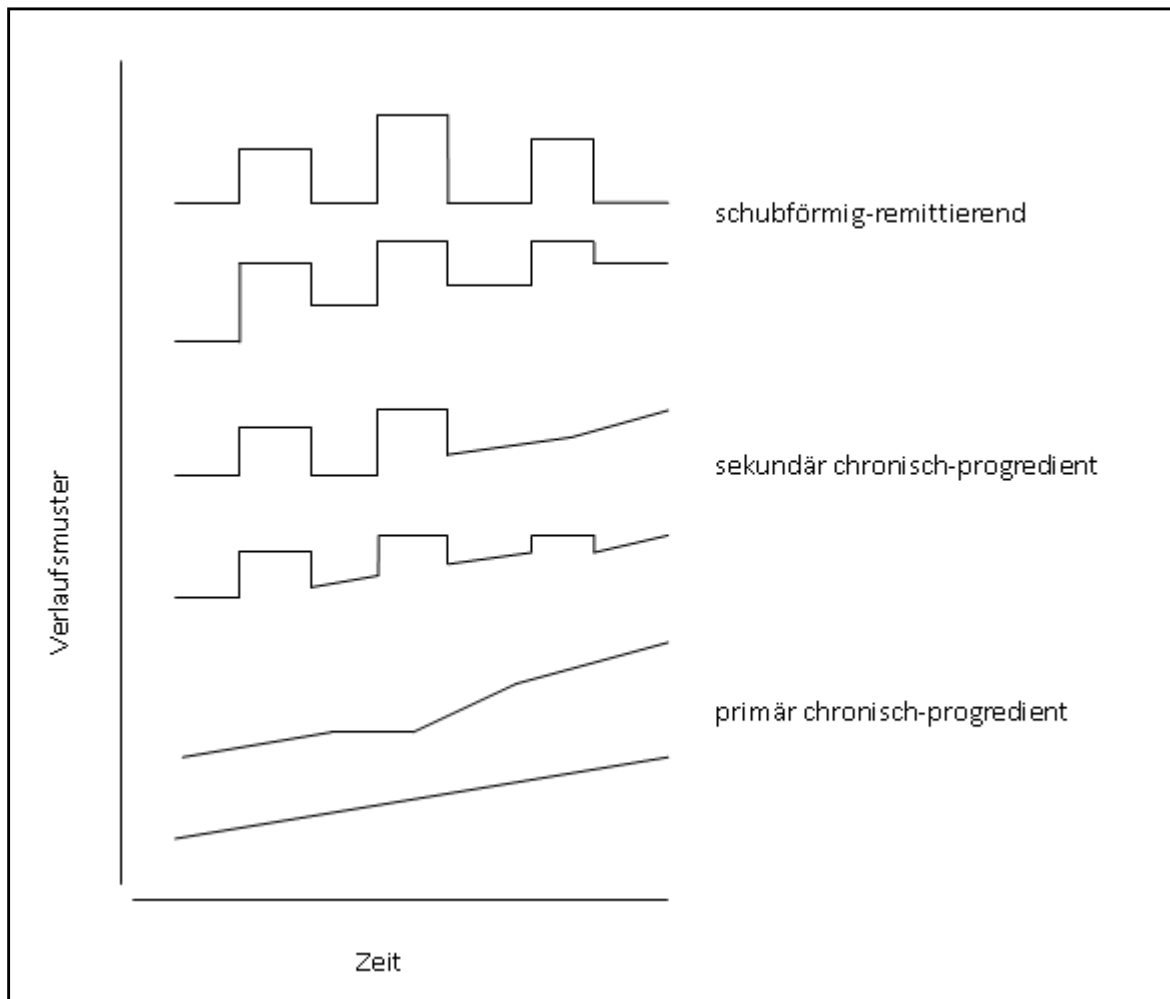


Abbildung 1: Verlaufsmuster der Multiplen Sklerose nach (Lublin u. Reingold 1996)

1.3.2 Symptome

Die klinische Manifestation der MS ist durch eine Vielzahl verschiedener Symptome dominiert. Da das Auftreten krankheitstypischer Läsionen prinzipiell an jeder Stelle des ZNS möglich ist, können klinische Erscheinungen sehr stark variieren. Häufig treten die Symptome initial isoliert auf, zeigen sich im Verlauf jedoch meist als eine Kombination von Symptomen. Aufgrund der anfangs nur schwach ausgeprägten und lediglich vorübergehenden klinischen Symptomatik können sich viele Patienten nicht eindeutig an den Beginn ihrer Erkrankung erinnern. Dies erschwert die Erfassung klinischer Daten und führt zu unterschiedlichen Angaben bezüglich der Häufigkeiten von Erstsymptomen bei MS.

Zu den häufigsten Erstsymptomen gehören Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, Schwäche der Extremitäten und Gleichgewichtsstörungen. Im Bereich des visuellen Systems treten Retrobulbärneuritis, Nystagmus, Blickparesen oder

internukleäre Ophthalmoplegie auf. Veränderungen des zerebellären Systems zeigen sich als Nystagmus, Intentionstremor, skandierende Sprache sowie Gang- oder Standataxie. Vegetative Symptome äußern sich als Blasenentleerungsstörungen, Stuhlinkontinenz und Sexualstörungen. Ebenfalls typisch ist eine rasche Ermüdbarkeit, die als Fatigue bezeichnet wird. Kognitive Einschränkungen sowie psychiatrische Symptome wie depressive Verstimmung, Affektlabilität und demenzielle Entwicklungen begleiten die Krankheit meist im fortgeschrittenen Stadium (Hoffmann u. Köhler 2012). Als typische Zeichen bei MS gelten das „Uhthoff-Phänomen“, eine vorübergehende Verschlechterung der Symptome bei Erhöhung der Körpertemperatur, und das „Lhermitte-Zeichen“, sensible Reizerscheinungen am Rücken und an den Extremitäten bei forciertem Vorbeugen des Kopfes (Hoffmann u. Köhler 2012).

1.4 Diagnostik der Multiplen Sklerose

Aufgrund des heterogenen klinischen Erscheinungsbildes der MS mit häufig unspezifischen Initialsymptomen, ergeben sich Schwierigkeiten in der Diagnosestellung. Die Einführung diagnostischer Kriterien anhand von klinischen, laborchemischen und neuroradiologischen Befunden erleichtert die Diagnosestellung und erhöht die Diagnosesicherheit im klinischen Alltag.

1.4.1 Klinische Diagnosekriterien

2001 veröffentlichte das International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis unter dem Vorsitz von Ian McDonald Diagnosekriterien, die die Magnetresonanztomographie (MRT) in der Diagnosesicherung miteinbeziehen und nach ihrer Überarbeitung 2005 und 2010 durch Polmann heute international im klinischen Alltag angewandt werden. Die MS-Diagnose wird dabei in „MS“, „mögliche MS“ und „keine MS“ eingeteilt. Die McDonald-Kriterien ermöglichen eine Diagnosestellung bereits nach dem ersten Schub, wenn durch die MRT eine zeitliche Dissemination festgestellt werden kann. Eine Übersicht der revidierten McDonald-Kriterien ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Diagnostische McDonald-Kriterien nach (Polman et al. 2011)

Schübe	Objektiv nachweisbare Läsionen	Zusätzlich erforderliche Daten zur Diagnosestellung
≥ 2	≥2	Keine Untersuchung erforderlich, klinische Evidenz ausreichend
≥ 2	1	Räumliche Dissemination: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 T2-Läsion in mindestens 2 der 4 Regionen: periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell spinal (symptomatische Hirnstamm-/spinale Läsionen zählen nicht) oder • Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation in einer anderen Lokalisation
1	≥ 2	Zeitliche Dissemination: <ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitiger Nachweis asymptomatischer Gd-anreichernder und nichtanreichernder Läsionen in einer Untersuchung oder • Nachweis einer neuen T2-Läsion und/oder Gd-anreichernder Läsion in einem Follow-up-MRT (unabhängig vom zeitlichen Abstand zwischen den Untersuchungen) oder • zweites klinisches Ereignis
1 (monosymptomatisch, CIS)	1	Räumliche und zeitliche Dissemination (s.o.)
0 (von Beginn an Progression)		Krankheitsprogression über mindestens 1 Jahr (retrospektiv oder prospektiv festgestellt) und 2 von 3 der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis der örtlichen Dissemination zerebral durch ≥ 1 T2-Läsion in 1 der 4 typischen Regionen (s.o.) • Nachweis der örtlichen Dissemination spinal durch ≥ 2 spinale Läsionen (symptomatische Hirnstamm-/spinale Läsionen zählen nicht) • positiver Liquorbefund (Nachweis oligoklonaler Banden in der isoelektrischen Fokussierung und/oder autochtone IgG-Synthese)

Gd = Gadolinium, MRT = Magnetresonanztomographie, CIS = klinisch isoliertes Syndrom, s.o. = siehe oben, IgG = Immunglobulin G

Die von John F. Kurtzke 1983 eingeführte Expanded Disability Status Scale (EDSS) ermöglicht eine einheitliche Einteilung der Schweregrade der Behinderung bei MS. Durch ärztliche Untersuchung funktioneller Systeme wie Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Sehfunktionen, Blasen-Mastdarmfunktion und

zerebrale Funktion, werden neurologische Defizite quantitativ erfasst und mit zusätzlichen Angaben zur Gehstrecke ein EDSS-Score gebildet. Dieser reicht von 0 (= keinerlei Einschränkung) bis 10 (= Tod durch MS). Ab einem Score von 4 besteht eine Verminderung der möglichen Gehstrecke, während Patienten ab einem Score von 7 überwiegend auf einen Rollstuhl angewiesen sind (Kurtzke 1983).

1.4.2 Laborchemische Diagnosekriterien

Die Bedeutung der Liquordiagnostik ist nach Revision der McDonald-Kriterien von 2010 eher in den Hintergrund gerückt und bei schubförmig-progredientem Verlauf der MS neben dem Nachweis von ≥ 2 MS-typischen MRT-Läsionen nicht mehr zwingend. Zur Objektivierung einer chronisch-entzündlichen Ätiopathogenese und im Rahmen der Differentialdiagnostik wird die laborchemische Untersuchung des Liquors aber weiterhin empfohlen (Tumani et al. 2011). Als positiver Liquorbefund gilt hierbei der isolierte Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor bzw. einer autochthonen IgG-Produktion im Liquorkompartiment.

Zur Risikoeinschätzung der Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) wird vor Beginn der Behandlung ein JC-Virus-Test im Blut durchgeführt. Das JC-Virus ist der Erreger der Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML) (Padgett et al. 1971), einer möglichen Nebenwirkung der Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) (Langer-Gould et al. 2005; Kleinschmidt-DeMasters et al. 2012).

1.4.3 Elektrophysiologische Diagnosekriterien

Mit Hilfe visuell, motorisch, somatosensibel und akustisch evozierter Potentiale kann man die Reizleitungsgeschwindigkeit in den entsprechenden Bahnsystemen messen. Eine Leitungsverzögerung (Latenz) der Antwortpotentiale auf den definierten Reiz weist auf eine Demyelinisierung hin. Axonale Schädigungen manifestieren sich als Amplitudenveränderungen der Reizantwortpotentiale. Sie dienen hauptsächlich der Darstellung klinisch stummer Herde.

1.4.4 Neuroradiologische Diagnosekriterien

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat die Computertomographie (CT) als neuroradiologisches Verfahren abgelöst, da sie eine deutlich sensitivere Darstellung MS-spezifischer Läsionen ermöglicht (Young et al. 1981). Im Untersuchungsprotokoll zur Diagnostik der MS werden die Verwendung von sagittaler FLAIR-Sequenz, axialer PD/T2- Sequenz, axialer FLAIR-Sequenz sowie T1-Sequenz mit gadoliniumhaltiger Kontrastmittelgabe vorgeschlagen (Traboulee 2004; Simon et al. 2006). T1-gewichtete Aufnahmen eignen sich insbesondere zur Identifikation alter ZNS-Läsionen. Die MS-Plaques erscheinen hierbei hypointens, meist scharf begrenzt und werden als „black holes“ bezeichnet. Sie sind Ausdruck irreversiblen Untergangs von Hirngewebe mit axonaler Schädigung. Zur Darstellung aktiver Läsionen mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke wird in der T1-Wichtung das Kontrastmittel Gadolinium verwendet, das die aktiven Läsionen circa vier bis sechs Wochen aufnehmen und das sie als hyperintense Flächen markiert (Nesbit et al. 1991; Traboulee 2004). In der T2-Wichtung können sowohl neue als auch alte Läsionen als hyperintense Herde dargestellt werden (Harting et al. 2003).

Die bisher angewandten MRT-Kriterien der räumlichen Dissemination nach Barkhof/Tintoré wiesen zwar eine hohe Spezifität und Sensitivität auf, erforderten jedoch sehr erfahrene Beurteiler. Im Rahmen der europäischen multizentrischen MAGNIMS-Studie (Magnetic Imaging in MS) wurde 2007 eine Vereinfachung der MRT-Kriterien der räumlichen Dissemination vorgeschlagen. Das Kriterium der räumlichen Dissemination ist demnach erfüllt, wenn mindestens eine T2-Läsion in mindestens zwei von vier charakteristischen Regionen (juxtakortikal, periventrikulär, infratentoriell, spinal) nachweisbar ist, wobei symptomatische infratentorielle bzw. spinale Läsionen nicht berücksichtigt werden dürfen (Swanton et al. 2006).

Voraussetzung für das Kriterium der zeitlichen Dissemination ist entweder

1. der Nachweis einer asymptomatischen kontrastmittelanreichernden Läsion sowie der Ausschluss einer anderen Ursache für das Vorliegen Gd-anreichernder Läsionen oder
2. der bildgebende Nachweis einer neuen T2-Läsion bzw. einer neuen Gd-anreichernden Läsion in einer Follow-up-Bildgebung oder

3. ein erneutes klinische Ereignis (Rovira et al. 2009; Montalban et al. 2010). (Vergleiche Tabelle 1).

1.5 Therapieansätze und Verlauf

Derzeit gibt es keine kausale Therapie für die MS. Aktuelle Behandlungsziele sind daher, die Frequenz und Dauer von Schüben zu reduzieren, die Remissionen zu beschleunigen, bleibende Schäden zu verhindern sowie einer Behinderung durch Krankheitsprogression vorzubeugen.

Die Therapie eines akuten Krankheitsschubes besteht in der sofortigen intravenösen Gabe von hochdosierten Glukokortikoiden z.B. je 500-1000 mg/d Methylprednisolon als Kurzinfusion an drei bis fünf aufeinander folgenden Tagen. Diese sollte anschließend oral ausgeschlichen werden (Rieckmann et al. 2002). Beim Versagen der Kortikoidbehandlung kann eine Plasmapherese zur Behandlung eines akuten Schubes durchgeführt werden (Schilling et al. 2006).

Zur Behandlung der MS im schubfreien Intervall stehen verschiedene Präparate zur Verfügung. Als immunmodulierende Basistherapeutika werden Interferon- β -Präparate (IFN- β 1a: Avonex®/Biogen Idec, Rebif®/Merck-Serono; IFN- β 1b: Betaferon®/Bayer-Schering, Extavia®/Novartis) und Glatirameracetat (Copaxone®) bei RRMS sowie CIS (mit hohem Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten MS) eingesetzt. Interferon- β -Präparate zeigen anfänglich eine signifikante Reduktion der Schubfrequenz sowie der MRT-Läsionen (Comi et al. 2001). Insbesondere der frühe Einsatz von Interferon- β scheint das Risiko einer Krankheitsprogression im Vergleich zum späten Einsatz des Therapeutikums zu verringern (Kappos et al. 2007). Dieser Effekt verändert sich jedoch mit zunehmender Behandlungsdauer, so dass nach fünf Jahren kein signifikanter Benefit bezüglich des Behinderungsgrades mehr gezeigt werden kann (Kinkel et al. 2006). Glatirameracetat konnte in verschiedenen Studien eine den Beta-Interferonen vergleichbare Reduktion der Schubfrequenz bei relativ geringer Nebenwirkungsrate erzielen (Johnson et al. 1998; Khan et al. 2001; O'Connor P et al. 2009). Neuere Basistherapeutika bei der Behandlung der RRMS sind die oralen Therapeutika Dimethylfumarat (Tecfidera®) und Teriflunomid (Aubagio®) sowie das modifizierte Interferonpräparat Peginterferon beta-1a (Plegridy®) in subkutaner Darreichungsform. Bei hochaktivem Verlauf einer RRMS, ohne Ansprechen auf eine Therapie mit Interferon- β -Präparaten und rascher

Krankheitsprogression, stellt die intravenöse Gabe monoklonaler Antikörper wie Natalizumab (Tysabri®) und Alemtuzumab (Lemtrada®) neben der oralen Therapie mit Fingolimod (Gilenya®) eine Option zur Eskalation dar, siehe 1.6. Als Eskalationstherapeutika bei schweren Krankheitsverläufen der RRMS können auch die immunsuppressiven Substanzen Mitoxantron und Cyclophosphamid eingesetzt werden. Diese werden ebenfalls in der Therapie der SPMS verwendet. Eine Übersicht über das Stufenschema der medikamentösen Therapie der Multiplen Sklerose zeigt Abbildung 2. Seit Juni 2016 ist mit Daclizumab (Zinbryta®) ein weiterer monoklonaler Antikörper für die Behandlung der RRMS zugelassen.

Indikation	CIS ¹		RRMS ¹			SPMS ¹	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform		1. Wahl - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	2. Wahl - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²	3. Wahl - Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
	Milde/moderate Verlaufsform	- Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc	- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - PEG-IFN-β 1a sc - Teriflunomid (- Azathioprin) ² (- IVIg) ²				- Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²
Schubtherapie	2. Wahl						
				- Plasmaseparation			
1. Wahl							
			- Methylprednisolonpuls				

Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt.

¹ Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens)

² zugelassen wenn Interferon-β nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht

³ Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen

⁴ zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren

Abbildung 2: Stufentherapie der Multiplen Sklerose, aus (Deutsche Gesellschaft für Neurologie August 2014)

CIS = Clinical isolated syndrome, RRMS = Relapsing remitting Multiple Sclerosis, SPMS = Secondary progressive Multiple Sclerosis

1.6 Natalizumab (Tysabri®)

Die Entwicklung des monoklonalen Antikörpers Natalizumab (Tysabri®) hat die Behandlungsmöglichkeiten der schubförmigen MS um ein wirksames und hoch spezifisches Medikament erweitert (Ropper 2006). Natalizumab (Tysabri®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen α4-Integrin, der VLA-4 (Very Late

Antigen-4) auf der Oberfläche zahlreicher Immunzellen erkennt. Die Bindung von Natalizumab (Tysabri®) an VLA-4 blockiert dessen Interaktion mit dem Liganden VCAM (Vascular Cell Adesion Molecule) auf der Oberfläche von Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke und vermindert somit die Auswanderung von Lymphozyten und Monozyten in entzündlich verändertes Gewebe (Simmons 2005). Eine vereinfachte Darstellung des Wirkmechanismus von Natalizumab (Tysabri®) zeigt Abbildung 3.

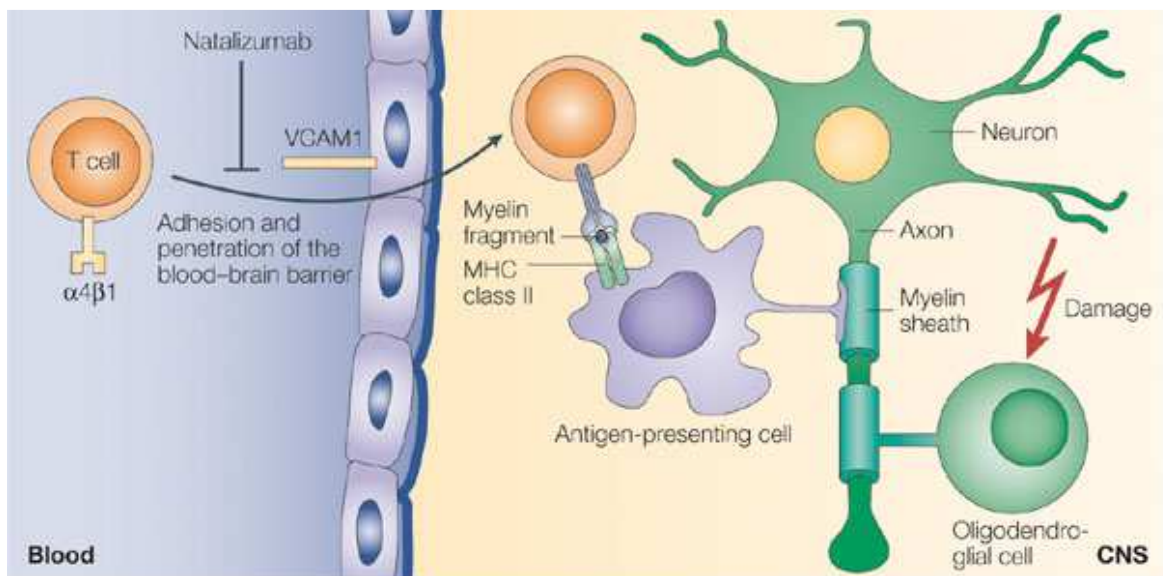


Abbildung 3: Wirkmechanismus Natalizumab (Tysabri®), Abb. aus (Noseworthy u. Kirkpatrick 2005).

$\alpha 4 \beta 1$ = $\alpha 4 \beta 1$ -Integrin, VCAM = Vascular Cell Adhesion Molecule, MHC = Major Histocompatibility Complex, CNS = Central Nervous System

Seit Juli 2006 ist Natalizumab (Tysabri®) in der EU zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie bei MS zugelassen. Die Indikation ist bisher auf Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS und hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem IFN- β -Präparat oder unbehandelten Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender MS (mindestens zwei schwere Schübe pro Jahr) beschränkt (Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). Rieckmann P 2006). In der randomisierten placebokontrollierten AFFIRM-Studie konnte eine Reduktion der jährlichen Schubrate um 68% sowie eine Reduktion neuer Läsionen in der MRT um 83% festgestellt werden (Polman et al. 2006). Die SENTINEL-Studie beschreibt einen Rückgang der jährlichen Schubrate um 25% unter Monotherapie mit Natalizumab (Tysabri®) und um 66% unter

Kombinationstherapie mit Natalizumab (Tysabri®) und Interferon-β (Avonex®) (Rudick et al. 2006). In der Studie von Radu et al. zeigten sich nach zwei Jahren bei 67% der Patienten unter Kombinationstherapie mit Natalizumab (Tysabri®) und Interferon-β (Avonex®) keine neuen T2-Läsionen im Vergleich zu 30% der Patienten, die eine Monotherapie mit Interferon-β (Avonex®) erhielten (Radue et al. 2010). Nach zwei Jahren ist das T2-Läsionsvolumen (T2-LV) in dieser Studie bei den Patienten mit Kombinationstherapie gesunken, während es bei jenen mit Monotherapie gestiegen ist. Auch die Zunahme des T1-Läsionsvolumens und der durchschnittlichen Anzahl an T1-Läsionen sowie die Rate der Globalatrophie (GA) entwickelten sich innerhalb von zwei Jahren bei den Patienten geringer, die eine Natalizumab (Tysabri®)-Kombinationstherapie erhielten.

Die meist gefürchtete Komplikation unter der Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) ist die Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML), eine schwere demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch das JC-Virus (JCV) verursacht wird. Bis Mai 2012 wurden insgesamt 212 Fälle von 99571 mit Natalizumab (Tysabri®) behandelten Patienten bestätigt. Die Inzidenz beträgt somit 2,1 Erkrankungen pro 1000 Patienten, die jedoch auf 11,1 Erkrankungen pro 1000 Patienten ansteigt, sofern diese Patienten einen positiven JC-Antikörpernachweis aufweisen, vorher immunsuppressiv behandelt und länger als zwei Jahre mit Natalizumab (Tysabri®) therapiert wurden (Bloomgren et al. 2012).

1.7 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Krankheitsverlauf von MS-Patienten unter der Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) über einen längeren Zeitraum (zwei bis sieben Jahre) darzustellen. Dazu wird mit Hilfe der EDSS der Verlauf des klinisch-neurologischen Defizits dem Verlauf der Bildgebung in der kranialen MRT gegenübergestellt. Besonderes Interesse gilt hierbei neben der Untersuchung des T2-Läsionsvolumens, des Axon-Myelin-Verlustes und der Floridität vor allem der Entwicklung einer Hirnatrophie durch Bestimmung der Globalatrophie mit ihren zweidimensional gemessenen Parametern Bicaudate Ratio, Weite des dritten Ventrikels und dem Corpus Callosum Index. Weiterhin soll untersucht werden, ob es im klinischen Verlauf einen Unterschied zwischen Patienten gibt, welche die Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) nach einer Therapiedauer von mindestens zwei Jahren abgebrochen haben und jenen, die die Therapie bis zum Zeitpunkt

der Datenerhebung kontinuierlich fortführten. Es soll ebenso untersucht werden, ob sich in der MRT erste Hinweise auf eine PML als mögliche Nebenwirkung der Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) ergaben.

Schließlich soll noch die Frage untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen klinischem Verlauf und Krankheitsdauer bei Therapiebeginn mit Natalizumab (Tysabri®) oder klinischem Verlauf und vorhergehender Immuntherapie gibt.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurden klinische Daten und bildgebende Untersuchungsergebnisse von MS-Patienten der Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, die im Zeitraum vom 15.08.2005 bis zum 27.07.2012 behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Eine Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission liegt vor. Bei allen Patienten lag eine klinisch gesicherte MS nach den McDonald-Kriterien vor. Die Diagnose war jeweils von einem erfahrenen Neurologen gestellt worden. Es wurden MS-Patienten gesucht, die mit dem humanen monoklonalen Integrin- α 4-Antikörper Natalizumab (Tysabri®) behandelt wurden. Von diesen Patienten wurden diejenigen berücksichtigt, die sich seit mindestens 24 Monaten (zwei Jahren) in Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) befanden. Von diesen Patienten wurden jene ausgewählt, von denen eine MRT-Untersuchung des Schädels ein Jahr vor Therapiebeginn mit Natalizumab (Tysabri®), zum Zeitpunkt des Therapiebeginns, zwei Jahre nach Therapiebeginn sowie eine zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Juli 2012 aktuelle MRT-Untersuchung vorlag. Bei Patienten, die Natalizumab (Tysabri®) erst seit genau zwei Jahren erhalten hatten, entsprachen sich die letzten beiden Aufnahmen. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen nicht zu jedem der vier beschriebenen Zeitpunkte eine kraniale MRT-Untersuchung vorlag oder die Erfassung klinischer Parameter unvollständig war. Daraus ergab sich eine Zahl von 52 Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden konnten. 17 (32,7%) von diesen 52 Patienten haben die Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) nach einer Behandlung von über zwei Jahren abgebrochen. Die Therapie wurde in den meisten Fällen auf Wunsch des Patienten aufgrund des steigenden Risikos einer PML nach zweijähriger Therapie (Sorensen et al. 2012; Ropper 2012) abgebrochen. Diesem Patientenkollektiv soll an späterer Stelle besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Ein Flussdiagramm der Auswahl des Patientenkollektivs ist in Abbildung 4 gezeigt.

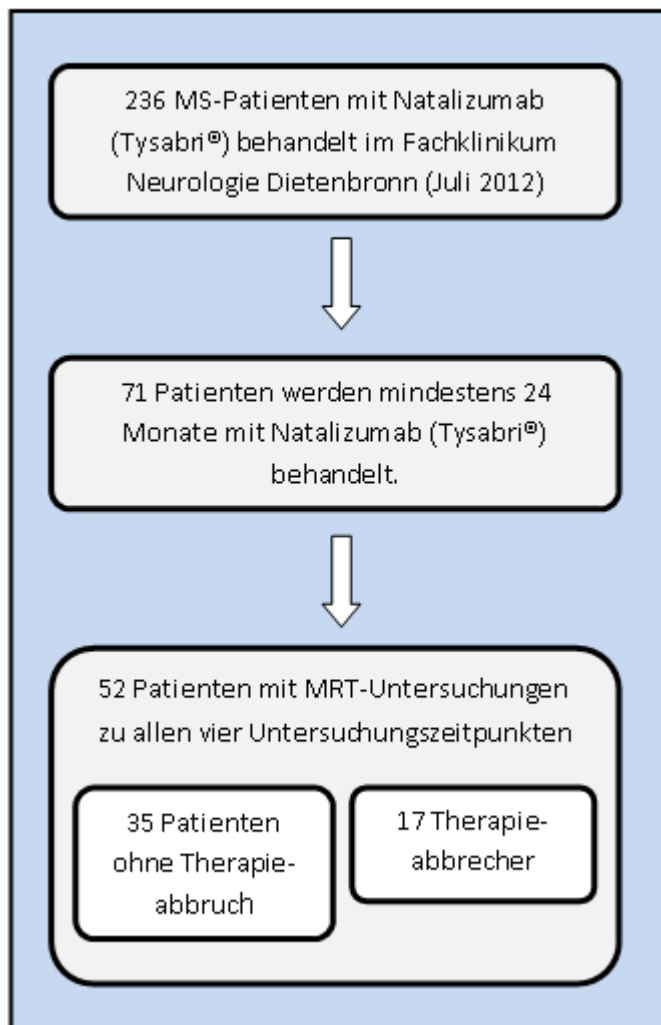


Abbildung 4: Auswahl Patientenkollektiv

2.2 Klinische Daten

Zur Erhebung der klinischen Daten wurden die archivierten Patientenakten untersucht. Folgende Merkmale wurden erhoben:

2.2.1 Geschlechtsverteilung und Altersverteilung

Unter den Patienten waren 27 (51,9%) weiblichen und 25 (48,1%) männlichen Geschlechts. Das Patientenalter lag im Durchschnitt bei 39 Jahren [Standardabweichung (SD) ± 9] mit einer Spannweite von 17 bis 56 Jahren. Das ermittelte Patientenalter bezieht sich auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Natalizumab (Tysabri®).

2.2.2 Krankheitsverlauf und Krankheitsdauer

Bei 40 (76,9%) von 52 Patienten lag zum Zeitpunkt der letzten MRT-Untersuchung ein schubförmig-remittierender Verlauf vor. 12 (23,1%) Patienten zeigten einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf mit noch überlagernden Schüben. Bei keinem der untersuchten Patienten wurde ein primär chronisch-progredienter Verlauf diagnostiziert. Die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Natalizumab (Tysabri®) lag zwischen drei und 29 Jahren bei einer mittleren Dauer von 14 [SD ±7] Jahren.

2.2.3 Klinische Untersuchung

Zur Einteilung des Schweregrades der Behinderung von MS-Patienten wurde die von Kurtzke entwickelte Expanded Disability Status Scale (EDSS) benutzt. Der Status wird durch eine ärztliche Untersuchung der funktionellen Systeme Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Sehfunktionen, Blasen-Mastdarmfunktion und zerebrale Funktion ermittelt und reicht von Grad 0, einer normalen neurologischen Untersuchung entsprechend, bis Grad 10, entsprechend Tod durch MS. Der Score wird dabei in 0,5 Punkteschritten eingeteilt. Ein Score von 1 entspricht dabei einer minimalen Abnormalität der funktionellen Systeme, ab einem Score von 4 beginnt die Einschränkung der Gehstrecke und ab einem Score von 7 sind die Patienten weitgehend auf den Rollstuhl angewiesen. Eine klinische Verbesserung wird dabei definiert als Abnahme des EDSS um 0,5. Es wurden die klinischen Untersuchungen ein Jahr vor Beginn der Therapie mit Natalizumab (Tysabri®), zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und unter Therapie berücksichtigt.

2.2.4 Medikamentöse Vorbehandlung

Vor Beginn der Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) erhielten 39 (75 %) Patienten eine immunmodulatorische oder immunsuppressive medikamentöse Vorbehandlung. Die Dauer der Vorbehandlung erstreckte sich im Mittel über 54 [SD ±62] Monate (vier Jahre und sechs Monate) mit der längsten Vorbehandlung von 288 Monaten (24 Jahren) und der kürzesten Vorbehandlung von drei Monaten. 38 (73,1%) von 52 Patienten wurden mit Mitoxantron vorbehandelt, sieben (13,5%) mit Methotrexat, fünf (9,6%) mit Azathioprin, vier (7,7%) mit

Cyclophosphamid und ein (1,9%) Patient mit Fingolimod. Davon wurden neun (17,3%) Patienten mit einer Zweifachkombination und drei (5,7%) mit einer Dreifachkombination therapiert. 13 (25%) Patienten wurden nicht immunsuppressiv oder immunmodulatorisch vortherapiert.

2.2.5 Therapie mit Natalizumab (Tysabri®)

Alle 52 Patienten des untersuchten Kollektivs erhielten eine medikamentöse Therapie mit dem humanen monoklonalen Integrin- α 4-Antikörper Natalizumab (Tysabri®). Das Medikament wurde alle vier Wochen in der Fachklinik für Neurologie Dietenbronn mit einer Dosis von 300mg als Infusion über einen venösen Zugang appliziert. Die Mindestdauer der Therapie zum Einschluss in diese Studie betrug 24 Monate. Die Dauer der Therapie wurde vom Zeitpunkt der ersten Gabe bis zum Zeitpunkt der letzten MRT-Untersuchung berechnet. Bei den Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, wurde die Therapiedauer entsprechend vom Zeitpunkt der ersten Gabe bis zum Zeitpunkt der letzten Gabe bestimmt. So ergab sich eine durchschnittliche Therapiedauer von 39 Monaten [SD \pm 10] (drei Jahren und drei Monaten) bei einer maximalen Dauer von 58 Monaten (vier Jahren und 10 Monaten) und einer minimalen von 24 Monaten (zwei Jahren). 17 Patienten haben die Therapie abgebrochen und wurden im Mittel 40 [SD \pm 11] Monate (drei Jahre und vier Monate) behandelt. In dieser Gruppe lag die längste Therapiedauer bei 58 Monaten (vier Jahren und zehn Monaten) und die kürzeste bei 25 Monaten (zwei Jahren und einem Monat).

2.2.6 JC-Virus-Test

Bei 26 (50%) Patienten lag ein positiver Antikörperstatus gegen das JC-Virus im Blut vor, bei 21 (40,4%) Patienten war dieser negativ. Bei fünf (9,6%) Patienten wurde kein JC-Virus-Test durchgeführt.

2.2.7 Begleiterkrankungen

Bei 29 (55,8%) Patienten lagen zum Zeitpunkt der letzten MRT-Untersuchung eine oder mehrere Begleiterkrankungen vor. Die häufigsten Erkrankungen waren Depression bei zwölf (23,1%) Patienten, arterielle Hypertonie bei fünf (9,6%)

Patienten und Diabetes mellitus Typ II bei drei (5,8%) Patienten. Weitere Begleiterkrankungen waren Koronare Herzkrankheit, Fettstoffwechselstörungen und Hypo- bzw. Hyperthyreose. Bei 23 (44,2%) Patienten war zum Zeitpunkt der letzten MRT-Untersuchung keine Begleiterkrankung bekannt.

Eine Übersicht über die einzelnen Parameter zeigen Tabelle 2 und Tabelle 3.

Tabelle 2: Übersicht über die Parameter Patientenalter, Krankheitsdauer, Immunvorbehandlung und Therapie mit Natalizumab (Tysabri®)

	Mittelwert	Standardabweichung	Untere Grenze	Obere Grenze
Patientenalter in [y]	39	± 9	17	56
Krankheitsdauer in [y]	14	± 7	3	29
Immunvorbehandlung Dauer in[m]	54	± 62	3	288
Natalizumabtherapie Dauer in [m]				
Alle Patienten (n=52)	39	± 10	24	58
Natalizumabtherapie Dauer in [m] Therapieabbrecher (n=17)	40	± 11	25	58
y = Jahre, m = Monate				

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

Tabelle 3: Übersicht über die Parameter Geschlecht, Krankheitsverlauf, Immunvorbehandlung, JC-Virus und Begleiterkrankung

Geschlecht (%)	Weiblich	27 (51,9%)
	Männlich	25 (48,1%)
Krankheitsverlauf (%)	RRMS	40 (76,9%)
	SPMS	12 (23,1%)
Keine Immunvorbehandlung (%)		13 (25%)
Immunvorbehandlung durchgeführt(%)		39 (75%)
	Mitoxantron	38 (73,1%)
	Methotrexat	7 (13,5%)
	Azathioprin	5 (9,6%)
	Cyclophosphamid	4 (7,7%)
	Fingolimod	1 (1,9%)
	2-fach Kombination	9 (17,3%)
	3-fach Kombination	3 (5,7%)
JC-Virus (%)	positiv	26 (50%)
	negativ	21 (40,4%)
	Nicht getestet	5 (9,6%)
Keine Begleiterkrankung (%)		23 (44,2%)
Begleiterkrankung vorhanden (%)		29 (55,8%)
	Depression	12 (23,1%)
	Arterielle Hypertonie	5 (9,6%)
	Diabetes Mellitus II	3 (5,8%)
RRMS = Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, SPMS = Secondary Progressive Multiple Sclerosis		

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

2.3 Methodik

2.3.1 Messzeitpunkt der MRT-Untersuchung

Zur Verlaufsbeobachtung der Krankheitsaktivität unter der Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) wurden für diese Arbeit kraniale MRT-Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten miteinander verglichen. Es wurden für jeden der 52 Patienten vier Messzeitpunkte gewählt. Die erste ausgewertete MRT-Untersuchung (MRT-1) fand circa zwölf Monate vor Beginn der Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) statt. Die zweite MRT-Untersuchung (MRT0) wurde zum Zeitpunkt des Therapiebeginns gemacht. Eine weitere MRT-Untersuchung (MRT1) wurde circa 24 Monate nach Therapiebeginn ausgewertet sowie eine letzte

aktuelle MRT-Untersuchung (MRT2) zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Arbeit. Fünf (9,6%) Patienten wurden bis zu diesem Zeitpunkt genau 24 Monate (zwei Jahre) mit Natalizumab (Tysabri®) behandelt. Bei diesen Patienten stimmt das MRT1 mit dem MRT2 überein, sodass nur drei MRT-Untersuchungen miteinander verglichen werden konnten. Der Abstand zwischen MRT1 und MRT2 variiert von Patient zu Patient zum Teil sehr stark und beträgt im Mittel 21 Monate [SD ± 11] (ein Jahr und neun Monate) bei einem Maximum von 45 Monaten (drei Jahren und neun Monaten) und einem Minimum von drei Monaten. Eine graphische Darstellung der Untersuchungszeitpunkte zeigt Abbildung 5.

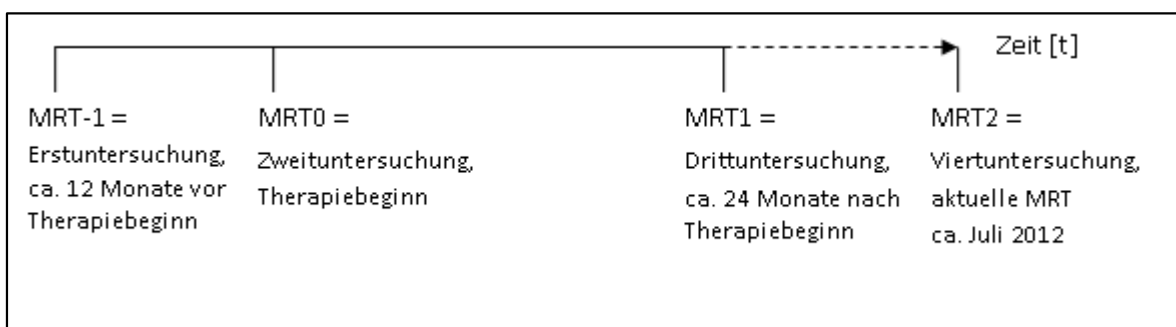


Abbildung 5: Darstellung der Untersuchungszeitpunkte

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

MRT = Magnetresonanztomographie, ca. = circa

2.3.2 Technik und Durchführung der MRT-Untersuchung

Die MRT-Aufnahmen erfolgten auf einem Kernspintomographen Siemens Magnetom Symphonie Maestro Class mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und einer Gradientenfeldstärke von maximal 30mTesla/Meter. Zur Vergleichbarkeit der Aufnahmen ist es wichtig, die Sequenzparameter wie Repetitionszeit, Echozeit, Inversionszeit möglichst konstant zu halten.

2.3.3 Auswertung der MRT-Untersuchung

Die retrospektiv durchgeführten Auswertungen der MRT-Untersuchungen erfolgten im Wesentlichen durch Frau Dr. Lutz-Schuhbauer, Fachärztin für Neurologie, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, Frau Dr. Bracknies, Fachärztin für Neurologie, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn sowie Frau Dr. Hahn,

Fachärztin für Neurologie, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn. Zur Befundung der MRTs wurde einheitlich das Dietenbronner MRT-Befund-Schema bei MS verwendet. Dieses enthält die Parameter Verteilungsmuster, T2-Läsionsvolumen, Axon-Myelin-Verlust, Floridität sowie Globalatrophie. Einzelheiten dieser Parameter werden im Folgenden beschrieben. Zur besseren Einschätzung der Globalatrophie hat die Autorin in Zusammenarbeit mit Oberärztin Frau Dr. Lutz-Schuhbauer die Bicaudate Ratio, die Weite des dritten Ventrikels und den Corpus Callosum Index als quantitative zweidimensionale Parameter zur Messung einer Hirnatrophie (Bermel u. Bakshi 2006; Figueira et al. 2007) bestimmt, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird.

2.3.3.1 Verteilungsmuster

Das Verteilungsmuster (VM) beschreibt den Ort des häufigsten Auftretens von MS-Läsionen an mehr als einer Stelle des ZNS. Es wird eingeteilt in supratentoriell betont periventrikulär, supratentoriell betont subcortical/U-Fasern, infratentoriell betont und gleichermaßen supra- wie infratentoriell betont. Das Verteilungsmuster der MS-Läsionen wurde in der Auswertung der Befunde für diese Arbeit nicht berücksichtigt.

2.3.3.2 T2-Läsionsvolumen

Das T2-Läsionsvolumen (T2-LV) beschreibt die Anzahl und Größe der in T2-Wichtung darstellbaren MS-Läsionen. Hierbei kann zunächst nicht zwischen akuten und chronischen Läsionen unterschieden werden. Es wird in die fünf Schweregrade diskret, gering, mäßig, deutlich und hoch eingeteilt. Dabei bedeutet ein geringes Läsionsvolumen das Vorhandensein von disseminierten, punkt- und fleckförmigen Läsionen ohne Konfluenz. Bei beginnender Konfluenz, insbesondere um die Seitenventrikelhinterhörner, spricht man von mäßigem Läsionsvolumen. Als deutliches Läsionsvolumen wurden disseminierte Läsionen mit beginnender zirkulärer Konfluenz, insbesondere um die Ventrikelkanten, definiert. Hohes Läsionsvolumen setzt großflächige Marklagerläsionen mit ausgeprägter Konfluenz voraus.

2.3.3.3 Axon-Myelin-Verlust

Der Axon-Myelin-Verlust (AMV) beschreibt den entzündlich bedingten Myelinabbau und die daraus resultierende Degeneration von Axonen. Er wird in die vier Schweregrade kein AMV, gering, partiell und deutlich eingeteilt. Als geringer AMV wurden nur singuläre hypointense Herde in T1 bezeichnet. Partieller AMV bedeutet, dass weniger als 50% der Läsionen einen AMV zeigen, ist dies bei mehr als 50% der Läsionen der Fall, spricht man von hohem AMV.

2.3.3.4 Floridität

Die Floridität (F) beschreibt die Entzündungsaktivität der MS und somit das Vorhandensein und die Anzahl KM-aufnehmender Herde. Es konnte gezeigt werden, dass neue Entzündungsareale sich aufgrund von Störungen der Blut-Hirn-Schranke als KM-aufnehmende Läsionen zeigen (Miller et al. 1998; Lee et al. 1999).

2.3.3.5 Globalatrophie

Die Globalatrophie (GA) beschreibt die axonale Schädigung und den irreversiblen Untergang von Nervenzellen. Sie wird in die vier Schweregrade keine GA, beginnend, mäßig und deutlich eingeteilt.

2.3.3.6 Bicaudate Ratio

Die Bicaudate Ratio ist definiert als die geringste Distanz zwischen den Capita nuclei caudati dividiert durch die Breite des Gehirns in der gleichen Ebene (Doraiswamy et al. 1994). Sie wird in FLAIR-Wichtung und axialer Schnitfführung bestimmt und gilt als verlässlicher zweidimensional gemessener Parameter zur Bestimmung einer Hirnatrophie bei MS (Bermel et al. 2002). Kommt es zu einer Zunahme der BCR spricht dies für eine Zunahme der Hirnatrophie. Die Messung der BCR ist in Abbildung 6 skizziert.

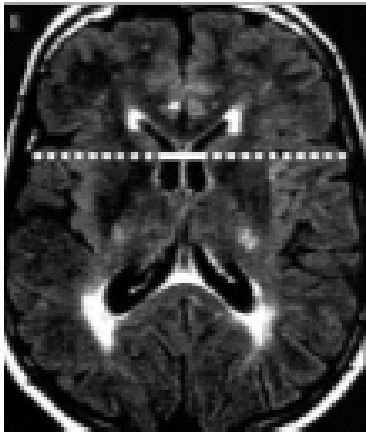


Abbildung 6: Bicaudate Ratio, Abb. aus (Bermel u. Bakshi 2006)

2.3.3.7 Weite des dritten Ventrikels

Die Weite des dritten Ventrikels (W3V) wird am anterior-posterioren Mittelpunkt des dritten Ventrikels in axialer FLAIR-Sequenz gemessen. Sie gilt ebenfalls als verlässlicher zweidimensional gemessener Parameter zur Bestimmung einer Hirnatrophie bei MS (Sharma et al. 2004). Bei einer Zunahme der Hirnatrophie nimmt die W3V zu. Die Messung der W3V ist in Abbildung 7 dargestellt.

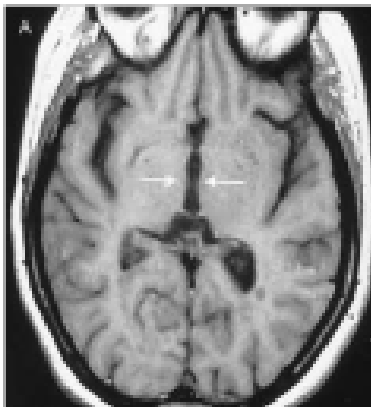


Abbildung 7: Weite des dritten Ventrikels, Abb. aus (Bermel u. Bakshi 2006)

2.3.3.8 Corpus Callosum Index

Für die Berechnung Corpus Callosum Index (CCI) werden in T1-Wichtung und transversaler Schnitfführung jeweils die anteriore, mediale und posteriore Dicke des Balken addiert und durch die maximale anterior-posteriore Ausdehnung des Corpus Callosum dividiert. Eine Abnahme des CCI geht mit einer Zunahme der Globalatrophie einher. Der CCI ist ein aussagekräftiger Parameter zur

Untersuchung einer Hirnatrophie bei MS und zum Langzeit-follow-up geeignet (Figueira et al. 2007). Die Messung des CCI ist in Abbildung 8 veranschaulicht.

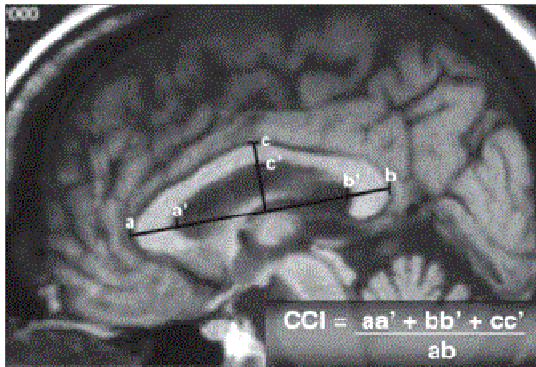


Abbildung 8: Corpus Callosum Index, Abb. aus (Figueira et al. 2007)

Die wichtigsten Einteilungen der Befundparameter sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Einteilung der MRT-Befundparameter

Parameter	Einteilung	Untereinteilung
Verteilungsvolumen	Supratentoriell betont	Periventrikulär
		Subcortical/U-Fasern
	Infratentoriell betont	
	Gleichermaßen supra- wie infratentoriell betont	
T2-Läsionsvolumen	Diskret	
	Gering	
	Mäßig	
	Deutlich	
	Hoch	
Axon-Myelin-Verlust	Kein	
	Gering	
	Partiell	
	Deutlich	
Globalatrophie	Kein	
	Beginnend	
	Mäßig	
	Deutlich	
Bicaudate Ratio		
Weite des dritten Ventrikels		
Corpus Callosum Index		

2.3.4 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung dieser Arbeit erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics in der Version 21. Zur Berechnung eines Zusammenhanges zwischen klinischem Verlauf und Krankheitsdauer bei Therapiebeginn bzw. Immunvortherapie wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test überprüft die Unabhängigkeit zweier Alternativmerkmale einer Kreuztabelle und somit deren Zusammenhang. Unter der Nullhypothese H_0 sind die Ereignisse unabhängig voneinander, während die Alternativhypothese H_1 eine Abhängigkeit beschreibt (Weiß 2010).

Für die Auswertung dieser Studie wurde jeweils das 95%ige Konfidenzintervall berücksichtigt.

Alle Mittelwerte sind mit Standardabweichung angegeben. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Säulendiagrammen, Boxplots und Tabellen. In den Boxplots wurden die 25.-75. Perzentile, das Maximum, das Minimum sowie der Median angezeigt.

3 Ergebnisse

3.1 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Es wurde bei allen Patienten zu jedem der vier Untersuchungszeitpunkte der EDSS-Score erhoben. Der mittlere EDSS-Wert lag zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei 4,21 [SD $\pm 2,07$], der mediane EDSS-Wert bei 4,75. Die Verteilung des EDSS-Wertes bei Erstuntersuchung ist in Abbildung 9 dargestellt. 20 (38,5%) Patienten weisen leichte (EDSS 0-3,5), 26 (50%) mittelschwere (EDSS 4-6,5) und 6 (11,5%) Patienten schwere (7-10) neurologische Defizite auf. Es geht hervor, dass die Patienten mit mittelschweren Defiziten überwiegen und sich die meisten Patienten noch selbstständig versorgen und fortbewegen können.

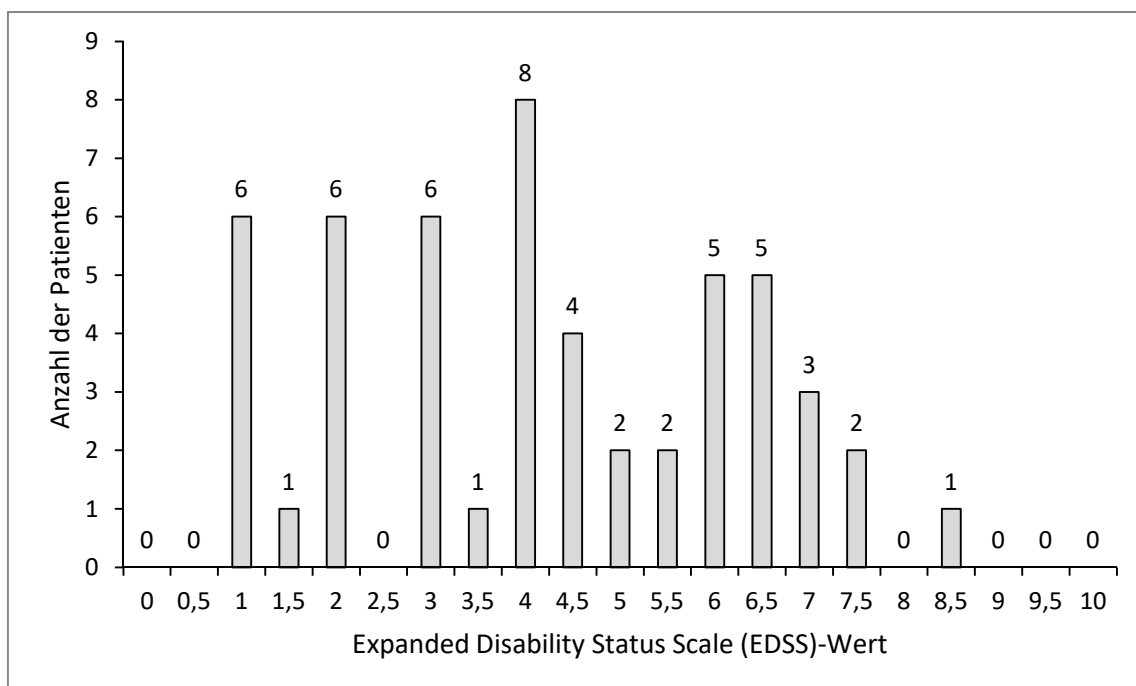


Abbildung 9: EDSS-Wert bei Erstuntersuchung

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

Abbildung 10 zeigt die EDSS-Wert-Verteilung bei Zweituntersuchung, also zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Natalizumab (Tysabri®). Der mittlere EDSS-Wert liegt hier bei 4,51 [SD \pm 2,18], der mediane EDSS-Wert bei 6,75. 19 (36,5%) Patienten hatten leichte, 25 (48,1%) mittelschwere und 8 (15,4%) schwere neurologische Defizite.

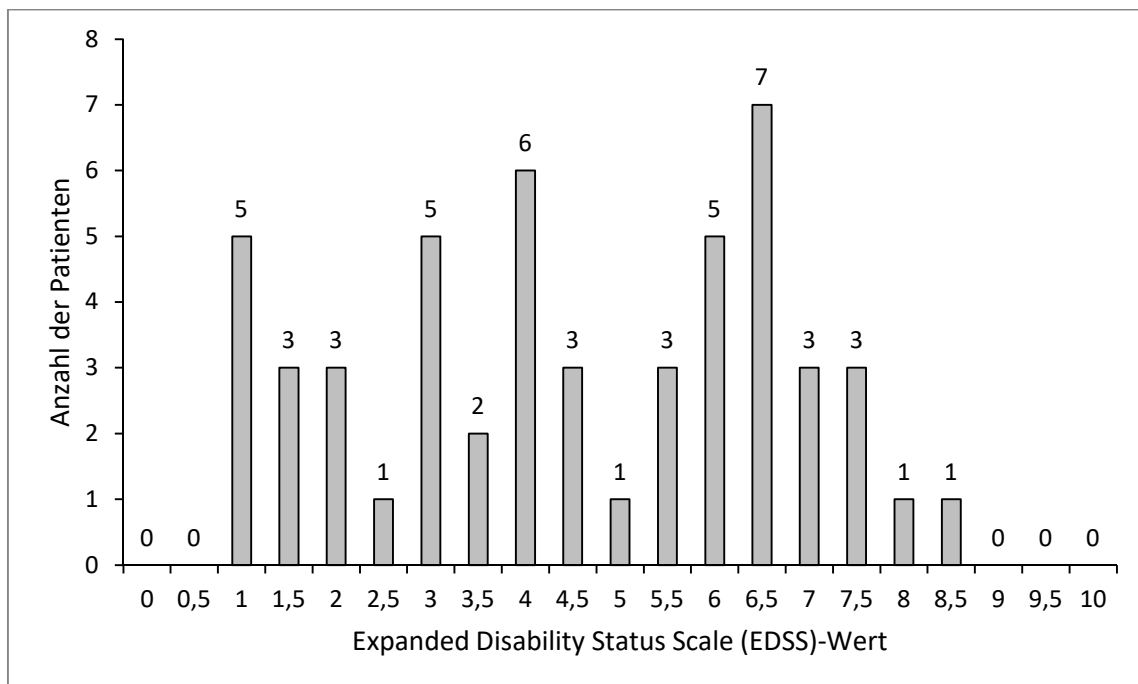


Abbildung 10: EDSS-Wert bei Zweituntersuchung

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

Nach zwei Jahren Therapie mit Natalizumab (Tysabri®), also zum Zeitpunkt der Drittuntersuchung, lag der mittlere EDSS-Wert bei 4,21 [SD \pm 2,18], der mediane EDSS-WERT bei 5. Bei 25 (48,1%) Patienten lagen leichte, bei 17 (32,7%) Patienten mittelschwere und 10 (19,2%) Patienten schwere neurologische Defizite vor. Dies ist in Abbildung 11 dargestellt.

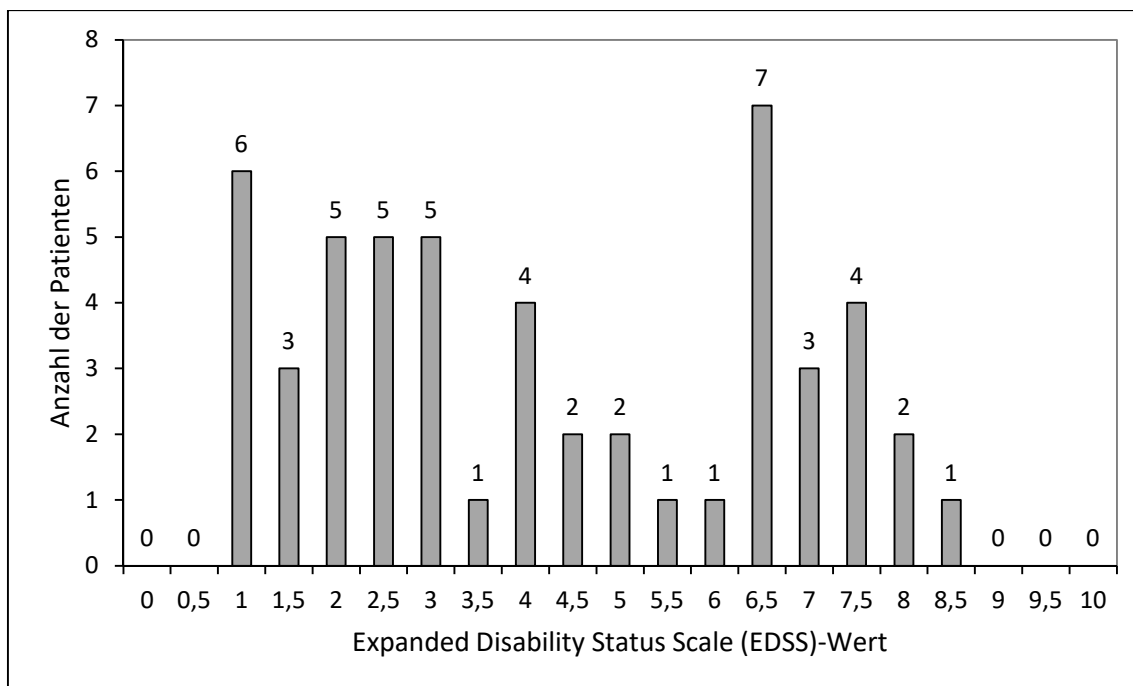


Abbildung 11: EDSS-Wert bei Drittuntersuchung

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

In unterschiedlichen Zeitabständen wurde bei allen bis auf fünf Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung genau zwei Jahre mit Natalizumab (Tysabri®) therapiert wurden, ein vierter Untersuchungszeitpunkt bestimmt. Der mittlere EDSS-Wert lag hierbei bei 4,49 [SD \pm 2,43], der mediane EDSS-WERT bei 4,75. 19 von 47 (40,4%) Patienten wiesen leichte, 19 von 47 (40,4%) mittelschwere und 9 von 47 (19,2%) Patienten schwere neurologische Defizite auf. Abbildung 12 zeigt die Darstellung der EDSS-Werte bei Viertuntersuchung.

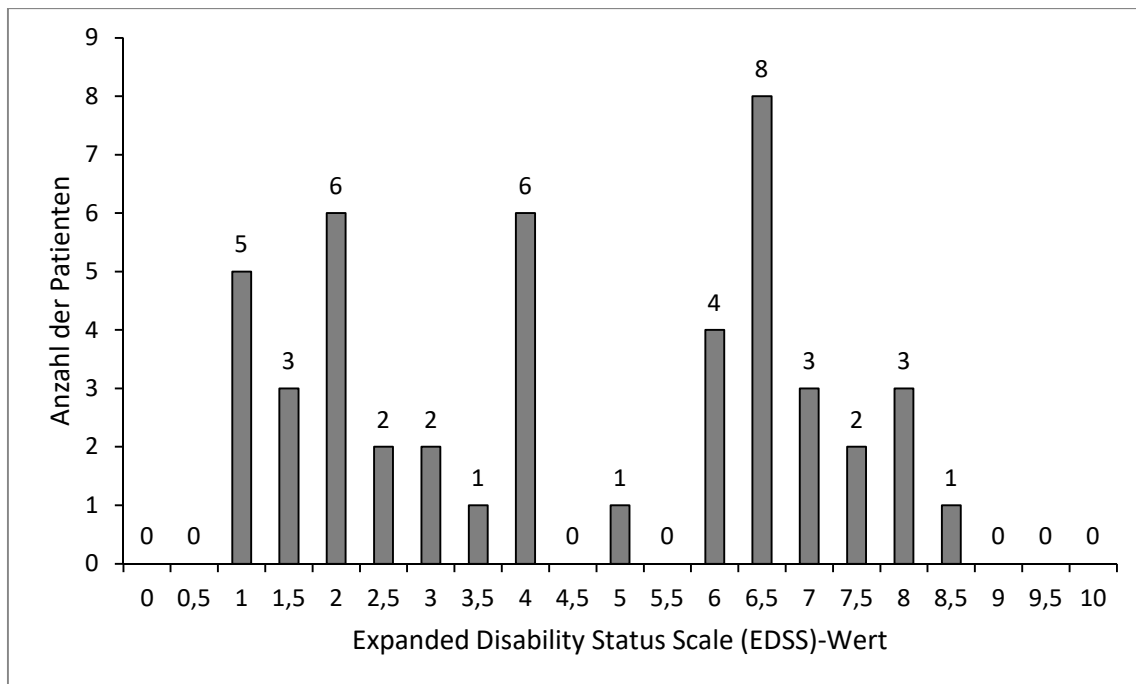


Abbildung 12: EDSS-Wert bei Viertuntersuchung

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

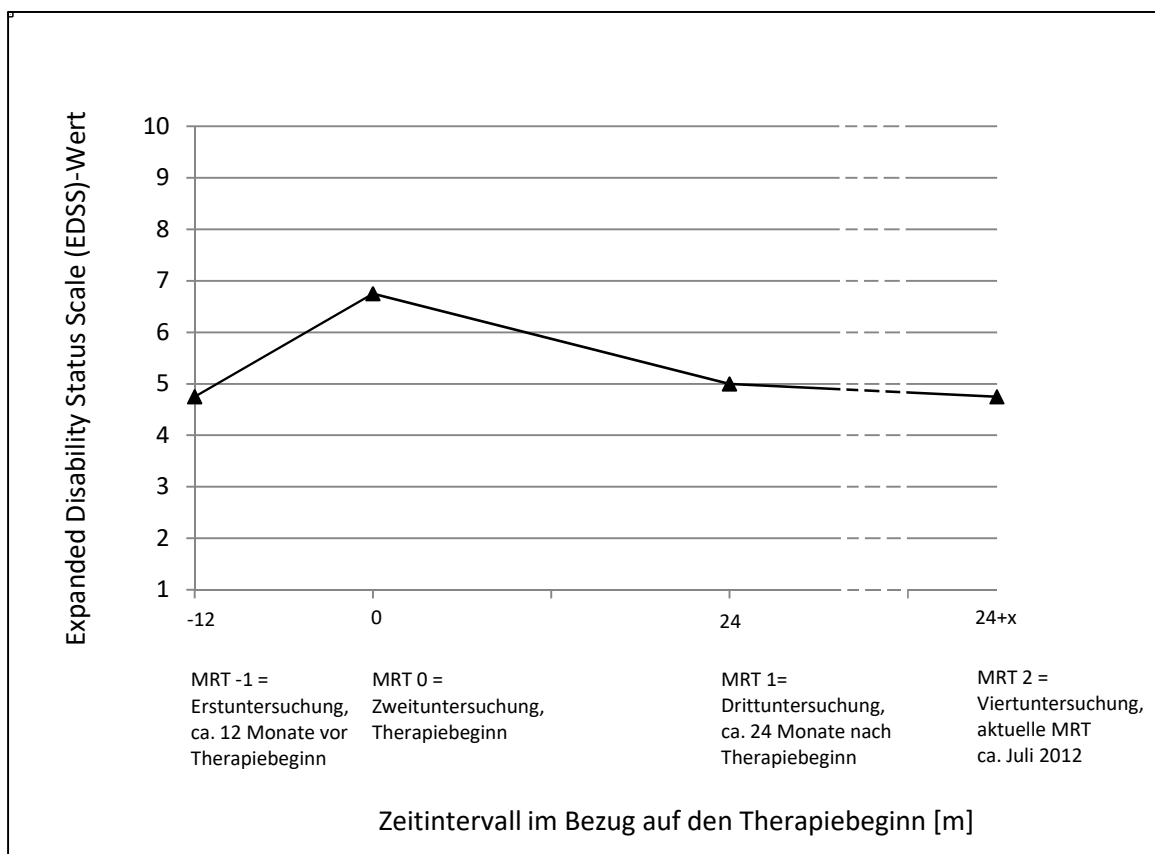
Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung der Mittelwerte, Mediane und Verteilung der EDSS-Werte zu allen vier Messzeitpunkten. Aus ihr geht hervor, dass im Zeitintervall vor Therapiebeginn mit Natalizumab (Tysabri®) der durchschnittliche EDSS-Wert zunächst von 4,21 [SD \pm 2,07] auf 4,51 [SD \pm 2,18] steigt, das heißt, dass sich der klinische Zustand der Patienten im Schnitt um 0,3 Schweregrade verschlechtert. Betrachtet man den Median zeigt sich sogar eine Verschlechterung des klinischen Status um 2 Schweregrade im Zeitintervall vor Therapiebeginn mit Natalizumab (Tysabri®). Der Anteil der Patienten mit leichten und mittelschweren Defiziten nimmt in diesem Zeitraum ab, während der Anteil mit schweren Defiziten von 11,5% auf 15,4% steigt.

Tabelle 5: Zusammenfassung Mittelwert und EDSS-Werte

	1.U	2.U	3.U	4.U
EDSS-Mittelwert	4,21 [SD ±2,07]	4,51 [SD ±2,18]	4,21 [SD ±2,38]	4,46 [SD ±2,43]
EDSS-Median	4,75	6,75	5	4,75
Patienten mit EDSS 0-3,5 n (%)	20 (38,5%)	19 (36,5%)	25 (48,1%)	19 (40,4%)
Patienten mit EDSS 4-6,5 n (%)	26 (50%)	25 (48,1%)	17 (32,7%)	19 (40,4%)
Patienten mit EDSS 7-10 n (%)	6 (11,5%)	8 (15,4%)	10 (19,2%)	9 (19,1%)

EDSS = Expanded Disability Status Scale, 1.U = Erstuntersuchung, 2.U = Zweituntersuchung, 3.U = Drittuntersuchung, 4.U = Viertuntersuchung

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

**Abbildung 13: EDSS Verlauf des Median**

m=Monate, MRT=Magnetresonanztomographie

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

Dem Zeitintervall zwischen Zweituntersuchung und Drittuntersuchung kommt besondere Bedeutung bei, da hier das klinische Erscheinungsbild unter Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) während eines vergleichbaren Zeitraumes untersucht werden kann. Unter Therapie kommt es wieder zu einer Abnahme des durchschnittlichen EDSS-Wertes von 4,51 [SD \pm 2,18] auf 4,21 [SD \pm 2,38], also durchschnittlich um 0,3 Schweregrade. Bei Betrachtung des EDSS-Medians sogar um 1,75 Schweregrade. Ebenso nimmt der Anteil der Patienten mit mittelschwerem Defizit von 48% auf 32% ab, während der Anteil mit leichtem Defizit von 36% auf 48% steigt. Der Anteil der Patienten mit schwerem Defizit steigt in diesem Zeitraum leicht von 15,4% auf 19,2%. Die Veränderung der EDSS-Werte vom Zeitpunkt der Zweituntersuchung zur Drittuntersuchung ist in Abbildung 14 gezeigt.

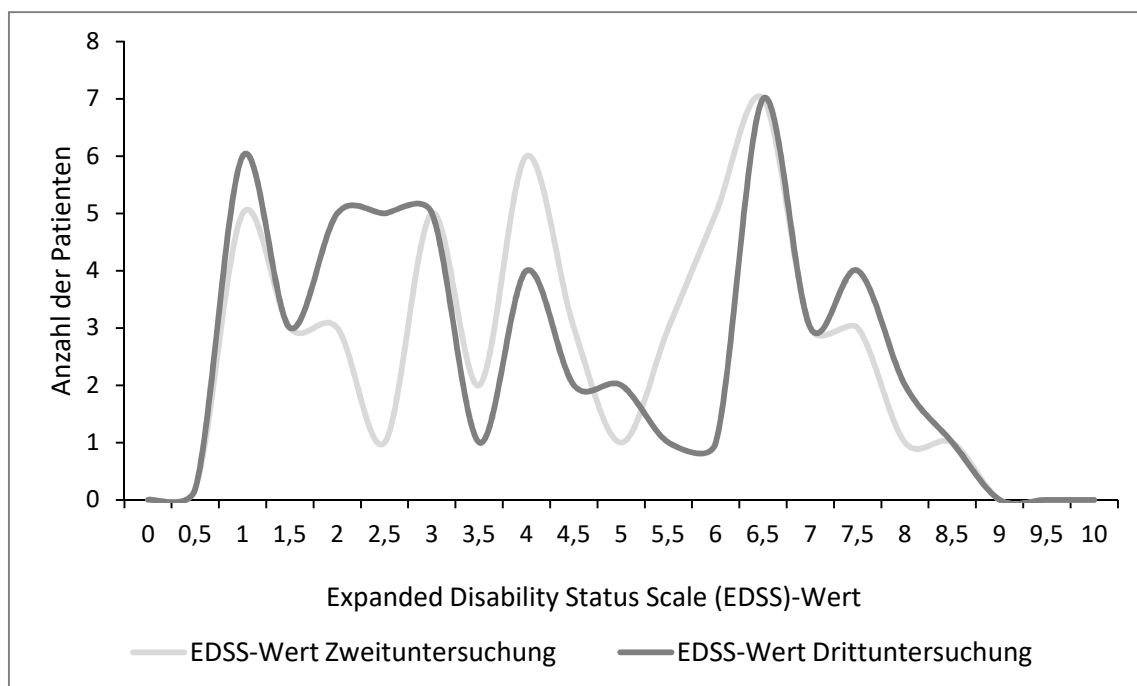


Abbildung 14: EDSS-Wertänderung bei Zweit- und Drittuntersuchung

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

Im letzten Zeitintervall, also zwischen Drittuntersuchung und Viertuntersuchung, kommt es wieder zu einer leichten Verschlechterung des klinischen Zustandes mit einem Anstieg des durchschnittlichen EDSS-Wertes von 4,21 [SD \pm 2,38] auf 4,46 [SD \pm 2,43], also um durchschnittlich 0,25 Schweregrade. Bei Betrachtung des

Medians zeigt sich jedoch weiterhin eine leichte Verbesserung des klinischen Status um 0,25 Schweregrade. Der Anteil der Patienten mit leichtem Defizit sinkt von 48,1% auf 40,4% zugunsten des Anteils mit mittelschwerem Defizit, der von 32,7% auf 40,4% steigt. Der Anteil mit schwerem Defizit bleibt zwischen Dritt- und Viertuntersuchung stabil bei 19,2% bzw. 19,1%.

3.2 Klinische Verlaufsformen

Anhand der Einzelverläufe der EDSS-Werte wurden die Patienten in die drei Verlaufsgruppen „besser“, „stabil“ und „schlechter“ unterteilt. Eine Verschlechterung ist dabei definiert, als der Anstieg des EDSS-Wertes um $\geq 0,5$, eine Verbesserung entsprechend um eine Abnahme um $\leq 0,5$. Entscheidend war hierbei jeweils der Vergleich des EDSS-Wertes zu den Untersuchungszeitpunkten Zweituntersuchung, Drittuntersuchung und Viertuntersuchung mit dem der jeweiligen Voruntersuchung. Eine Übersicht ist in Abbildung 15 dargestellt.

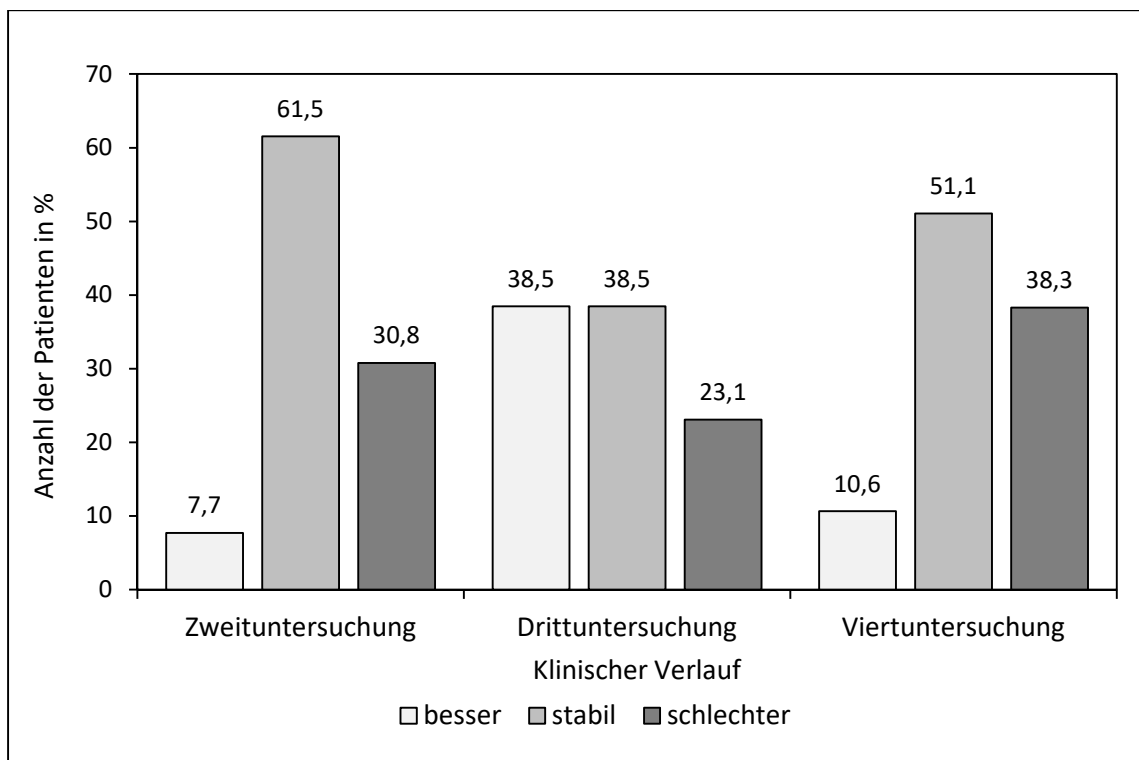


Abbildung 15: Klinischer Verlauf im Vergleich zur Voruntersuchung, Abbrecher und Nichtabbrecher

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

Von den 52 untersuchten Patienten haben 17 (32,7%) Patienten die Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) nach einer Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren abgebrochen. Die Einteilung nach „besserem“, „stabilem“ oder „schlechterem“ Verlauf wurde für Therapieabbrecher und Nichtabbrecher einzeln untersucht. Die Ergebnisse sind in Abbildung 16 und Abbildung 17 dargestellt. Hieraus geht hervor, dass in der Gruppe der Nichtabbrecher der Anteil der Patienten, die einen schlechteren Verlauf zeigen, nach Beginn der Therapie zunächst deutlich von 34,3% auf 14,3% sinkt, um dann nach über zwei Jahren Therapie im Vergleich zur Voruntersuchung wieder auf 36,7% zu steigen. In der Gruppe der Therapieabbrecher steigt der Anteil der Patienten, die einen schlechteren EDSS-Wert als bei Voruntersuchung haben von 23,5% auf 41,2% und bleibt dann stabil bei 41,2%. Daraus lässt sich ableiten, dass der klinische Verlauf der Abbrecher im Intervall zwischen Dritt- und Viertuntersuchung, also nach Abbruch der Therapie, schlechter ist als der klinische Verlauf der Nichtabbrecher. Es lässt sich weiterhin ableiten, dass die Therapie bei den späteren Therapieabbrechern jedoch bereits zu Beginn schlechter anspricht als bei den Patienten, die die Therapie nicht abbrechen.

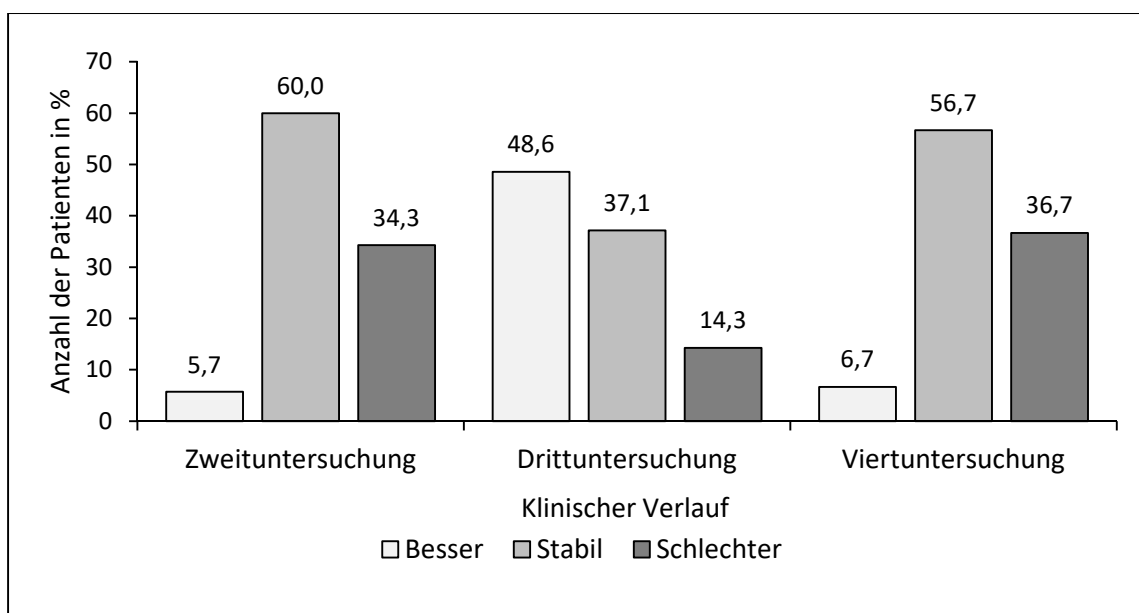


Abbildung 16: Klinischer Verlauf im Vergleich zur Voruntersuchung, Nichtabbrecher

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

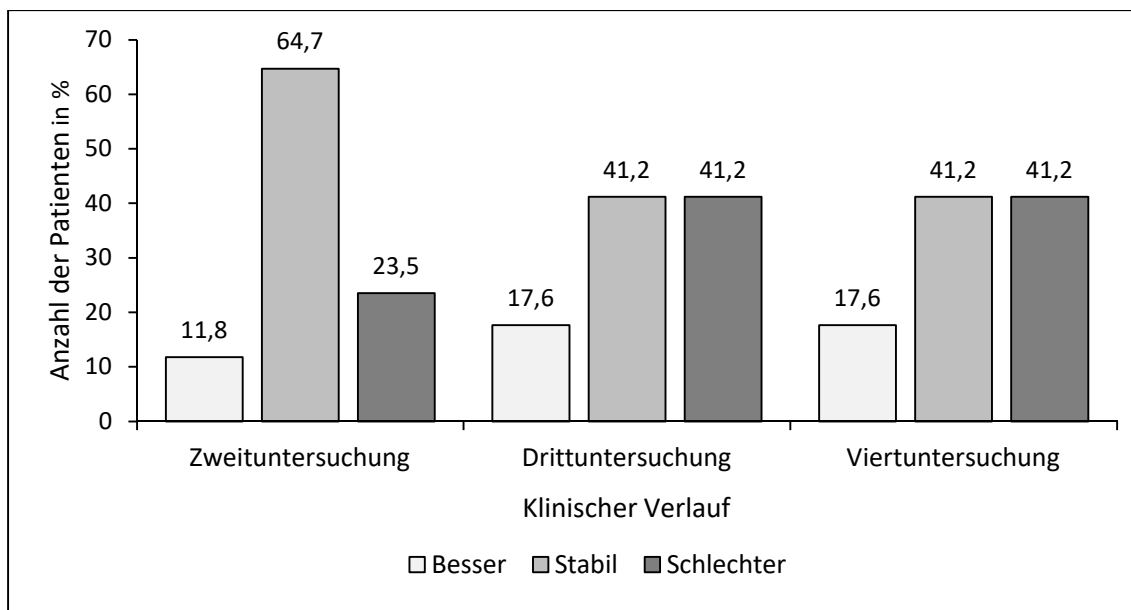


Abbildung 17: Klinischer Verlauf im Vergleich zur Voruntersuchung, Abbrecher

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

Betrachtet man die Entwicklung des klinischen Verlaufes zum Zeitpunkt der Viertuntersuchung im Vergleich zum Therapiebeginn mit Natalizumab (Tysabri®) so zeigt sich bei 31,9% aller untersuchten Patienten eine Verschlechterung des klinischen Verlaufes. Betrachtet man Nichtabbrecher und Abbrecher diesbezüglich jedoch getrennt voneinander, so zeigen lediglich 20% der Nichtabbrecher eine Verschlechterung des klinischen Status zum Zeitpunkt der Viertuntersuchung im Vergleich zum Therapiebeginn mit Natalizumab (Tysabri®), während der Anteil bei den Abbrechern mit 50,2% deutlich höher liegt. Dies ist in Abbildung 18 dargestellt.

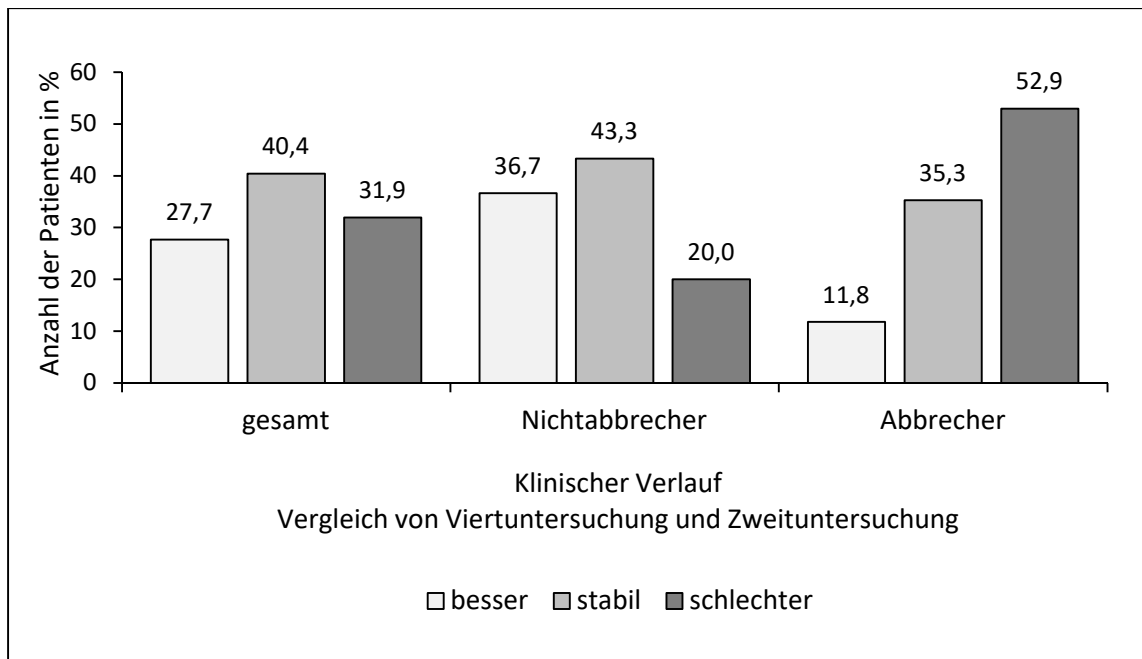


Abbildung 18: Klinischer Verlauf im Vergleich zum Zeitpunkt der Viertuntersuchung im Vergleich zum Therapiebeginn mit Natalizumab (Tysabri®)

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

Im weiteren Verlauf der Auswertung wurde auf eine Unterteilung zwischen Therapieabbrechern und Nichtabbrechern verzichtet.

Die folgende Untersuchung der Abhängigkeit des EDSS-Wertes von den einzelnen MRT-Parametern und die Einteilung der Gruppen „besser“, „stabil“, „schlechter“ wurde für den Zeitraum zwischen Therapiebeginn mit Natalizumab (Tysabri®) und zwei Jahre danach, also zwischen Zweituntersuchung und Drittuntersuchung durchgeführt. Somit ergab sich eine Einteilung in die drei Gruppen „besser“ mit 20 (38,5%) Patienten, „stabil“ mit 20 (38,5%) Patienten und „schlechter“ mit 12 (23%) Patienten, die in Tabelle 6 gezeigt ist.

Tabelle 6: Einteilung der Patienten nach EDSS

		Anzahl der Patienten
Besser	n (%)	20 (38,5%)
Stabil	n (%)	20 (38,5%)
Schlechter	n (%)	12 (23%)

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

3.3 T2-Läsionsvolumen

Das T2-Läsionsvolumen (T2-LV) wurde in die fünf Schweregrade diskret, gering, mäßig, deutlich und hoch eingeteilt. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wiesen 88,5% der Patienten ein geringes oder mäßiges T2-LV auf. Dieser Anteil an Patienten mit geringem oder mäßigem T2-LV bleibt mit 88,5% bei Zweituntersuchung, 86,6% bei Drittuntersuchung und 80,8% bei Viertuntersuchung annähernd stabil, während sich eine Umverteilung der Patienten mit geringem T2-LV zugunsten der Patienten mit mäßigem T2-LV zeigt. Haben zu Beginn 40,4% der Patienten ein geringes T2-LV, sind es bei Viertuntersuchung nur noch 23,4%, wohingegen der Anteil der Patienten mit mäßigem T2-LV von 48,1% auf 57,4% steigt. Weiterhin zeigt sich eine leichte Zunahme der Patienten mit deutlichem T2-LV von 3,8% bei Erstuntersuchung auf 11,5% bei Drittuntersuchung, während bei Viertuntersuchung nur noch 6,4% ein deutliches T2-LV haben und der Anteil von Patienten mit hohem T2-LV von 1,9% auf 10,6 % gestiegen ist. Eine Darstellung des T2-LV im Verlauf zeigt Abbildung 19.

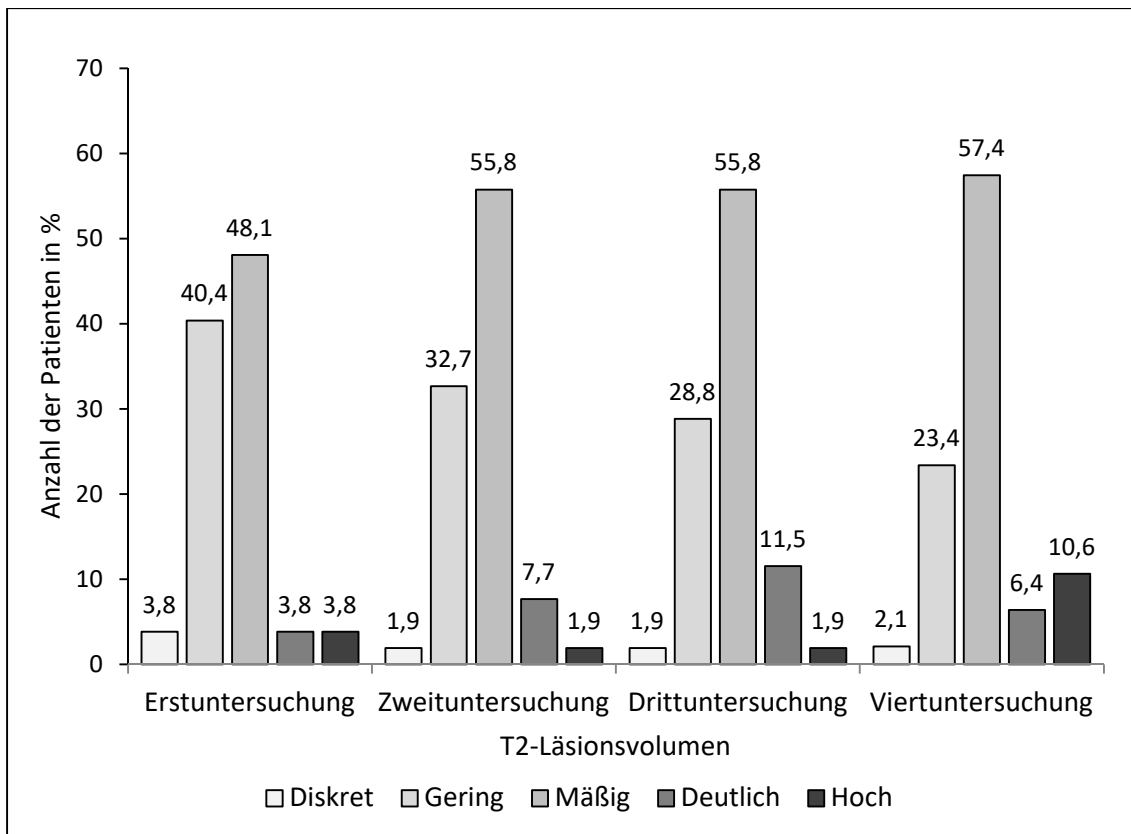


Abbildung 19: T2-Läsionsvolumen

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

3.4 Abhängigkeit des EDSS-Wertes vom T2-Läsionsvolumen

Die Abhängigkeit des klinischen Verlaufs vom T2-LV wird in Tabelle 7 dargestellt. Aus der Tabelle geht hervor, dass in der Gruppe „besser“ der Anteil von Patienten mit geringem bzw. mäßigem T2-LV von Zweit- zu Drittuntersuchung um je 5% steigt, während der Anteil mit deutlichem bzw. hohem T2-LV um je 5% abnimmt. In der Gruppe „stabil“ kommt es zu einer Abnahme des Anteils der Patienten mit geringem T2-LV von 45% auf 35%, während der Anteil mit mäßigem T2-LV von 50% auf 55% und mit deutlichem T2-LV von 5% auf 10% steigt. In der Gruppe „schlechter“ haben bei Drittuntersuchung die Anteile der Patienten mit geringem und mäßigem T2-LV abgenommen, während die Anteile mit deutlichem und hohem T2-LV von 8,3% auf 25% bzw. von 0% auf 8,3% zunehmen.

Tabelle 7: Abhängigkeit des EDSS-Wertes vom T2-Läsionsvolumen

		EDSS besser		EDSS stabil		EDSS schlechter	
T2-Läsionsvolumen		2.U	3.U	2.U	3.U	2.U	3.U
Diskret	n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)
Gering	n (%)	4 (20%)	5 (25%)	9 (45%)	7 (35%)	4 (33,3%)	3 (25%)
Mäßig	n (%)	13 (65%)	14 (70%)	10 (50%)	11 (55%)	6 (50%)	4 (33,3%)
Deutlich	n (%)	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)	1 (8,3%)	3 (25%)
Hoch	n (%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)

EDSS = Expanded Disability Status Scale, 2.U = Zweituntersuchung, 3.U = Drittuntersuchung

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Skerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

Tabelle 8 fasst den Zusammenhang für den klinischen Verlauf und den Verlauf des T2-LV zusammen. Daraus geht hervor, dass bei 24 (46,2%) Patienten, mit 95%-Vertrauensbereich [32,2%, 60,5%], klinischer Verlauf und Entwicklung des T2-LV übereinstimmen und bei 1 (1,9%) [0,05%, 10,3%] genau entgegengesetzt verlaufen.

Tabelle 8: Klinischer Verlauf und Verlauf des T2-Läsionsvolumens

	EDSS besser	EDSS stabil	EDSS schlechter	Gesamt
T2-LV besser	3	0	0	3(5,8%)
T2-LV stabil	16	17	8	41 (78,8%)
T2-LV schlechter	1	3	4	5 (15,4%)
Gesamt	20 (38,5%)	20 (38,5%)	12 (23%)	52 (100%)

EDSS = Expanded Disability Status Scale, T2-LV = T2-Läsionsvolumen

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Skerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

3.5 Axon-Myelin-Verlust

Der Axon-Myelin-Verlust (AMV) wurde in die vier Schweregrade kein AMV, gering, partiell und deutlich eingeteilt. Der Anteil der Patienten mit geringem und partiellem AMV bleibt über den Zeitraum der vier Untersuchungen weitgehend stabil und liegt bei Erstuntersuchung bei 86,8% und bei Viertuntersuchung bei 87,2% und macht somit den größten Teil des Patientenkollektivs aus. Innerhalb dieser Gruppe ist jedoch eine Abnahme der Patienten mit geringem AMV von 40,4% bei Erstuntersuchung auf 25,5% bei Viertuntersuchung zu erkennen, während der Anteil von Patienten mit partiellem AMV von 46,2% bei Erstuntersuchung auf 61,7% bei Viertuntersuchung steigt. Ebenfalls rückläufig ist der Anteil von Patienten ohne AMV von 13,5% zu Beginn auf 4,3% bei Viertuntersuchung. Während bei Erstuntersuchung noch kein Patient einen deutlichen AMV zeigt, sind es bei Viertuntersuchung hingegen 8,5% der untersuchten Patienten. Dies ist in Abbildung 20 dargestellt.

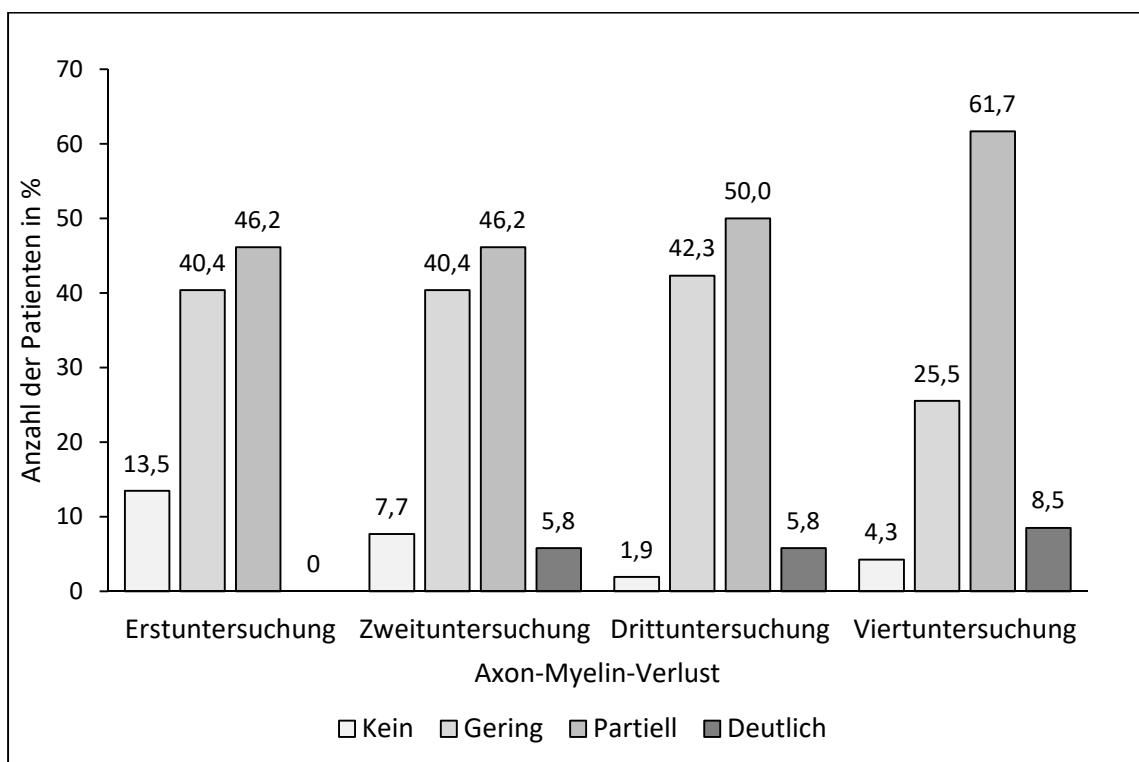


Abbildung 20: Axon-Myelin-Verlust

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

3.6 Abhängigkeit des EDSS-Wertes vom Axon-Myelin-Verlust

Bezüglich der Abhängigkeit des EDSS-Wertes vom AMV, lässt sich in der Gruppe „besser“ eine leichte Verschiebung hin zu den Schweregraden geringer AMV bzw. kein AMV erkennen, während die überwiegende Mehrheit zu beiden Messzeitpunkten geringen und partiellen AMV zeigt. Die Gruppe „stabil“ zeigt eine Zunahme des Anteils der Patienten mit geringem bzw. partiellem AMV von jeweils 5%, während der Anteil ohne AMV von 10% auf 0% abnimmt. Die Gruppe „schlechter“ zeigt insgesamt einen deutlich höheren Anteil der Patienten mit partiellem und hohem AMV gegenüber den anderen Gruppen. Innerhalb der Gruppe „schlechter“ sinkt der Anteil der Patienten ohne AMV bzw. mit geringem AMV, wohingegen die Anteile mit partiellem bzw. deutlichem AMV steigen. Eine Übersicht hierzu zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Abhängigkeit des EDSS-Wertes vom Axon-Myelin-Verlust

		EDSS Besser		EDSS Stabil		EDSS Schlechter	
		2.U	3.U	2.U	3.U	2.U	3.U
Axon-Myelin-Verlust							
Kein	n (%)	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)
Gering	n (%)	8 (40%)	9 (45%)	10 (50%)	11 (55%)	3 (25%)	2 (16,7%)
Partiell	n (%)	10 (50%)	9 (45%)	8 (40%)	9 (45%)	6 (50%)	8 (66,7%)
Deutlich	n (%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)
EDSS = Expanded Disability Status Scale, 2.U = Zweituntersuchung, 3.U = Drittuntersuchung							

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

Eine Zusammenfassung dieses Zusammenhangs zeigt Tabelle 10, aus der hervorgeht, dass der klinische Verlauf und der Verlauf des AMV bei 21 (40,4%) [95% KI 27%, 54,9%] Patienten übereinstimmt und bei 2 (3,8%) [95% KI 0,5%, 13,2%] gegensätzlich verläuft.

Tabelle 10: Klinischer Verlauf und Verlauf des Axon-Myelin-Verlustes

	EDSS besser	EDSS stabil	EDSS schlechter	Gesamt
AMV besser	1	0	0	1 (1,9%)
AMV stabil	17	17	9	43 (82,7%)
AMV schlechter	2	3	3	8 (15,4%)
Gesamt	20 (38,5%)	20(38,5%)	12 (23%)	52 (100%)

EDSS = Expanded Disability Status Scale, AMV = Axon-Myelin-Verlust

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

3.7 Floridität

Mit der Kontrastmittel-MRT wurde untersucht, ob zum Untersuchungszeitpunkt floride Herde im MRT sichtbar gemacht werden konnten, was als Hinweis auf hohe Entzündungsaktivität gilt. Die KM-aufnehmenden Läsionen wurden nach ihrer Anzahl in keine Herde, fünf oder weniger, sechs bis 20 und mehr als 20 Herde unterteilt. Zu Beginn der Untersuchung sind bei 40,4% der Patienten keine KM-aufnehmenden Herde im MRT nachweisbar, bei Zweituntersuchung sinkt der Anteil auf 13,5%, während bei Drittuntersuchung 94,2% der Patienten keine frischen Läsionen mehr haben. Zum vierten Untersuchungszeitpunkt sind bei keinem Patienten mehr floride Herde nachweisbar. Während in allen drei anderen Kategorien die Anteile der Patienten vom ersten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt noch steigen, fallen sie vom zweiten zum dritten deutlich ab. Abbildung 21 zeigt den Verlauf der Floridität.

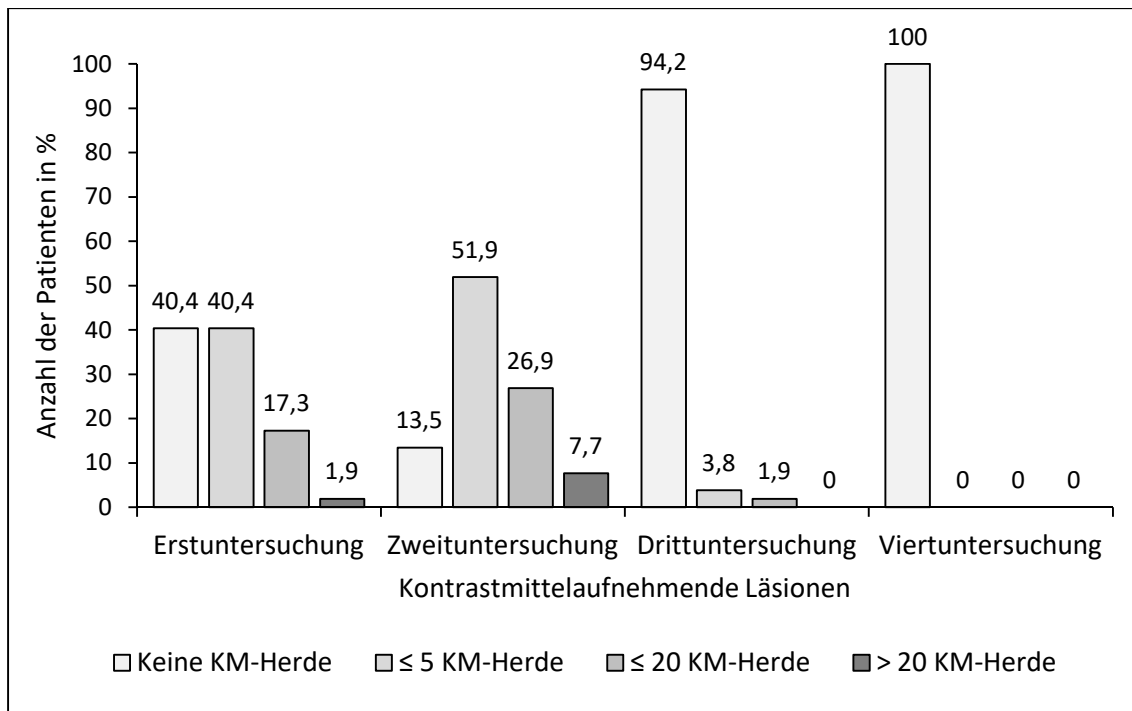


Abbildung 21: Floridität

KM = Kontrastmittel

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

3.8 Abhängigkeit des EDSS-Wertes von der Floridität

In allen drei Gruppen des klinischen Verlaufs zeigt sich eine ähnliche Entwicklung der floriden Herde zwischen Zweit- und Drittuntersuchung. Von unterschiedlichen Ausgangswerten in den jeweiligen Gruppen können bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten bei Drittuntersuchung keine KM-aufnehmenden Läsionen mehr nachgewiesen werden (95% in der Gruppe „besser“, 95% in der Gruppe „stabil“ und 91,7% in der Gruppe „schlechter“). Daraus lässt sich schließen, dass der klinische Zustand sich nahezu unabhängig von der Anzahl der floriden Herde in der MRT entwickelt.

Tabelle 11: Abhängigkeit des EDSS-Wertes von der Floridität

Anzahl florider Herde		EDSS besser		EDSS stabil		EDSS schlechter	
		2.U	3.U	2.U	3.U	2.U	3.U
0	n (%)	5 (25%)	19 (95%)	3 (15%)	19 (95%)	1 (8,3%)	11 (91,7%)
≤ 5	n (%)	8 (40%)	1 (5%)	9 (45%)	1 (5%)	8 (66,7%)	0 (0%)
≤ 20	n (%)	5 (25%)	0 (0%)	7 (35%)	0 (0%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)
> 20	n (%)	2 (10%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)

EDSS = Expanded Disability Status Scale, 2.U = Zweituntersuchung, 3.U = Drittuntersuchung

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

Eine Zusammenfassung dieses Zusammenhangs zeigt Tabelle 12, aus der hervorgeht, dass der klinische Verlauf und der Verlauf der floriden Läsionen zwar bei 18 (34,6%) [95% KI 22%, 49,1%] Patienten übereinstimmt und bei 11 (21,1%) [95% KI 11,1%, 34,7%] gegensätzlich verläuft, man sieht jedoch auch, dass in jeder Gruppe der Anteil der Patienten mit abnehmenden Läsionen mit 75% bzw. 85% und 92% der deutlich überwiegende Anteil unabhängig vom klinischen Verlauf ist.

Tabelle 12: Klinischer Verlauf und Entwicklung der Floriden Läsionen

	EDSS besser	EDSS stabil	EDSS schlechter	Gesamt
Abnahme Läsionen	15	17	11	43 (82,7%)
Stabile Läsionen	5	3	1	9 (5,17%)
Zunahme Läsionen	0	0	0	0 (0%)
Gesamt	20 (38,5%)	20(38,5%)	12 (23%)	52 (100%)

EDSS = Expanded Disability Status Scale

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

3.9 Globalatrophie

Die Globalatrophie (GA) wurde in die vier Grade keine GA, beginnend, mäßig und deutlich unterteilt. Zu Beginn zeigen 44% der Patienten noch keine Anzeichen einer Globalatrophie. Diese Zahl sinkt im Verlauf auf 35,6% zum Zeitpunkt der Viertuntersuchung. Ein ähnlicher Verlauf zeigt sich bei den Patienten mit beginnender GA mit einem leichten Rückgang von 40% zu Beginn auf 37,8% bei Viertuntersuchung. Im Gegensatz dazu wird eine leichte Zunahme der Patienten mit mäßiger GA von 14% bei Erstuntersuchung auf 20% bei Viertuntersuchung beobachtet, ebenso wie in der Gruppe mit deutlicher GA, wo der Anteil der Patienten von initial 2% auf 8% bei Drittuntersuchung steigt, um zum Zeitpunkt der Viertuntersuchung wieder auf 6,7% zurückzugehen. Die ist in Abbildung 22 zusammengefasst.

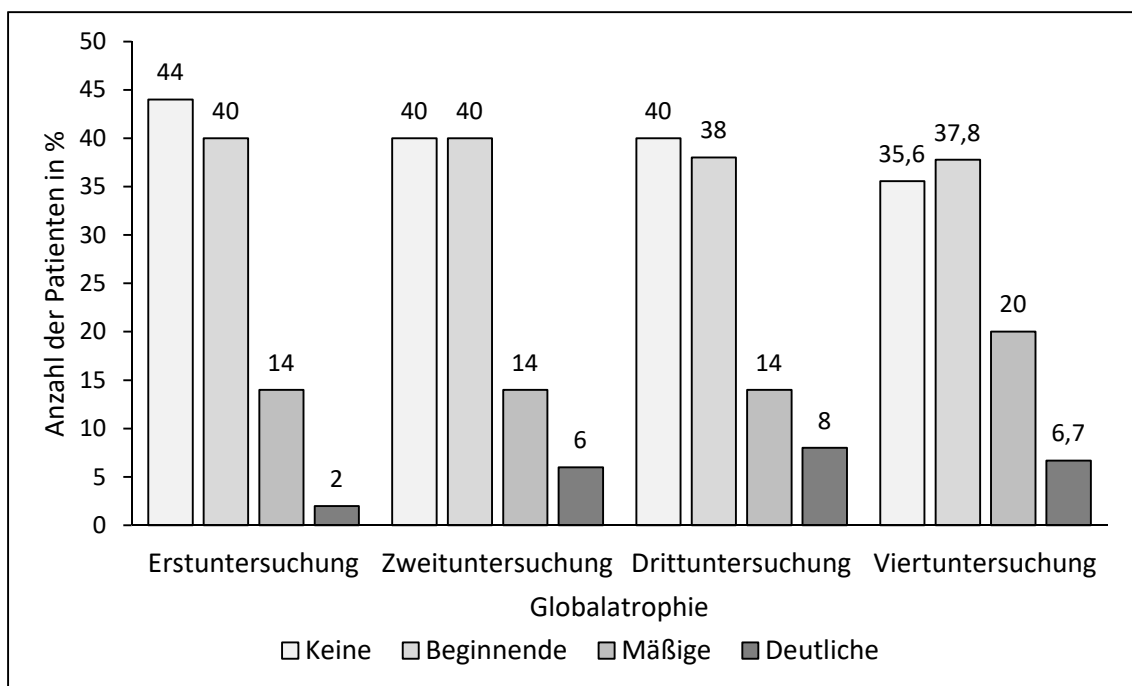


Abbildung 22: Globalatrophie

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Skerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

3.10 Abhängigkeit des EDSS-Wertes von der Globalatrophie

Tabelle 13 stellt die Abhängigkeit des klinischen Verlaufs von der Globalatrophie dar. Hieraus wird deutlich, dass die Veränderung des EDSS-Wertes weitgehend unabhängig von der Globalatrophie stattfindet. In der Gruppe „schlechter“ bleiben die Befunde bezüglich der GA vollkommen stabil. In den Gruppen „besser“ und „stabil“ kam es jeweils lediglich bei einem Patienten zu einer Verschlechterung der GA um einen Schweregrad. Weiterhin zeigt sich, dass die Mehrheit der Patienten der Gruppe „besser“ eine beginnende GA aufweist, während diese in den Gruppen „stabil“ und „schlechter“ noch keine Atrophiezeichen zeigt.

Tabelle 13: Abhängigkeit des EDSS-Wertes von der Globalatrophie

Globalatrophie		EDSS besser		EDSS stabil		EDSS schlechter	
		2.U	3.U	2.U	3.U	2.U	3.U
Keine	n (%)	5 (25%)	5 (25%)	10 (52,6%)	10 (52,6%)	5 (45,5%)	5 (45,5%)
Beginnend	n (%)	12 (60%)	11 (55%)	4 (21,1%)	4 (21,1%)	4 (36,4%)	4 (36,4%)
Mäßig	n (%)	2 (10%)	3 (15%)	4 (21,1%)	3 (15,8%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)
Deutlich	n (%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5,3%)	2 (10,5%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)

EDSS = Expanded Disability Staus Scale, 2.U = Zweituntersuchung, 3.U = Drittuntersuchung

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Skerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

Eine Zusammenfassung dieses Zusammenhangs zeigt Tabelle 14, aus der hervorgeht, dass der klinische Verlauf und der Verlauf der Globalatrophie zwar bei 19 (36,5%) [95% KI 23,6%, 51%] Patienten übereinstimmt und nur bei 1 (1,9%) [95% KI 0,05%, 10,3%] gegensätzlich verläuft, man sieht jedoch auch, dass in jeder Gruppe der Anteil der Patienten mit stabiler Globalatrophie mit 95% bzw. 100% unabhängig vom klinischen Verlauf ist.

Tabelle 14: Klinischer Verlauf und Verlauf der Globalatrophie

	EDSS besser	EDSS stabil	EDSS schlechter	Gesamt
GA besser	0	0	0	0 (0%)
GA stabil	19	19	12	50 (96,1%)
GA schlechter	1	1	0	2 (3,8%)
Gesamt	20 (38,5%)	20(38,5%)	12 (23%)	52 (100%)
EDSS = Expanded Disability Status Scale, GA = Globalatrophie				

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

3.11 Bicaudate Ratio

Als quantitative zweidimensionale Parameter zur Bestimmung einer Globalatrophie bei MS wurden die MRT-Parameter Bicaudate Ratio, die Weite des dritten Ventrikels und der Corpus Callosum Index bestimmt.

Während die Einzelwerte der Bicaudate Ratio zum Teil stark variieren und beispielsweise der größte Wert von 19,79 bei Erstuntersuchung einem kleinsten Wert von 5,55 gegenübersteht, sind die Veränderungen im Einzelverlauf sehr gering. Durchschnittlich zeigt sich eine minimale Zunahme der BCR jeweils von einem zum nächsten Untersuchungszeitpunkt und zwar von 0,42 von der ersten zur zweiten Untersuchung und 0,16 zur dritten Untersuchung sowie 0,26 zur vierten Untersuchung. Der Mittelwert für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte liegt bei 11,63 [SD \pm 3,04], 12,05 [SD \pm 3,13], 12,21 [SD \pm 3,24] und 12,48 [SD \pm 3,28]. Abbildung 23 Abbildung 24 stellt die Werte der BCR im Verlauf dar.

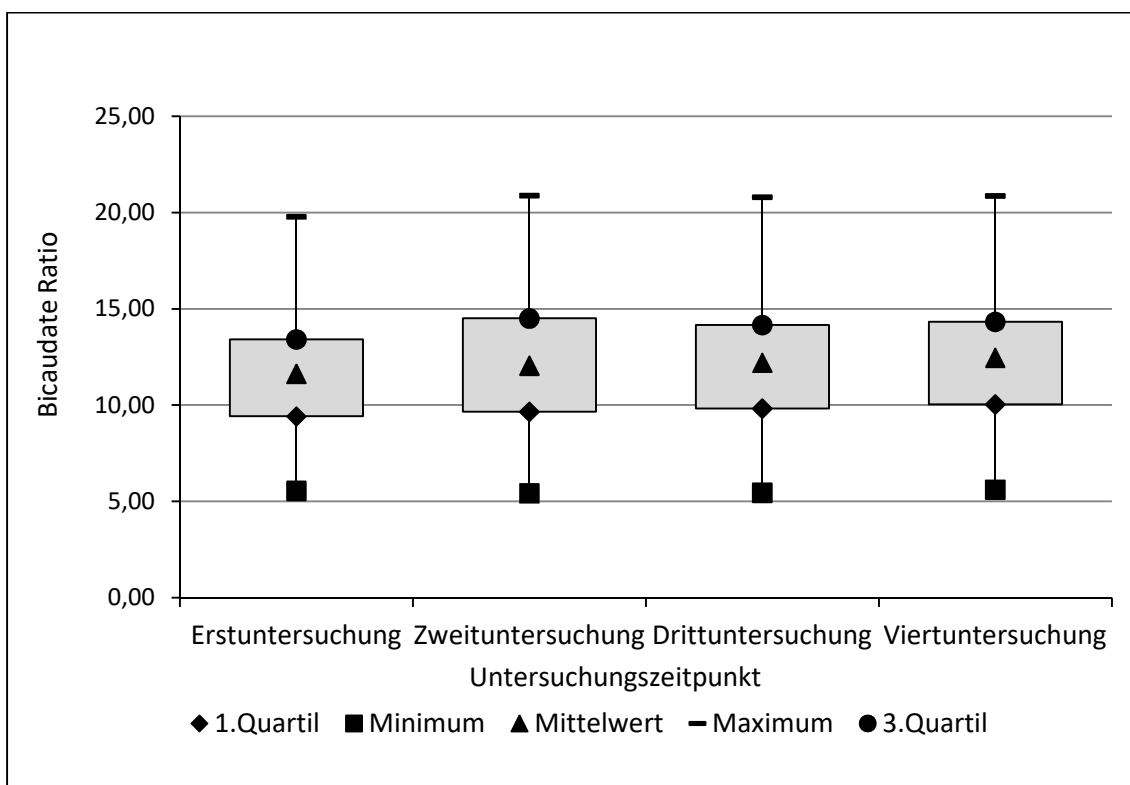


Abbildung 23: Bicaudate Ratio

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Skerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

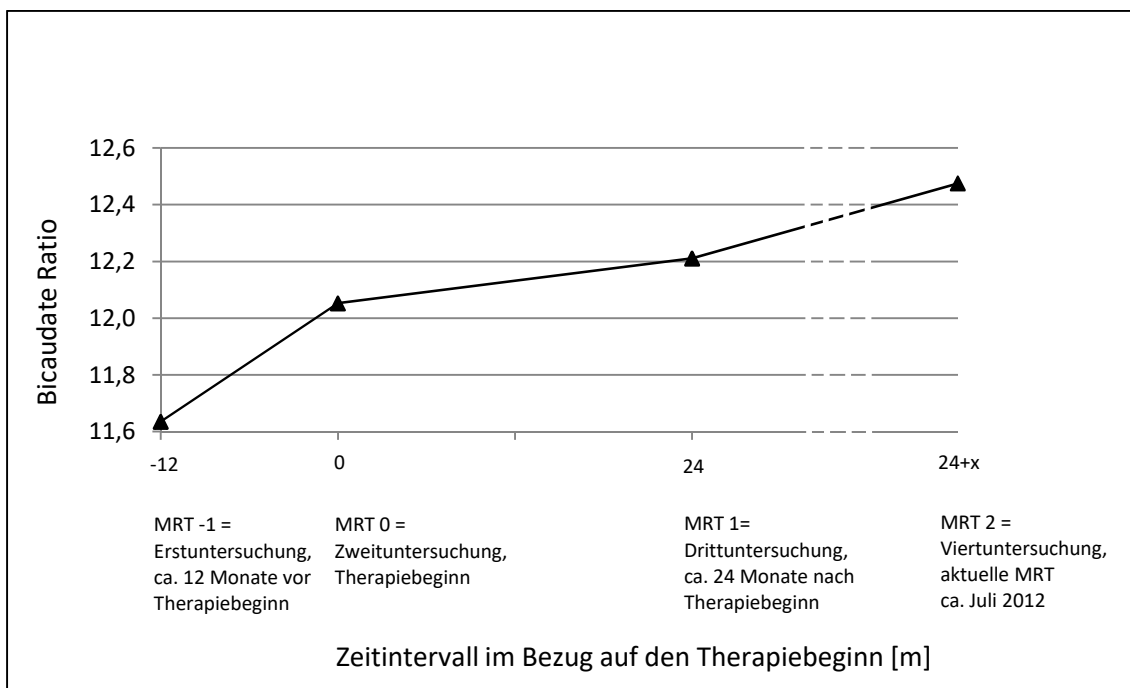


Abbildung 24: Bicaudate Ratio, Mittelwert

m=Monate

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Skerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

3.12 Weite des dritten Ventrikels

Ähnliches lässt sich bei der Weite des dritten Ventrikels (W3V) in Abbildung 25 und Abbildung 26 beobachten. Das Maximum und das Minimum liegen bei Erstuntersuchung mit 13,6 mm und 2,1 mm sehr weit auseinander. Von einem zum nächsten Untersuchungszeitpunkt kommt es jedoch jeweils nur zu einer leichten Zunahme von durchschnittlich 0,14 mm von der ersten zur zweiten Untersuchung, 0,1 mm zur dritten und 0,24 mm zur vierten Untersuchung. Der Mittelwert der W3V lag zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten bei 5,32 mm [SD \pm 2,85 mm] 5,46 mm [SD \pm 2,87 mm], 5,56 mm [SD \pm 2,81 mm] und 5,8 mm [SD \pm 2,79 mm].

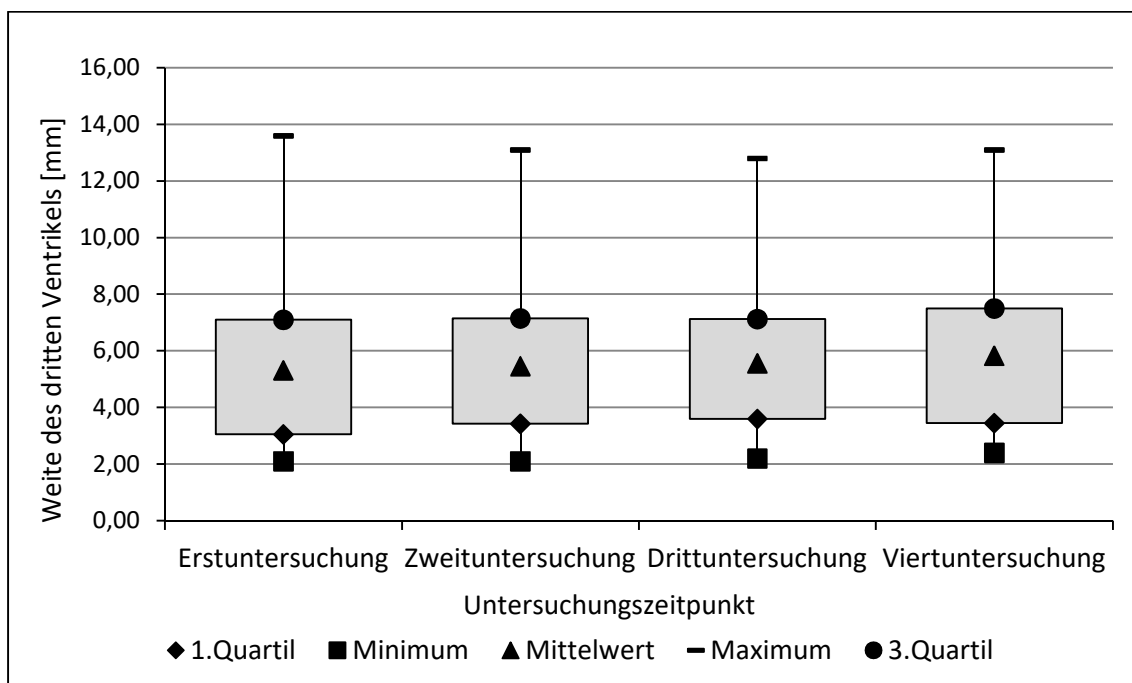


Abbildung 25: Weite des dritten Ventrikels

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

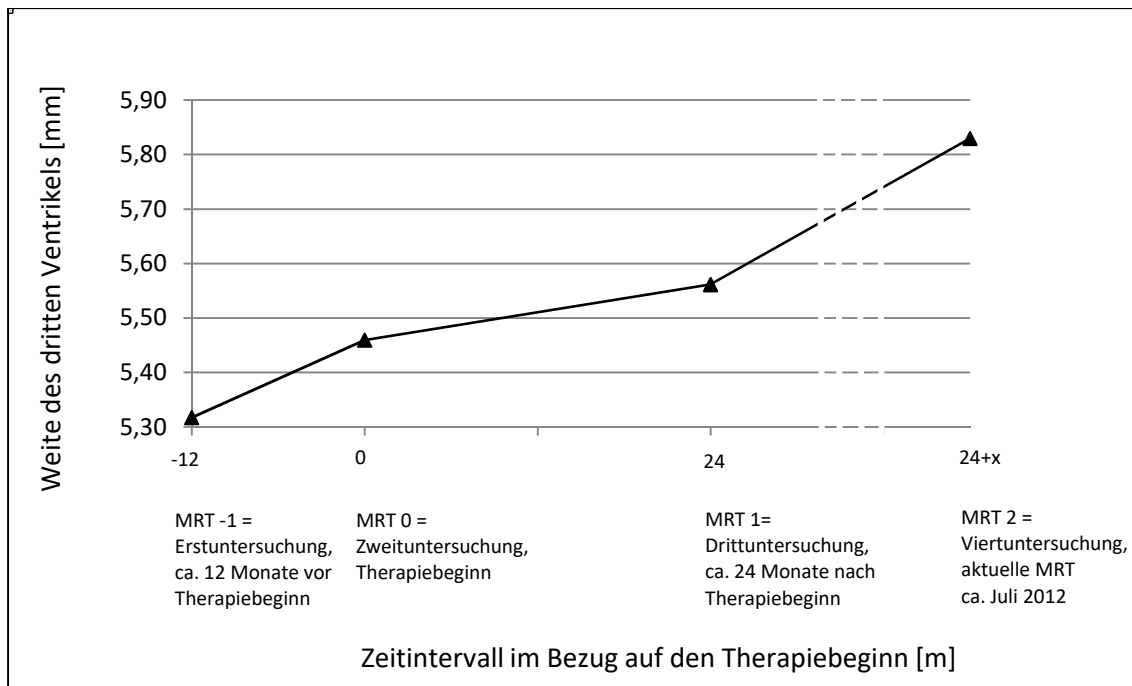


Abbildung 26: Weite des dritten Ventrikels, Mittelwert

m=Monate

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

3.13 Corpus Callosum Index

Beim Corpus Callosum Index (CCI) unterscheiden sich die absoluten Werte zum Teil ebenfalls deutlich, so liegt das Maximum bei Erstuntersuchung beispielsweise bei 39,47 und das Minimum bei 11,01. Die durchschnittlichen Veränderungen von einem zum nächsten Untersuchungszeitpunkt sind jedoch gering und ergeben eine durchschnittliche Abnahme der Werte von 0,98 vom ersten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt, 0,93 zum dritten und 0,76 zum vierten. Der Mittelwert des CCI lag zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten bei 28,99 [SD \pm 8,21] 28 [SD \pm 8,3], 27,08 [SD \pm 8,08] und 26,31 [SD \pm 8,31]. Abbildung 27 und Abbildung 28 zeigt den Verlauf den CCI.

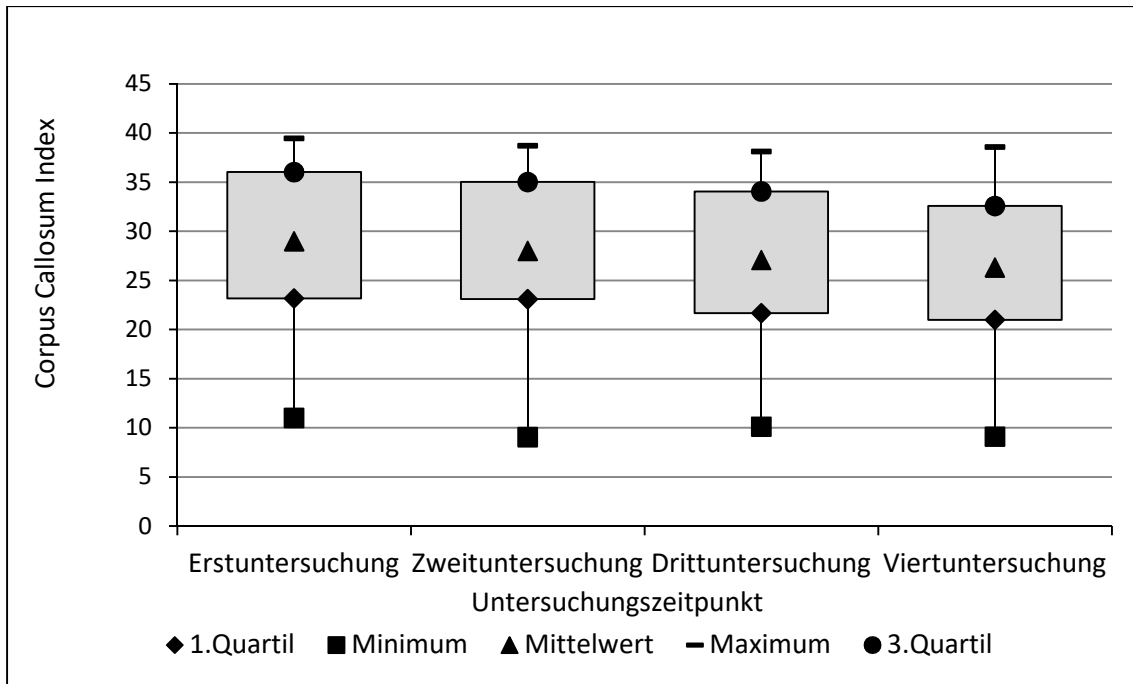


Abbildung 27: Corpus Callosum Index

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Skerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

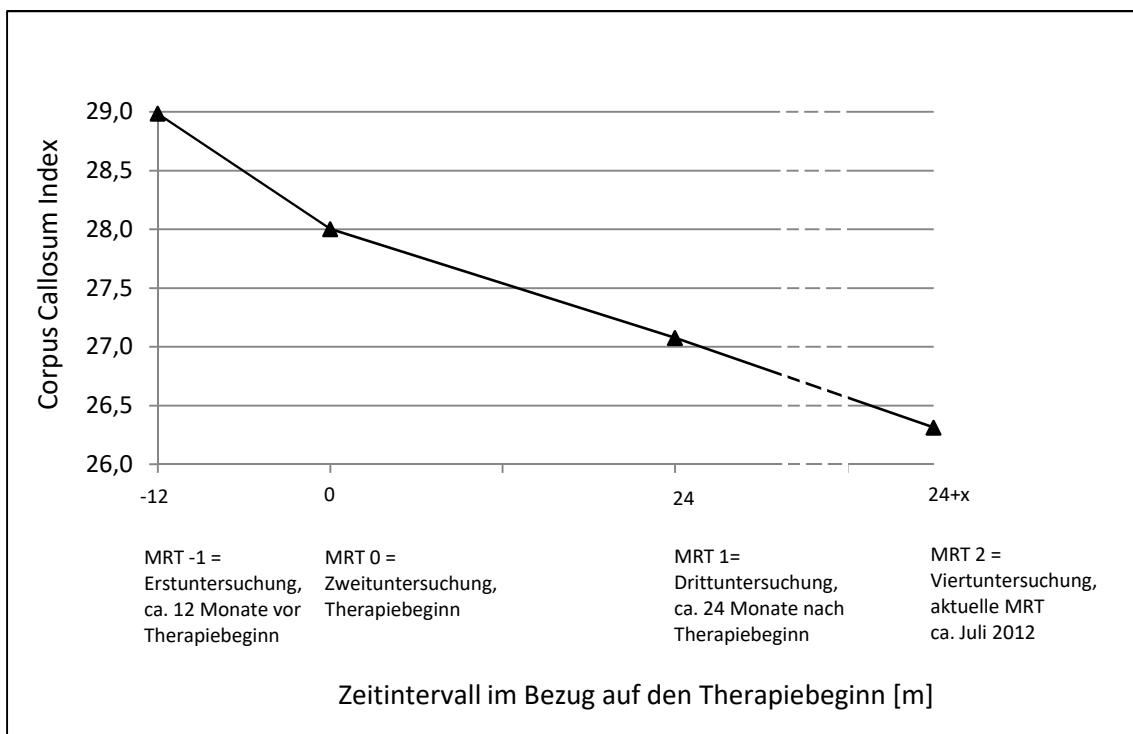


Abbildung 28: Corpus Callosum Index, Mittelwert

m=Monate

Untersuchungskollektiv: zwischen 15.08.2005 und 27.07.2012 untersuchte Patienten der Fachklinik für Neurologie Dietenbronn

Eine Zusammenfassung des medianen EDSS-Wertes und der jeweiligen Mittelwerte der Bicaudate Ratio, der Weite des dritten Ventrikels und des Corpus callosum Index zeigt Tabelle 15.

Tabelle 15: Übersicht medianer EDSS-Wert und Mittelwerte der quantitativen Kernspinparameter

	MRT -1	MRT 0	MRT 1	MRT 2
EDSS-Wert	4,75	6,75	5,00	4,75
Bicaudate Ratio	11,63	12,05	12,21	12,48
Weite 3. Ventrikels	5,31	5,46	5,56	5,8
Corpus callosum Index	28,99	28,00	27,08	26,31

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

Betrachtet man die Veränderung der quantitativen Kernspinparameter prozentual, so zeigt sich im Jahr vor Therapiebeginn bei allen drei Parametern eine deutliche Zunahme. Die Bicaudate Ratio nimmt im ersten Intervall, also während der 12 Monate vor Therapiebeginn, um 3,6% zu, die Weite des dritten Ventrikels um 2,6% und der Corpus callosum Index um 3,4%. In den darauffolgenden zwei Jahren nimmt diese Progredienz jedoch deutlich ab. Genauer verringert sie sich bei der Bicaudate Ratio auf 1,3%, der Weite des dritten Ventrikels auf 1,8% und dem Corpus callosum Index schwächer auf 3,3%. Nur bei der Weite des dritten Ventrikels kommt es in den folgenden Jahren nochmals zu einer Zunahme, die über oder im Bereich des Ausgangswertes unserer Patienten liegt.

Tabelle 16: Prozentuale Veränderung der Mittelwerte der quantitativen Kernspinparameter

	MRT -1 bis MRT 0	MRT 0 bis MRT 1	MRT 1 bis MRT 2
Bicaudate Ratio	3,6%	1,3%	2,2%
Weite 3. Ventrikels	2,6%	1,8%	4,3%
Corpus callosum Index	3,4%	3,3%	2,8%

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

3.14 JC-Virus und PML

Das JC-Virus gilt als Erreger der Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML), einer möglichen Nebenwirkung der Therapie mit Natalizumab (Tysabri®). Weder bei den 26 (50%) Patienten mit positivem JC-Virus-Antikörperstatus im Blut noch bei den 21 (40,4%) negativ getesteten Patienten, noch bei den 5 (9,6%) nicht getesteten Patienten zeigten sich in der MRT Anzeichen für den Verdacht einer PML.

3.15 Einfluss von Krankheitsdauer und Immunvortherapie auf den klinischen Verlauf

Die Frage, ob die Krankheitsdauer vor Therapiebeginn oder die Immunvorbehandlung vor Beginn der Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) einen Einfluss auf den klinischen Verlauf hat, wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests untersucht. Die Zielgröße wurde dabei als Verschlechterung des klinischen Verlaufs, entsprechend einer Erhöhung des EDSS-Wertes zwischen Zweit- und Drittuntersuchung definiert. Zur Untersuchung des Einflusses der Krankheitsdauer vor Therapiebeginn wurde das Kollektiv in zwei Gruppen eingeteilt, jene mit einer Krankheitsdauer von fünf oder weniger Jahren, 17 (32,7%) Patienten, und jene mit einer Krankheitsdauer von mehr als fünf Jahren, 35 (67,3%) Patienten. Tabelle 17 zeigt eine Vierfeldertafel dieses Zusammenhangs.

Tabelle 17: Klinische Verschlechterung und Krankheitsdauer

	Keine klinische Verschlechterung	Klinische Verschlechterung	Gesamt
Krankheitsdauer ≤ 5 Jahre	12	5	17 (32,7%)
Krankheitsdauer > 5 Jahre	27	8	35 (67,3%)
Gesamt	39 (75%)	13 (25%)	52 (100%)

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

Von den 17 (32,7%) Patienten mit einer Krankheitsdauer von fünf oder weniger Jahren zeigten fünf Patienten entsprechend 29,4% mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 10,3% - 56% eine klinische Verschlechterung. Bei den 35 (67,3%) Patienten mit Krankheitsdauer über fünf Jahren waren es acht (22,9%) [95% KI 10,4% - 40,1%]. Im Chi-Quadrat-Test konnte nicht gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer vor Therapiebeginn und klinischer Verschlechterung besteht ($p = 0,735$).

Eine ähnliche Untersuchung wurde für den Zusammenhang zwischen Immunvorbehandlung und klinischer Verschlechterung durchgeführt. Dies ist in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Klinische Verschlechterung und Immunvortherapie

	Keine klinische Verschlechterung	Klinische Verschlechterung	Gesamt
Keine Immunvorbehandlung	9	4	13 (25%)
Immunvorbehandlung	30	9	39 (75%)
Gesamt	39 (75%)	13 (25%)	52 (100%)

n = 52. Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und Therapie mit Natalizumab, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, 15.08.2005 - 27.07.2012

Von den 39 (75%) Patienten mit Immunvorbehandlung zeigte sich bei neun (23,1%) Patienten eine Verschlechterung des EDSS-Wertes. Der 95%ige Vertrauensbereich liegt hierbei zwischen 11,1% und 39,3%. Bei den 13 (25%) Patienten ohne Immunvorbehandlung kam es bei vier (30,8%) [95% KI 9,1% - 61,4%] zu einer Verschlechterung des klinischen Bildes. Auch hierbei konnte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests kein Zusammenhang zwischen Immunvorbehandlung und klinischer Verschlechterung gezeigt werden ($p = 0,714$).

4 Diskussion

4.1 Stellenwert der Globalatrophie-Messung bei MS Patienten

Die Entwicklung neuer Medikamente in der MS-Therapie hat dazu geführt, dass auch die Ansprüche an die Effektivität der neuen Substanzen gestiegen sind. So besteht das Therapieziel mittlerweile darin, dass die Patienten unter der Behandlung frei von feststellbarer Krankheitsaktivität sind (NEDA-4 = No Evidence of Disease Activity). Die Freiheit von feststellbarer Krankheitsaktivität ist dabei definiert als frei von bestätigten Schüben nach 24 Monaten, frei von bestätigter Behinderungsprogression nach sechs Monaten (definiert als Anstieg des EDSS-Wertes um $\geq 1,0$ Punkt), frei von neuen/vergrößerten T2-Läsionen und frei von einem Hirnvolumenverlust $\geq -0,4\%$ pro Jahr. Diese neue Definition hat dazu geführt, dass auch der Entwicklung der Hirnatrophie bei den MS Kranken mehr Beachtung geschenkt wird. Nur die Atrophie sowie der Axon-Myelinverlust zeigen in der Bildgebung eine irreversible Schädigung an.

So wurde in den Zulassungsstudien (FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS) für das orale Präparat Fingolimod (Gilenya®) auch das Hirnvolumen bestimmt, ebenso wie in der Zulassungsstudie (TEMPO) von Teriflunomid (Aubagio®). Dabei konnte für Fingolimod ein deutlich geringerer Rückgang des Hirnvolumens im Vergleich zu Placebo beobachtet werden (um etwa ein Drittel), wohingegen sich für Teriflunomid kein signifikanter Unterschied zu Placebo ergab.

Im Gegensatz zur relativ einfachen Bestimmung des T2- und T1-Läsionsvolumens und vor allem der Gadolinium-anreichernden Läsionen, wurde für die Bestimmung der Atrophie/des Gehirnvolumens in den genannten Studien eine spezielle Software verwendet, die nicht allgemein verfügbar ist. Für uns stellte sich daher die Frage, ob es nicht einen quantitativen, leicht zu bestimmenden Parameter als Maß für die Hirnatrophie gibt, der auch in der klinischen Routine leicht einsetzbar ist. So griffen wir auf die bekannten Atrophieparameter wie die Bicaudate Ratio, die Weite des dritten Ventrikels und den Corpus Callosum Index zurück, die vor

allein das Ausmaß der Innenatrophie widerspiegeln, die bei der MS dominiert. Diese Parameter untersuchten wir an einer Gruppe von Patienten, die eine Langzeittherapie mit Natalizumab (Tysabri®) erhielten und die wegen des Risikos einer Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter der Behandlung regelmäßig und standardisiert kernspintomographisch kontrolliert wurden.

4.2 Expanded Disability Status Scale als Score zur Messung des klinischen Status

In der vorliegenden Studie wurde der klinische Status ausschließlich mit Hilfe des Expanded Disability Status Scale erhoben. Ein Nachteil dieses Scores ist die übermäßige Berücksichtigung motorischer Störungen gegenüber kognitiven Veränderungen (Fischer et al. 1999). Weiterhin problematisch ist der nicht lineare Zusammenhang zwischen Einteilung der EDSS und dem Behinderungsgrad, der bei höheren Punktwerten eher plateauförmig verläuft. Dies bedeutet, dass eine Veränderung des Scores von 1 zu 2 nicht vergleichbar ist mit einer Veränderung von 5 zu 6 (Whitaker et al. 1995).

Wie in der Natalizumab (Tysabri®)-Zulassungsstudie AFFIRM kam es auch bei unseren Patienten zu einem Stopp der Behinderungsprogression unter der Behandlung. Es kam sogar zu einer leichten Symptomverbesserung, die über den Zeitraum von zwei Jahren anhielt. Vor Beginn der Therapie hatte sich der EDSS-Score bei unserm Studienkollektiv im Durchschnitt deutlich verschlechtert. Lediglich bei den schwerer betroffenen Patienten scheint die klinische Verschlechterung weiter zu gehen.

4.3 EDSS und Globalatrophie

Hirnatrophie beginnt bereits in sehr frühen Krankheitsstadien der MS und verschlimmert sich im Laufe der Krankheit möglicherweise konstant und unabhängig vom Verlaufstyp der MS (Kalkers et al. 2002). In der vorliegenden Studie zeigt sich in allen Gruppen nur eine leichte Tendenz der Verschlechterung der Globalatrophie unabhängig vom klinischen Verlauf. Dies spiegelt vor allem die Untersuchung der MRT-Parameter Weite des dritten Ventrikels und Corpus Callosum Index wider. Verschiedene Studien konnten signifikante Korrelationen

zwischen GA und Behinderungsgrad bestätigen. Popescu beschreiben eine signifikante Korrelation sowie einen signifikanten Vorhersagewert für GA und EDSS-Wert in 10 Jahren (Popescu et al. 2013). Ebenso erwies sich in einer 8-year-follow-up Studie von Fisher et al. die GA während der baseline als ein nützlicher prädiktiver Parameter des Behinderungsgrades im follow-up (Fisher et al. 2002). Sailer et al. konnten eine signifikant negative Korrelation zwischen EDSS-Wert und Gesamtdicke des Kortex bzw. mittlerer Dicke des Motorkortex zeigen (Sailer et al. 2003). In einer ähnlichen Studie wiesen Ramasamy et al. signifikant negative Korrelationen zwischen EDSS-Wert und Dicke des rechten Parahippocampus, des linken okzipitalen Kortex, des linken postzentralen Kortex sowie der Volumina des rechten Nucleus caudatus und des rechten Nucleus accumbens nach (Ramasamy et al. 2009). Auch bereits 2001 konnten Bakshi et al. in ihrer Studie eine Assoziation zwischen GA, gemessen an der Weite des dritten Ventrikels, und klinischem Status zeigen (Bakshi et al. 2001). In ihrer Studie konnten Yaldizli et al. zwar ebenfalls eine Korrelation des EDSS-Wertes mit der GA, gemessen am Corpus Callosum Index, jedoch keinen prädikativen Wert bezüglich der Krankheitsprogression feststellen (Yaldizli et al. 2010). Dass in der vorliegenden Arbeit die GA nicht mit dem klinischen Verlauf korreliert, kann zum einem an den beschriebenen Schwächen der EDSS zur Erhebung des klinischen Status liegen. So haben auch Rudick et al. herausgefunden, dass die GA zwar mit dem klinischen Status gemessen am Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) korreliert, nicht aber dem EDSS-Wert (Rudick et al. 2009). Zum anderen wurden die Untersuchungsergebnisse in einem relativ kurzen Zeitraum erhoben und die GA ist ein eher langsamer und kontinuierlich fortschreitender Prozess (De Stefano et al. 2010). Die Verschlechterungsrate der Hirnatrophie bei MS liegt nur bei 0,5% bis 1% pro Jahr (Barkhof et al. 2009). Daher sind die technischen Anforderungen an Sensitivität kleiner Veränderungen sehr hoch. Insgesamt scheint die GA aber besser mit dem Behinderungsgrad zu korrelieren, als andere konventionelle MRT-Parameter (Tedeschi et al. 2005; Bermel u. Bakshi 2006).

In anderen Studien wird eine Zunahme der Hirnatrophie bei MS Patienten von 0,6-2,0% pro Jahr beschrieben. Der Verlauf der Hirnatrophie bei MS Patienten ist insgesamt jedoch nur schwer vergleichbar, weil diese abhängig ist vom Alter und dem Behinderungsgrad der Patienten.

Neue Entwicklungen der MRT-Technik und MRT-Software in den letzten 10 Jahren erlauben genauere Messungen der Hirnatrophie mit Hilfe dreidimensionaler MRT-Bilder. Segmentierungsbasierte Techniken können das gesamte Hirnvolumen, graue Substanz oder weiße Substanz in spezifischen Hirnregionen einzeln messen. Eine der am weitesten verbreiteten Techniken hierzu ist die Messung der Brain Parenchymal Fraction (BPF).

4.4 EDSS und T2-Läsionsvolumen

Typische MS-Läsionen sind durch eine hohe Signalintensität in der T2-gewichteten MRT-Aufnahme charakterisiert. Neben dem Vorliegen Gadolinium-aufnehmender und infratentorieller Läsionen, zeigten die Anzahl und das Ausmaß von Läsionen in T2-Wichtung den größten prädikativen Wert bezüglich MRT-Veränderung und eintretender klinischer Verschlechterung (Filippi u. Rocca 2011). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei 38,5% der Patienten ein positiver Zusammenhang zwischen Entwicklung des T2-Läsionsvolumens und des klinischen Bildes. Es konnte jedoch keine signifikante Korrelation gezeigt werden. Signifikante Korrelationen wurden aber bereits in bisherigen Studien dargestellt (Kearney et al. 2014). So zeigten beispielsweise Fisniku et al., dass die Wahrscheinlichkeit nach 20 Jahren aus einem CIS eine klinisch definitive MS entwickelt zu haben, signifikant höher lag, wenn zu Beginn bereits T2-Läsionen im MRT erkennbar waren. Filippi et al. zeigten 1994 ebenfalls eine starke Korrelation zwischen MRT-Parametern wie T2-LV und Behinderungsgrad nach fünf Jahren (Filippi et al. 1994). Je höher das initiale T2-LV, desto kürzer die Zeit bis zur Entwicklung einer definitiven MS aus einem CIS. 2006 beschrieben Tintore et al. eine Korrelation zwischen initialem T2-LV und klinischer Verschlechterung innerhalb der ersten fünf Jahre (Tintore M. et al. 2006). O'Riordan et al. und Iannucci et al. beschrieben eine Korrelation für die zweiten fünf Jahre (O'Riordan et al. 1998; Iannucci et al. 2000) und Brex et al. eine moderate nach 14 Jahren (Brex et al. 2002). Es gibt auch eine Reihe von Studien, die das Gegenteil behaupten, nämlich keine Korrelation zwischen T2-LV und EDSS-Wert beschreiben (Nijeholt et al. 1998; Barkhof 1999; Mainero et al. 2001). Insgesamt weist das T2-LV nur geringe pathologische Spezifität auf, was ein Grund dafür sein kann, dass die Korrelation zwischen T2-LV und Behinderungsgrad in vielen Fällen nur moderat ist.

4.5 EDSS und Axon-Myelin-Verlust

Der Axon-Myelin-Verlust spielt bekanntermaßen eine zentrale Rolle in der Krankheitsentwicklung der MS sowie den zunehmenden neurologischen Dysfunktionen (Bjartmar u. Trapp 2003). In T1-gewichteten Sequenzen auftretende hypointense Läsionen, sogenannte „black holes“, sind das histopathologische Korrelat des Matrixverlustes (van Walderveen et al. 1998). In der vorliegenden Arbeit zeigt sich bei 34,6% der Patienten ein positiver Zusammenhang zwischen AMV und klinischem Status, wenngleich keine signifikante Korrelation vorliegt. In verschiedenen anderen Studien weisen jedoch eine signifikante Korrelation nach. De Stefano et al. konnten in einer 30-monatigen Longitudinalstudie eine signifikante Korrelation zwischen AMV und EDSS-Wert zeigen (De Stefano et al. 1998). Diese Korrelation erwies sich sogar als besonders hoch, wenn bei den Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraumes akute Schübe auftraten. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Korrelation von AMV und EDSS-Wert zwischen Patienten mit RRMS und SPMS. In einer Folgestudie wiesen de Stefano et al. zudem eine signifikante Korrelation zwischen AMV und klinischem Status nach, die bei Patienten mit niedrigerem Behinderungsgrad ($EDSS < 5$) deutlicher war, als bei einem höheren Krankheitsniveau ($EDSS \geq 5$) (De Stefano et al. 2001). Auch andere Forschungsgruppen bestätigten diese signifikante Korrelation. (Davie et al. 1999).

4.6 EDSS und Floridität

Die Aufnahme von Gd-haltigem KM ist ein Marker für Störungen der Blut-Hirn-Schranke und das histopathologische Korrelat der inflammatorischen Phase in der Entwicklung einer MS-Läsion (Katz et al. 1993; Bruck et al. 1997). In der vorliegenden Studie konnte unter der Behandlung mit Natalizumab (Tysabri®) ein kompletter Stopp der floriden Krankheitsaktivität erreicht werden. Die Bedeutung dieses beeindruckenden Ergebnisses für den Langzeitverlauf der Patienten wird jedoch in der Literatur kontrovers diskutiert. Kermodé et al., Barkhof et al. und Barkhof beschreiben eine Korrelation zwischen Gd-aufnehmenden Läsionen und klinischem Status insbesondere mit dem Auftreten akuter Schübe bei Patienten mit RRMS (Kermodé et al. 1990; Barkhof et al. 1997; Barkhof 1999). Unter Einbeziehung einer initialen MRT beschrieben Molyneux et al. sogar einen

positiven Vorhersagewert für das Auftreten akuter Schübe innerhalb eines Jahres (Molyneux et al. 1998). Auch bereits zuvor durchgeführte Studien zeigten einen prognostischen Aussagewert für Gd-aufnehmenden Läsionen und das Auftreten akuter Schübe (Smith et al. 1993; Khoury et al. 1994). In einer von Nijeholt et al. durchgeführten Studie zeigten sich weniger Gd-aufnehmende Läsionen bei klinisch benigner MS und ausgedehntere Läsionen bei Patienten mit SPMS im Vergleich zu Patienten mit RRMS (Nijeholt et al. 1998). Im Gegensatz dazu fanden Zivadinov und Bakshi keine direkte Korrelation zwischen Floridität und der Entwicklung des klinischen Status (Zivadinov u. Bakshi 2004). Anhaltender KM-Aufnahme schreiben sie aber durchaus ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines akuten Schubes zu. Ebenso konnten Kappos et al. in einer Meta-Analyse von fünf prospektiven Verlaufsstudien und vier placebokontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 307 Patienten weder für die initiale MRT, noch für die sechs monatlich folgenden einen prognostischen Vorhersagewert der Gd-aufnehmenden Läsionen für die Entwicklung des EDSS-Wertes der folgenden zwölf bzw. 24 Monate finden (Kappos et al. 1999).

4.7 Probleme und Grenzen der vorliegenden Studie

Die Aussagekraft dieser Studie muss im Bezug zur retrospektiven Datenerhebung und mit Kenntnis des relativ kleinen Patientenkollektivs betrachtet werden. Zur Homogenisierung des Patientenkollektivs und somit zur Erhöhung des Aussagewertes und der Übertragbarkeit der Ergebnisse wurden in 2.1 beschriebene Auswahlkriterien getroffen, wodurch eine Reihe potentiell untersuchbarer Patienten unberücksichtigt blieb. Zur besseren Beurteilung des langfristigen Krankheitsverlaufs und der Vorhersagekraft der MRT-Parameter wäre es sinnvoll, zukünftige Studien auf einen längeren Untersuchungszeitraum und mit größerem Patientenkollektiv anzulegen.

Durch die retrospektive Auswertung war das kernspintomographische Bildmaterial heterogener als dies in einer prospektiven Studie der Fall wäre. Die zeitlichen Abstände der MRT-Untersuchungen stimmten nicht exakt überein, der Abstand zwischen Drittuntersuchung und Viertuntersuchung variierte zum Teil stark. Auch durch das Fehlen eines standardisierten Lagerungsprotokolls wurden zum Teil unterschiedliche Schichten getroffen, was die Vergleichbarkeit absoluter Messwerte zwischen den Patienten beeinträchtigt. Bereits bei sehr geringer

Abweichung der Schichtpositionierung treten Schwierigkeiten in der Vergleichbarkeit der Aufnahmen auf. Dies ist auch durch erfahrenes Personal nicht gänzlich zu vermeiden. Bei fünf Patienten konnten nur drei Untersuchungen verglichen werden, da jene erst genau 24 Monate mit Natalizumab (Tysabri®) behandelt wurden.

Die Auswertung der MRT-Untersuchungen erfolgte zwar nach standardisiertem Protokoll, wurde jedoch per Hand und nicht vollautomatisiert durchgeführt. Während die zweidimensionalen Atrophieparameter ausschließlich von der Autorin gemessen wurden, wurden die restlichen MRT-Untersuchungen von drei Fachärzten befundet, was den direkten Vergleich der Ergebnisse mit anderen zum Teil voll- oder semiautomatisch durchgeführten Studien erschwert.

Die Messung quantitativer zweidimensionaler MRT-Atrophieparameter in der klinischen Praxis ist zwar relativ leicht anwendbar, quantitative dreidimensionale vollautomatische Auswertungen liefern jedoch Ergebnisse höherer Genauigkeit und Reproduzierbarkeit, so dass ihre Anwendung für zukünftige Studien erstrebenswert ist.

4.8 **Ausblick**

Konventionelle MRT-Techniken sind bisher die Methode der Wahl zur Darstellung MS-spezifischer Läsionen, insbesondere T2-Hyperintensität, T1-Hypointensität und Gd-aufnehmende Läsionen. Diese Methoden sind jedoch in ihrer Sensitivität und Spezifität beschränkt sowie darin, pathologische Zusammenhänge innerhalb und außerhalb fokaler Läsionen zu erklären und eine Aussage über die mögliche Krankheitsentwicklung zu machen.

Auf der Basis unserer Daten gibt es keine klare Empfehlung für einen der untersuchten Parameter zur Bestimmung der Hirnatrophie und damit zur Beurteilung der Langzeitprognose. Unter standardisierten Untersuchungsbedingungen dürfte die Einschätzung der Globalatrophie im Rahmen eines Untersuchungsprotokolls für die Verlaufsbeurteilung bei MS Kranken ausreichen. Es lohnt sich aber in jedem Falle, die Entwicklung der Atrophie bei allen MS Kranken zu verfolgen, da diesbezügliche Veränderungen den Beginn einer sekundär progredienten Verlaufsform möglicherweise frühzeitig erkennen lassen. Um diese Frage beantworten zu können, war unsere Beobachtungszeit aber sicherlich zu kurz.

Die zusätzliche Betrachtung spinaler MRT könnte eine weitere Möglichkeit sein, die Korrelation zwischen Kernspintomographie und dem EDSS-Score zu verbessern. Spinale Läsionen scheinen häufiger mit MS-spezifischen Symptomen zu korrelieren als kortikale und zeigen eine signifikante Korrelation zur Entwicklung des EDSS-Wertes (Lukas et al. 2013).

In der Entwicklung der MRT-Technik gibt es einige Neuerungen, die in die zukünftige Routine in Forschung und klinischer Praxis der MS Einzug erhalten könnten. In Double-inversion-recovery-Sequenzen (DIR) können selektiv weiße Substanz, graue Substanz oder Liquor unterdrückt und so kortikale Läsionen besser dargestellt werden (Hagiwara et al. 2016). Insbesondere die Kombination von DIR und Phase-inversion-recovery-Sequenzen (PSIR) verbessert die Detektion vor allem kortikaler Läsion bei RRMS (Favaretto et al. 2015).

Die magnetization transfer imaging (MTI) kann Gewebsveränderungen in MS-Läsionen und normal aussehender weißer Substanz (normal appearing white matter, NAWM) sensitiver als die konventionelle MRT darstellen (Mangia et al. 2014).

Gleiches gilt für diffusion tensor imaging (DTI) und proton MR spectroscopy (¹H-MRS) mit deren Hilfe die Entwicklung pathologischer Prozesse in MS-Läsionen und NAWM differenzierter und sensitiver dargestellt werden, als mit konventioneller MRT (Giorgio u. De Stefano 2016).

Studien mit funktioneller MRT (fMRT) bei MS-Patienten ermöglichen möglicherweise eine Aussage über die Fähigkeit zur Adaptation an krankheitsbedingte Schädigung. Es wurde gezeigt, dass funktionelle und strukturelle Veränderungen miteinander korrelieren (Filippi u. Rocca 2009; Valsasina et al. 2010). Wenngleich Wegner et al. in einer prospektiven multizentrischen Studie der MAGNIMS-Gruppe keinen direkten Zusammenhang der fMRT mit dem klinischen Verlauf finden konnten (Wegner et al. 2008), betonten Filippi et al. die wichtige Rolle der fMRT zur Überwachung computergestützter kognitiver Rehabilitationsprogramme (Filippi et al. 2012).

Bisher wird im Rahmen von MRT-Untersuchungen Gd-haltiges KM verwendet. In Vergleichsstudien von Fe-haltigem KM zu Gd-haltigem KM bei MS-Patienten zeigte sich eine heterogene KM-Aufnahme. Neue Fe-haltige KM könnten möglicherweise zusätzliche Informationen zur pathologischen Entwicklung von MS-Läsionen liefern. Stankiewicz et al. untersuchten Eisenablagerungen in T2-

Hypointensitäten. Bisher bleibt es fraglich, ob die Eisenablagerung einen neurotoxischen Effekt hat und ob ein Zusammenhang zwischen Eisenablagerung und klinischem Status besteht (Stankiewicz et al. 2007). Es bedarf daher noch differenzierter Forschung bezüglich Nutzen und Risiken von Fe-haltigem KM (Dousset et al. 2006).

5 Zusammenfassung

Für die vorliegende Arbeit wurden Magnetresonanztomographie- (MRT-) Untersuchungen und Patientenakten von 52 Patienten der Fachklinik für Neurologie Dietenbronn mit gesicherter Diagnose einer Multiplen Sklerose retrospektiv mit der Frage nach Korrelation der MRT-Befunde und des klinischen Status untersucht. Alle 52 Patienten erhielten mindestens 24 Monate eine Therapie mit Natalizumab (Tysabri®), 17 der 52 Patienten (32,7%) haben die Therapie im Verlauf abgebrochen. Der Behinderungsgrad wurde anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS) beurteilt. Die MRT-Untersuchungen und der klinische Status wurden für jeden Patienten zu je vier Zeitpunkten betrachtet, ein Jahr vor Therapiebeginn mit Natalizumab (Tysabri®), zum Zeitpunkt des Therapiebeginns, zwei Jahre nach Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Arbeit. Die MRT-Untersuchungen erfolgten im Zeitraum von Juli 2007 bis Juli 2012. Alle Untersuchungen erfolgten standardisiert am selben MRT-Gerät mit anschließender Befundung gemäß des Dietenbronner MRT-Befund-Schemas bei Encephalomyelitis disseminata. Dieses umfasst die Parameter Verteilungsmuster der Läsionen, T2-Läsionsvolumen, Axon-Myelin-Verlust, Floridität sowie Globalatrophie. Die Messung der Globalatrophie wurde zusätzlich durch die quantitativen zweidimensionalen MRT-Parameter Bicaudate Ratio, Weite des dritten Ventrikels und Corpus Callosum Index objektiviert.

Wie in der Natalizumab (Tysabri®)-Zulassungsstudie AFFIRM kam es auch bei unseren Patienten zu einem Stopp der Behinderungsprogression unter der Behandlung. Es kam sogar zu einer deutlichen Verbesserung, die über den Zeitraum von zwei Jahren und darüber hinaus anhielt. Dies ist insbesondere hervorzuheben, da sich der EDSS-Score vor Beginn der Therapie im Durchschnitt deutlich verschlechterte (Median des EDSS-Scores 1 Jahr vor Therapiebeginn 4,75, am Therapiebeginn 6,75, 2 Jahre nach Therapiebeginn 5,0, letzte Untersuchung 4,75). Lediglich bei den schwerer betroffenen Patienten schien die klinische Verschlechterung weiter zu gehen.

Der klinische Verlauf unserer Patienten spiegelt sich am besten anhand der Gadolinium-anreichernden Läsionen wider, die vor der Therapie deutlich

zugenommen haben. Unter der Behandlung kam es rasch zu einer dramatischen Abnahme dieses Zeichens florider Entzündungsaktivität und nach zwei Jahren waren keine kontrastmittelaufnehmenden Herde mehr nachweisbar.

Bei Betrachtung des T2-Läsionsvolumens, des Axon-Myelinverlustes und der globalen Atrophie ergibt sich der Eindruck, dass diese Veränderungen im gesamten Studienverlauf weiter langsam progredient zugenommen haben. Vergleicht man diese Parameter jedoch mit den quantitativen Messungen der Hirnatrophie, so zeigt sich im Jahr vor Therapiebeginn eine deutliche Zunahme, die zwischen 2,7-3,6 % liegt. In den darauffolgenden zwei Jahren nimmt diese Progredienz jedoch deutlich ab, vor allem was die Bicaudate Ratio und den Corpus Callosum Index betrifft. Nur bei der Weite des dritten Ventrikels kommt es in den folgenden Jahren zu einer Zunahme, die über oder im Bereich des Ausgangswertes unserer Patienten liegt. Wenn man von einer durchschnittlichen Zunahme der Hirnatrophie bei MS Patienten von bis zu 0,6-2 % pro Jahr ausgeht, zeigt sich, dass es sich bei unseren Patienten um eine Selektion besonders schwer betroffener Patienten gehandelt hat, was schließlich auch die Indikation für den Beginn der Eskalationsbehandlung war.

Bei Betrachtung des klinischen Verlaufs mit dem T2-Läsionsvolumens zeigt sich bei 24 (46,2%) Patienten eine Übereinstimmung. Bei nur 1,9% zeigt sich eine gegenläufige Entwicklung. Die Entwicklung des Axon-Myelin-Verlustes nimmt bei 21 (40,4%) Patienten einen vergleichbaren Verlauf wie die klinische Entwicklung und nur bei 2 (3,8%) Patienten einen gegensätzlichen. Die Globalatrophie zeigt insgesamt ebenfalls einen langsamen aber kontinuierlich fortschreitenden Progress ohne Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf.

Es wird deutlich, dass eine verlässliche Verlaufskontrolle der Hirnatrophie nur durch quantitative Parameter erfolgen kann. Das Problem der Parameter Bicaudate Ratio, Weite des 3. Ventrikels und Corpus Callosum- Index ist die große interindividuelle Variabilität. Insgesamt hat sich aber dennoch eine in sich konsistente Aussage ergeben, die zu entsprechenden Befunden in der Literatur passt. Nur durch die Verwendung quantitativer Parameter wird es möglich sein, das Ziel der Freiheit von feststellbarer Krankheitsaktivität zu erreichen.

6 Literaturverzeichnis

1. Bakshi R, Benedict R H, Bermel R A, Jacobs L: Regional brain atrophy is associated with physical disability in multiple sclerosis: semiquantitative magnetic resonance imaging and relationship to clinical findings. *Journal of Neuroimaging*, 11: 129-136 (2001)
2. Barkhof F: MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Multiple Sclerosis*, 5: 283-286 (1999)
3. Barkhof F, Calabresi P A, Miller D H, Reingold S C: Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nature Reviews Neurology*, 5: 256-266 (2009)
4. Barkhof F, Filippi M, Miller D H, Scheltens P, Campi A, Polman C H, Comi G, Ader H J, Losseff N, Valk J: Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, 120: 2059-2069 (1997)
5. Bermel R A, Bakshi R: The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 5: 158-170 (2006)
6. Bermel R A, Bakshi R, Tjoa C, Puli S R, Jacobs L: Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch.Neurol.*, 59: 275-280 (2002)
7. Bjartmar C, Trapp B D: Axonal degeneration and progressive neurologic disability in multiple sclerosis. *Neurotoxicity Research*, 5: 157-164 (2003)
8. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, Lee S, Plavina T, Scanlon J V, Sandrock A, Bozic C: Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N.Engl.J.Med.*, 366: 1870-1880 (2012)
9. Brex P A, Ciccarelli O, O'Riordan J I, Sailer M, Thompson A J, Miller D H: A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.*, 346: 158-164 (2002)
10. Bruck W, Bitsch A, Kolenda H, Bruck Y, Stiefel M, Lassmann H: Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann.Neurol.*, 42: 783-793 (1997)
11. Charcot JM: Histologie de la sclerose en plaque. *Gaz Hop (Paris)*, 41: 554-566 (1868)
12. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, Hartung H, Seeldrayers P, Sorensen P S, Rovaris M, Martinelli V, Hommes O R, Early Treatment of Multiple Sclerosis Study, Group: Effect of early interferon treatment on

conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*, 357: 1576-1582 (2001)

13. Davie C A, Silver N C, Barker G J, Tofts P S, Thompson A J, McDonald W I, Miller D H: Does the extent of axonal loss and demyelination from chronic lesions in multiple sclerosis correlate with the clinical subgroup?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67: 710-715 (1999)

14. De Stefano N, Filippi M, Miller D, Pouwels P J, Rovira A, Gass A, Enzinger C, Matthews P M, Arnold D L: Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies. *Neurology*, 69: 1942-1952 (2007)

15. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani M P, Barkhof F, Korteweg T, Enzinger C, Fazekas F, Calabrese M, Dinacci D, Tedeschi G, Gass A, Montalban X, Rovira A, Thompson A, Comi G, Miller D H, Filippi M: Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology*, 74: 1868-1876 (2010)

16. De Stefano N, Matthews P M, Fu L, Narayanan S, Stanley J, Francis G S, Antel J P, Arnold D L: Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *Brain*, 121: 1469-1477 (1998)

17. De Stefano N, Narayanan S, Francis G S, Arnaoutelis R, Tartaglia M C, Antel J P, Matthews P M, Arnold D L: Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch.Neurol.*, 58: 65-70 (2001)

18. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: , S2e-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. August 2014-last update. Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08.pdf [05.04., 2015]

19. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft: 15.04., 2013-last update. Available: <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/index.php?w3pid=ms> [24.07., 2014]

20. Doraiswamy P M, Patterson L, Na C, Husain M M, Boyko O, McDonald W M, Krishnan K R: Bicaudate index on magnetic resonance imaging: effects of normal aging. *Journal of Geriatric Psychiatry & Neurology*, 7: 13-17 (1994)

21. Dousset V, Brochet B, Deloire M S, Lagoarde L, Barroso B, Caille J M, Petry K G: MR imaging of relapsing multiple sclerosis patients using ultra-small-particle iron oxide and compared with gadolinium. *Ajnr: American Journal of Neuroradiology*, 27: 1000-1005 (2006)

22. Favaretto A., Poggiali D., Lazzarotto A., Rolma G., Causin F., Gallo P: The parallel analysis of phase sensitive inversion recovery (PSIR) and double inversion recovery (DIR) images significantly improves the detection of cortical lesions in multiple sclerosis (MS) since clinical onset. *PLoS ONE*, 10: Arte Number: e0127805. Date of Pubaton: 26 May 2015 (2015)

-
23. Figueira F F, Santos V S, Figueira G M, Silva A C: Corpus callosum index: a practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arq.Neuropsiquiatr.*, 65: 931-935 (2007)
 24. Filippi M, Horsfield M A, Morrissey S P, MacManus D G, Rudge P, McDonald W I, Miller D H: Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology*, 44: 635-641 (1994)
 25. Filippi M, Riccitelli G, Mattioli F, Capra R, Stampatori C, Pagani E, Valsasina P, Copetti M, Falini A, Comi G, Rocca M A: Multiple sclerosis: effects of cognitive rehabilitation on structural and functional MR imaging measures--an explorative study. *Radiology*, 262: 932-940 (2012)
 26. Filippi M, Rocca M A: The role of magnetic resonance imaging in the study of multiple sclerosis: diagnosis, prognosis and understanding disease pathophysiology. *Acta Neurol.Belg.*, 111: 89-98 (2011)
 27. Filippi M, Rocca M A: Functional MR imaging in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin.N.Am.*, 19: 59-70 (2009)
 28. Fischer J S, Rudick R A, Cutter G R, Reingold S C: The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Multiple Sclerosis*, 5: 244-250 (1999)
 29. Fisher E, Rudick R A, Simon J H, Cutter G, Baier M, Lee J, Miller D, Weinstock-Guttman B, Mass M K, Dougherty D S, Simonian N A: Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*, 59: 1412-1420 (2002)
 30. Giorgio A., De Stefano N: Advanced Structural and Functional Brain MRI in Multiple Sclerosis. *Semin.Neurol.*, 36: Arte Number: 0005. ate of Pubaton: 01 Ar 2016 (2016)
 31. Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, Takemura M Y, Andica C, Tabata T, Kamagata K, Suzuki M, Kumamaru K K, Nakazawa M, Takano N, Kawasaki H, Hamasaki N, Kunimatsu A, Aoki S: Synthetic MRI in the Detection of Multiple Sclerosis Plaques. *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, (2016)
 32. Harting I, Sellner J, Meyding-Lamade U, Sartor K: [Multiple sclerosis: imaging, diagnostic criteria and differential diagnosis]. *Rofo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 175: 613-622 (2003)
 33. Hein T, Hopfenmuller W: [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Nervenarzt*, 71: 288-294 (2000)
 34. Heinrich Heine: Säkularausgabe - Werke, Briefwechsel, Lebenszeugnisse, Bd.22, Briefe 1842 - 1849. Akademie-Verlag, Berlin, (1976)
 35. Hoffmann F, Köhler W: Klinik der Multiplen Sklerose. In: Hoffmann F and Schmidt R (Hrsg) *Multiple Sklerose*, 5, Elsevier, München, S. 51-58 (2012)

-
36. Iannucci G, Tortorella C, Rovaris M, Sormani M P, Comi G, Filippi M: Prognostic value of MR and magnetization transfer imaging findings in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis at presentation. *Ajnr: American Journal of Neuroradiology*, 21: 1034-1038 (2000)
 37. Jellinek E H: Heine's illness: the case for multiple sclerosis. *J.R.Soc.Med.*, 83: 516-519 (1990)
 38. Johnson K P, Brooks B R, Cohen J A, Ford C C, Goldstein J, Lisak R P, Myers L W, Panitch H S, Rose J W, Schiffer R B, Vollmer T, Weiner L P, Wolinsky J S: Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology*, 50: 701-708 (1998)
 39. Kalkers N F, Ameziane N, Bot J C, Minneboo A, Polman C H, Barkhof F: Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. *Arch.Neurol.*, 59: 1572-1576 (2002)
 40. Kantarci O, Wingerchuk D: Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr.Opin.Neurol.*, 19: 248-254 (2006)
 41. Kappos L, Moeri D, Radue E W, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, Miller D, Guttman C R, Weiner H L, Gasperini C, Filippi M: Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet*, 353: 964-969 (1999)
 42. Kappos L, Freedman M S, Polman C H, Edan G, Hartung H, Miller D H, Montalbán X, Barkhof F, Radü E, Bauer L, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R: Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *The Lancet*, 370: 389-397 (2007)
 43. Katz D, Taubenberger J K, Cannella B, McFarlin D E, Raine C S, McFarland H F: Correlation between magnetic resonance imaging findings and lesion development in chronic, active multiple sclerosis. *Ann.Neurol.*, 34: 661-669 (1993)
 44. Kearney H, Rocca M A, Valsasina P, Balk L, Sastre-Garriga J, Reinhardt J, Ruggieri S, Rovira A, Stippich C, Kappos L, Sprenger T, Tortorella P, Rovaris M, Gasperini C, Montalban X, Geurts J J, Polman C H, Barkhof F, Filippi M, Altmann D R, Ciccarelli O, Miller D H, Chard D T: Magnetic resonance imaging correlates of physical disability in relapse onset multiple sclerosis of long disease duration. *Multiple Sclerosis*, 20: 72-80 (2014)
 45. Kenealy S J, Pericak-Vance M A, Haines J L: The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *J.Neuroimmunol.*, 143: 7-12 (2003)
 46. Kermodé A G, Thompson A J, Tofts P, MacManus D G, Kendall B E, Kingsley D P, Moseley I F, Rudge P, McDonald W I: Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. Pathogenetic and clinical implications. *Brain*, 113: 1477-1489 (1990)

-
47. Khan O A, Tselis A C, Kamholz J A, Garbern J Y, Lewis R A, Lisak R P: A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFNbeta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing--remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy. *Multiple Sclerosis*, 7: 349-353 (2001)
48. Khoury S J, Guttmann C R, Orav E J, Hohol M J, Ahn S S, Hsu L, Kikinis R, Mackin G A, Jolesz F A, Weiner H L: Longitudinal MRI in multiple sclerosis: correlation between disability and lesion burden. *Neurology*, 44: 2120-2124 (1994)
49. Kinkel R P, Kollman C, O'Connor P, Murray T J, Simon J, Arnold D, Bakshi R, Weinstock-Gutman B, Brod S, Cooper J, Duquette P, Eggenberger E, Felton W, Fox R, Freedman M, Galetta S, Goodman A, Guarnaccia J, Hashimoto S, Horowitz S, Javerbaum J, Kasper L, Kaufman M, Kerson L, Mass M, Rammohan K, Reiss M, Rolak L, Rose J, Scott T, Selhorst J, Shin R, Smith C, Stuart W, Thurston S, Wall M, CHAMPIONS Study G: IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology*, 66: 678-684 (2006)
50. Kleinschmidt-DeMasters B K, Miravalle A, Schowinsky J, Corboy J, Vollmer T: Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 71: 604-617 (2012)
51. Kurtzke J F: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33: 1444-1452 (1983)
52. Langer-Gould A, Atlas S W, Green A J, Bollen A W, Pelletier D: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N.Engl.J.Med.*, 353: 375-381 (2005)
53. Lassmann H, Raine C S, Antel J, Prineas J W: Immunopathology of multiple sclerosis: report on an international meeting held at the Institute of Neurology of the University of Vienna. *J.Neuroimmunol.*, 86: 213-217 (1998)
54. Lee M A, Smith S, Palace J, Narayanan S, Silver N, Minicucci L, Filippi M, Miller D H, Arnold D L, Matthews P M: Spatial mapping of T2 and gadolinium-enhancing T1 lesion volumes in multiple sclerosis: evidence for distinct mechanisms of lesion genesis?. *Brain*, 122: 1261-1270 (1999)
55. Lublin F D, Reingold S C: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46: 907-911 (1996)
56. Lukas C, Sombekke M H, Bellenberg B, Hahn H K, Popescu V, Bendfeldt K, Radue E W, Gass A, Borgwardt S J, Kappos L, Naegelin Y, Knol D L, Polman C H, Geurts J J, Barkhof F, Vrenken H: Relevance of spinal cord abnormalities to clinical disability in multiple sclerosis: MR imaging findings in a large cohort of patients. *Radiology*, 269: 542-552 (2013)

-
57. Mainero C, De Stefano N, Iannucci G, Sormani M P, Guidi L, Federico A, Bartolozzi M L, Comi G, Filippi M: Correlates of MS disability assessed in vivo using aggregates of MR quantities. *Neurology*, 56: 1331-1334 (2001)
58. Mangia S., Carpenter A.F., Tyan A.E., Eberly L.E., Garwood M., Michaeli S: Magnetization transfer and adiabatic T1rho MRI reveal abnormalities in normalappearing white matter of subjects with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 20: 1066-1073 (2014)
59. McDonald W I, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H P, Lublin F D, McFarland H F, Paty D W, Polman C H, Reingold S C, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker B Y, Wolinsky J S: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann.Neurol.*, 50: 121-127 (2001)
60. Miller D H, Grossman R I, Reingold S C, McFarland H F: The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain*, 121: 3-24 (1998)
61. Molyneux P D, Filippi M, Barkhof F, Gasperini C, Yousry T A, Truyen L, Lai H M, Rocca M A, Moseley I F, Miller D H: Correlations between monthly enhanced MRI lesion rate and changes in T2 lesion volume in multiple sclerosis. *Ann.Neurol.*, 43: 332-339 (1998)
62. Montalban X, Tintore M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Kappos L, Palace J, Polman C, Rovaris M, de Stefano N, Thompson A, Yousry T, Rovira A, Miller D H: MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 74: 427-434 (2010)
63. Multiple Sclerosis International Federation: 2013-last update. Available: http://www.msif.org/includes/documents/cm_docs/2013/m/msif-atlas-of-ms-2013-report.pdf?f=1 [24.07., 2014]
64. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). Rieckmann P: [Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis. Update (September 2006)]. *Nervenarzt*, 77: 1506-1518 (2006)
65. Nesbit G M, Forbes G S, Scheithauer B W, Okazaki H, Rodriguez M: Multiple sclerosis: histopathologic and MR and/or CT correlation in 37 cases at biopsy and three cases at autopsy. *Radiology*, 180: 467-474 (1991)
66. Nijeholt G J, van Walderveen M A, Castelijns J A, van Waesberghe J H, Polman C, Scheltens P, Rosier P F, Jongen P J, Barkhof F: Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain*, 121: 687-697 (1998)
67. Noseworthy J H, Kirkpatrick P: Natalizumab. *Nature Reviews.Drug Discovery*, 4: 101-102 (2005)
68. Noseworthy J H, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker B G: Multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.*, 343: 938-952 (2000)

69. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C, Bogumil T, BEYOND Study Group, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Kappos L, Jeffery D, Comi G: 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurology*, 8: 889-897 (2009)
70. O'Riordan J I, Thompson A J, Kingsley D P, MacManus D G, Kendall B E, Rudge P, McDonald W I, Miller D H: The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain*, 121: 495-503 (1998)
71. Padgett B, Zurhein G, Walker D, Eckroade R, Dessel B: Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *The Lancet*, 297: 1257-1260 (1971)
72. Polman C H, O'Connor P W, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller D H, Phillips J T, Lublin F D, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara M A, Sandrock A W, AFFIRM I: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.*, 354: 899-910 (2006)
73. Polman C H, Reingold S C, Banwell B, Clanet M, Cohen J A, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin F D, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson A J, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky J S: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann.Neurol.*, 69: 292-302 (2011)
74. Popescu V, Agosta F, Hulst H E, Sluimer I C, Knol D L, Sormani M P, Enzinger C, Ropele S, Alonso J, Sastre-Garriga J, Rovira A, Montalban X, Bodini B, Ciccarelli O, Khaleeli Z, Chard D T, Matthews L, Palace J, Giorgio A, De Stefano N, Eisele P, Gass A, Polman C H, Uitdehaag B M, Messina M J, Comi G, Filippi M, Barkhof F, Vrenken H, MAGNIMS Study G: Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84: 1082-1091 (2013)
75. Radu E W, Bendfeldt K, Mueller-Lenke N, Magon S, Sprenger T: Brain atrophy: an in-vivo measure of disease activity in multiple sclerosis. *Swiss Medical Weekly*, 143: w13887 (2013)
76. Radue E, Stuart W H, Calabresi P A, Confavreux C, Galetta S L, Rudick R A, Lublin F D, Weinstock-Guttman B, Wynn D R, Fisher E, Papadopoulou A, Lynn F, Panzara M A, Sandrock A W: Natalizumab plus interferon beta-1a reduces lesion formation in relapsing multiple sclerosis. *J.Neurol.Sci.*, 292: 28-35 (2010)
77. Ramasamy D P, Benedict R H, Cox J L, Fritz D, Abdelrahman N, Hussein S, Minagar A, Dwyer M G, Zivadinov R: Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS: a case-control study. *J.Neurol.Sci.*, 282: 47-54 (2009)
78. Rieckmann P, Toyka K V, Multiple Sclerosis Therapy Consensus G: [Immunomodulatory staged therapy of multiple sclerosis. New aspects and practical applications, March 2002]. *Nervenarzt*, 73: 556-563 (2002)

-
79. Ropper A H: Predicting risk of progressive multifocal leukoencephalopathy from natalizumab. *N.Engl.J.Med.*, 366: 1938-1939 (2012)
80. Ropper A H: Selective treatment of multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.*, 354: 965-967 (2006)
81. Rosche B, Kieseier B, Hartung H P, Hemmer B: [New understanding of the immunopathogenesis of multiple sclerosis]. *Nervenarzt*, 74: 654-663 (2003)
82. Rovira A, Swanton J, Tintore M, Huerga E, Barkhof F, Filippi M, Frederiksen J L, Langkilde A, Miszkiel K, Polman C, Rovaris M, Sastre-Garriga J, Miller D, Montalban X: A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch.Neurol.*, 66: 587-592 (2009)
83. Rudick R A, Lee J C, Nakamura K, Fisher E: Gray matter atrophy correlates with MS disability progression measured with MSFC but not EDSS. *J.Neurol.Sci.*, 282: 106-111 (2009)
84. Rudick R A, Stuart W H, Calabresi P A, Confavreux C, Galetta S L, Radue E W, Lublin F D, Weinstock-Guttman B, Wynn D R, Lynn F, Panzara M A, Sandrock A W, SENTINEL I: Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.*, 354: 911-923 (2006)
85. Sailer M, Fischl B, Salat D, Tempelmann C, Schonfeld M A, Busa E, Bodammer N, Heinze H J, Dale A: Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain*, 126: 1734-1744 (2003)
86. Schilling S, Linker R A, Konig F B, Koziolok M, Bahr M, Muller G A, Paulus W, Gartner J, Bruck W, Chan A, Gold R: [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]. *Nervenarzt*, 77: 430-438 (2006)
87. Sharma J, Sanfilippo M P, Benedict R H, Weinstock-Guttman B, Munschauer F E, 3rd, Bakshi R: Whole-brain atrophy in multiple sclerosis measured by automated versus semiautomated MR imaging segmentation. *Ajnr: American Journal of Neuroradiology*, 25: 985-996 (2004)
88. Simmons D L: Anti-adhesion therapies. *Current Opinion in Pharmacology*, 5: 398-404 (2005)
89. Simon J H, Li D, Traboulsee A, Coyle P K, Arnold D L, Barkhof F, Frank J A, Grossman R, Paty D W, Radue E W, Wolinsky J S: Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *Ajnr: American Journal of Neuroradiology*, 27: 455-461 (2006)
90. Smith M E, Stone L A, Albert P S, Frank J A, Martin R, Armstrong M, Maloni H, McFarlin D E, McFarland H F: Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentetate dimeglumine-enhancing magnetic resonance imaging lesions. *Ann.Neurol.*, 33: 480-489 (1993)

91. Sorensen P S, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, Kappos L, Kieseier B C, Montalban X, Olsson T: Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis*, 18: 143-152 (2012)
92. Stankiewicz J, Panter S S, Neema M, Arora A, Batt C E, Bakshi R: Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics*, 4: 371-386 (2007)
93. Swanton J K, Fernando K, Dalton C M, Miszkiel K A, Thompson A J, Plant G T, Miller D H: Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77: 830-833 (2006)
94. Tedeschi G, Lavoragna L, Russo P, Prinster A, Dinacci D, Savettieri G, Quattrone A, Livrea P, Messina C, Reggio A, Bresciamorra V, Orefice G, Paciello M, Brunetti A, Coniglio G, Bonavita S, Di Costanzo A, Bellacosa A, Valentino P, Quarantelli M, Patti F, Salemi G, Cammarata E, Simone I L, Salvatore M, Bonavita V, Alfano B: Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 65: 280-285 (2005)
95. Tintore M., Rovira A., Rio J., Nos C., Grive E., Tellez N., Pelayo R., Comabella M., SastreGarriga J., Montalban X: Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*, 67: 968-972 (2006)
96. Traboulsee A: MRI: role in optimising treatment. *J.Neurol.*, 251: 36-41 (2004)
97. Tumani H, Deisenhammer F, Giovannoni G, Gold R, Hartung H P, Hemmer B, Hohlfeld R, Otto M, Stangel M, Wildemann B, Zettl U K: Revised McDonald criteria: the persisting importance of cerebrospinal fluid analysis. *Ann.Neurol.*, 70: 520 (2011)
98. Valsasina P, Agosta F, Absinta M, Sala S, Caputo D, Filippi M: Cervical cord functional MRI changes in relapse-onset MS patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81: 405-408 (2010)
99. van Walderveen M A, Kamphorst W, Scheltens P, van Waesberghe J H, Ravid R, Valk J, Polman C H, Barkhof F: Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology*, 50: 1282-1288 (1998)
100. Wegner C, Filippi M, Korteweg T, Beckmann C, Ciccarelli O, De Stefano N, Enzinger C, Fazekas F, Agosta F, Gass A, Hirsch J, Johansen-Berg H, Kappos L, Barkhof F, Polman C, Mancini L, Manfredonia F, Marino S, Miller D H, Montalban X, Palace J, Rocca M, Ropele S, Rovira A, Smith S, Thompson A, Thornton J, Yousry T, Matthews P M: Relating functional changes during hand movement to clinical parameters in patients with multiple sclerosis in a multi-centre fMRI study. *European Journal of Neurology*, 15: 113-122 (2008)
101. Weinshenker B G, Bass B, Rice G P, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers G C: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, 112: 133-146 (1989)

102. Weiß: Chi²-Tests . In: Weiß C (Hrsg) Basiswissen Medizinische Statistik, 5, Springer, Heidelberg, S. 219-223 (2010)
103. Whitaker J N, McFarland H F, Rudge P, Reingold S C: Outcomes assessment in multiple sclerosis clinical trials: a critical analysis. *Multiple Sclerosis*, 1: 37-47 (1995)
104. Yaldizli O, Atefy R, Gass A, Sturm D, Glassl S, Tettenborn B, Putzki N: Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients. *J.Neurol.*, 257: 1256-1264 (2010)
105. Young I R, Hall A S, Pallis C A, Legg N J, Bydder G M, Steiner R E: Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet*, 2: 1063-1066 (1981)
106. Zivadinov R, Bakshi R: Role of MRI in multiple sclerosis I: inflammation and lesions. *Frontiers in Bioscience*, 9: 665-683 (2004)

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Herrn Professor Dr. Erich Mauch für die Überlassung des Themas und die Betreuung bei dieser Arbeit.

Auch Frau Dr. Bracknies und Frau Dr. Lutz-Schuhbauer möchte ich herzlich für die Unterstützung und Expertise danken.

Ein weiterer Dank für die freundliche Zusammenarbeit geht an alle Mitarbeiter des Schreibdienstes und der Abteilung für Radiologie im Fachklinikum Dietenbronn.

Für das aufmerksame und mehrmalige Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Benedikt Schwermer und Laura Engels.

Abschließend möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen Eltern Sigrid und Ernst Lührmann und meiner Schwester Maxi Lührmann für die selbstverständliche Ermöglichung und uneingeschränkte Unterstützung während meiner gesamten Universitätsausbildung bedanken.