

**Diplomarbeit**

**Die Auswirkungen kardiovaskulärer Risikofaktoren auf  
Läsionslast und mikrostrukturelle Veränderungen bei  
Patientinnen und Patienten mit früher Multipler Sklerose**

eingereicht von

**Daniel Hochstraßer**

Zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurologie**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. et scient. med. Alexander Pichler**

**&**

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Christian Enzinger, MBA**

Graz, am 21.04.2018

## Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am 21.04.2018

Daniel Hochstraßer eh.

*Die vorliegende Arbeit wurde am 09.01.2018 im Rahmen eines Forschungstreffens an der Universitätsklinik für Neurologie des LKH-Univ. Klinikum Graz präsentiert.*

## Vorwort

---

Die Multiple Sklerose (MS) ist mit all ihren Varianten die häufigste neurologische Erkrankung bei jungen Erwachsenen und eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen überhaupt.

Obwohl die Forschung auf dem Gebiet der MS in den vergangenen Jahren und Jahrzehnten spannende Fortschritte gemacht hat und viele neue Erkenntnisse gewinnen konnte, bleiben doch ganz zentrale Elemente dieser so facettenreichen Krankheit bis dato unbekannt. Was löst dieses chronisch demyelinisierende „Leiden“ aus? Wie genau funktioniert der Pathomechanismus? Warum und wann wechseln Betroffene von einer schubförmigen in eine progressive Verlaufsform und vor allem: wie kann das verhindert werden?

Diese und andere brennende Fragen stellen die neurologische Forschung bis heute vor ein Rätsel. Nicht zuletzt auch aufgrund der Betroffenheit eines Familienmitglieds weckt diese Krankheit in mir seit jeher eine tiefe Neugier und das dringende Bedürfnis etwas zum besseren Verständnis dieser Erkrankung beizutragen und vielleicht Teil der Lösung des Rätsels „Multiple Sklerose“ zu sein. Bereits seit Beginn meines Studiums ist die MS die Krankheit, die mich am meisten beschäftigt und fasziniert. Darum freut es mich umso mehr, mich im Zuge meiner Diplomarbeit wissenschaftlich damit auseinandersetzen zu dürfen.

## Danksagungen

---

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Fazekas für die Möglichkeit bedanken, dass ich an der Universitätsklinik für Neurologie meine Diplomarbeit verfassen durfte. Danke für die großzügige Bereitstellung der Daten der MS-Patientinnen und Patienten und die Möglichkeit in einem professionellen Umfeld, interdisziplinäre Forschung zu betreiben.

Sehr herzlich möchte ich mich für seine hervorragende und intensive Betreuung bei Herrn Dr. Alexander Pichler bedanken, der mir in unzähligen Tag- und Nachtstunden neben dem ohnedies sehr fordernden Klinikalltag stets für all meine Fragen offenstand und mich unterstützte wo immer er konnte.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Christian Enzinger meine Dankbarkeit ausdrücken, der meine Arbeit durch seine langjährige Erfahrung als anerkannter Forscher auf dem Gebiet der Multiplen Sklerose mit seiner Expertise entscheidend bereicherte und mich unterstützte.

Außerdem danke ich Herrn Dipl.-Ing. Lukas Pirpamer recht herzlich für seine Hilfestellung in technischen und methodischen Fragen und seine Unterstützung bei der Datenverarbeitung.

Mein größter Dank gilt meiner lieben Familie - insbesondere meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Großeltern, für ihre bedingungslose und grenzenlose Unterstützung vom ersten bis zum letzten Tag meines Studiums! Allein ihnen ist es zu verdanken, dass ich mein Wunschstudium erfolgreich ablegen konnte und das Erreichen und Erleben durfte, was ich mir seit Kindheitstagen gewünscht habe!

# Inhaltsverzeichnis

---

Abbildungsverzeichnis .....	VII
Tabellenverzeichnis .....	VIII
Zusammenfassung.....	IX
Abstract.....	XI
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Hintergrund.....</b>	<b>3</b>
2.1 Epidemiologie.....	3
2.2 Ätiologie.....	4
2.3 Pathologie.....	6
2.4 Immunopathologie und Pathogenese.....	7
2.5 Histopathologie.....	8
2.6 Klinik der Multiplen Sklerose .....	9
2.6.1 Geschlechtsverteilung .....	9
2.6.2 Symptome .....	9
2.6.3 Diagnose .....	11
2.6.4 Krankheitsverlauf.....	15
2.6.5 Beurteilung des Grades der Beeinträchtigung.....	18
2.6.6 Therapie .....	21
2.7 Magnetresonanztomographie und Multiple Sklerose .....	24
2.8 Komorbiditäten, Mortalität und Todesursachen.....	27
2.8.1 Komorbiditäten .....	27
2.8.2 Mortalität.....	29
2.8.3 Todesursachen.....	30
2.8.4 Relevanz.....	32
<b>3. Hypothesen.....</b>	<b>33</b>
<b>4. Methoden.....</b>	<b>34</b>
4.1 MRT Protokoll.....	36
4.2 Messung der Läsionslast und volumetrischer MR-Parameter.....	36
4.3 Berechnung der NAWM und Läsionsparameter.....	37
4.4 Statistische Auswertung .....	39
<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
5.1 Patientinnen und Patienten .....	40
5.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	44
5.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und MR-Veränderungen .....	47
5.3.1 Läsionslast.....	47
5.3.2 Normal-Appearing White Matter .....	51
5.3.3 Periventrikuläre Läsionen .....	55
5.3.4 Nicht-Periventrikuläre Läsionen.....	59
5.3.5 Separate Auswertung der Risikofaktoren .....	63
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>64</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>70</b>

## Abkürzungen & Erklärungen

<b>3T</b>	3-Tesla
<b>MS</b>	Multiple Sklerose
<b>CDMS</b>	Clinically definite MS / Klinisch definitive MS
<b>RRMS</b>	Relapsing remitting MS / Schubförmige MS
<b>SPMS</b>	Secondary progressive MS / Sekundär Progrediente MS
<b>PPMS</b>	Primary progressive MS / Primär progressive MS
<b>CIS</b>	„Clinically Isolated Syndrome“ / Klinisch isoliertes Syndrom
<b>NAWM</b>	Normal-appearing white matter / Normal erscheinende weiße Hirnsubstanz
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>MTR</b>	Magnetization transfer ratio
<b>CV-</b>	Cardiovascular negative / keine kardiovaskulären Risikofaktoren tragend
<b>CV+</b>	Cardiovascular positive / einen oder mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren tragend
<b>PV</b>	Periventrikulär
<b>NPV</b>	nichtperiventrikulär
<b>EDSS</b>	Expanded Disability Status Scale
<b>DMT</b>	Disease modifying therapies
<b>FLAIR</b>	Fluid attenuated inversion recovery
<b>NABT</b>	Normal-appearing brain tissue / Normal erscheinendes Gehirngewebe
<b>PVLL%</b>	Prozentuelle periventrikuläre Läsionslast
<b>WML</b>	White matter lesion / Läsion der weißen Hirnsubstanz

## Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1: Unterschiedliche Krankheitsverläufe der MS nach Lublin et al.(62).....	16
Abbildung 2: Schubförmiger Krankheitsverlauf .....	17
Abbildung 3: Sekundär progredienter Krankheitsverlauf .....	17
Abbildung 4: Primär progredienter Krankheitsverlauf.....	18
Abbildung 5: Primär progredienter Krankheitsverlauf.....	18
Abbildung 6: Typische hyperintense teilweise konfluierende Läsionen in einer FLAIR Sequenz .....	26
Abbildung 7: Gadolinium aufnehmende Läsion in einer T1 Gewichteten Aufnahme	26
Abbildung 8: Periventrikuläre NAWM Banden.....	37
Abbildung 9: Digitale Segmentierung und Illustration der gemessenen Bereich.....	38

## Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1: Neurodegenerative Muster nach Lucchinetti et al.(42).....	7
Tabelle 2: Häufigkeit von MS-Erstsymptomen nach Swingler RJ. (41).....	10
Tabelle 3: Diagnosekriterien der MS nach McDonald 2010 (45).....	12
Tabelle 4: Zusammenfassung der Diagnosekriterien nach McDonald 2017 (59) .....	14
Tabelle 5: „Expanded disability status scale“ modifiziert nach Kurtzke JF. (63) .....	19
Tabelle 6: Klinische und demographische Charakteristika der untersuchten Studienkohorte (1).....	41
Tabelle 7: Klinische und demographische Charakteristika der untersuchten Studienkohorte (2).....	43
Tabelle 8: Häufigkeit und prozentuale Verteilung der Komorbiditäten .....	44
Tabelle 9: Anzahl der erfassten Komorbiditäten und Risikofaktoren.....	45
Tabelle 10: Anzahl der erfassten Komorbiditäten und Risikofaktoren nach MS-Typ	46
Tabelle 11: Läsionslast gruppiert nach CV -/+ .....	48
Tabelle 12: Läsionslast gruppiert nach MS-Typ (CV-) .....	49
Tabelle 13: Läsionslast gruppiert nach MS-Typ (CV+).....	50
Tabelle 14: NAWM gruppiert nach CV -/+ .....	51
Tabelle 15: NAWM Vergleich Kontrollgruppe versus Studienkohorte .....	52
Tabelle 16: NAWM Vergleich Kontrollgruppe versus CIS .....	53
Tabelle 17: NAWM Vergleich Kontrollgruppe versus CDMS.....	53
Tabelle 18: NAWM Vergleich CIS versus CDMS .....	54
Tabelle 19: MTR Parameter der periventrikulären Läsionen und des umliegenden Gewebes nach CV -/+ .....	56
Tabelle 20: MTR Parameter der periventrikulären Läsionen und des umliegenden Gewebes nach MS-Typ (CV-) .....	57
Tabelle 21: MTR Parameter der periventrikulären Läsionen und des umliegenden Gewebes nach MS-Typ (CV+) .....	58
Tabelle 22: MTR Parameter der nichtperiventrikulären Läsionen und des umliegenden Gewebes nach CV -/+.....	60
Tabelle 23: MTR Parameter der nichtperiventrikulären Läsionen und des umliegenden Gewebes nach MS-Typ (CV-).....	61
Tabelle 24: MTR Parameter der nichtperiventrikulären Läsionen und des umliegenden Gewebes nach MS-Typ (CV+).....	62

## Zusammenfassung

---

**Hintergrund:** Das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, arterieller Hypertonus oder Diabetes mellitus bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose (MS) ist assoziiert mit einer rascheren Krankheitsprogression und Zunahme der Behinderung. Ein genauer Pathomechanismus hierfür konnte bis dato nicht identifiziert werden.

Ziel der Arbeit war es daher zu untersuchen, ob zwischen MS-Patientinnen und Patienten, die keinen kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen (CV-) und jenen die mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor tragen (CV+), ein Unterschied in Läsionslast, Mikrostruktur der „normal-appearing white matter“ (NAWM), Mikrostruktur der periventrikulären (PVL) sowie der nicht periventrikulär lokalisierten Läsionen (NPV) inklusive umliegendem periläsionellem Gewebe besteht.

**Methoden:** Untersucht wurde eine 107 Patientinnen und Patienten umfassende gut dokumentierte Kohorte der MS Ambulanz der Universitätsklinik für Neurologie Graz, bestehend aus 67 Patientinnen und Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS) und 40 Patientinnen und Patienten mit klinisch definitiver MS. Retrospektiv wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Zigarettenkonsum, Hyperlipidämie, Übergewicht und Adipositas und andere Herzerkrankungen) erhoben.

MS-Läsionen wurden halbautomatisch auf FLAIR-Sequenzen (fluid attenuated inversion recovery) segmentiert. Die periventrikuläre Läsionslast (PVLL) wurde durch Generierung von Ventrikelmasken und Multiplikation dieser mit einem, den periventrikulären Raum definierenden, Voxel Faktor erzeugt. NAWM wurde durch Subtraktion nicht erwünschter Hirnbestandteile (Läsionen, Stammganglien etc.) von „white matter“ (WM) Masken identifiziert. Außerdem wurden die MTR Daten der NAWM der Studienkohorte mit einer 50 Personen umfassenden, gesunden Kontrollgruppe verglichen.

**Ergebnisse:** In der Gesamtläsionslast zeigte sich keinen Unterschied zwischen CV- und CV+ Patientinnen und Patienten. Ein deutlicher Unterschied konnte jedoch in der

Läsionsverteilung nachgewiesen werden. CV+ Patientinnen und Patienten wiesen eine höhere PVLL auf (50,1% vs. 40,1%,  $p = 0,013$ ).

Die MTR-Parameter der NAWM, der PV und der NPV Läsionen zeigten zwischen den beiden Gruppen (CV- vs. CV+) keine signifikanten Unterschiede. Im periläsionellen Gewebe wiesen Studienpatientinnen und Studienpatienten ohne Risikofaktor niedrigere MTR-Werte auf. Die Signifikanz dieser Unterschiede nahm mit steigendem Abstand zur Läsion zu.

Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigte die Studienkohorte im Bereich der NAWM deutlich niedrigere MTR-Werte. ( $p < 0,001$ )

**Diskussion:** Patientinnen und Patienten mit einem oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten eine höhere PVLL, was für eine besondere Vulnerabilität durch vaskuläre Vorschädigung in dieser Region sprechen könnte und dadurch entzündliche Prozesse hier verstärken könnte. Vor allem das Rauchen konnte hier als potente Einflussgröße und schädlicher Faktor identifiziert werden. Hinsichtlich Läsionsvolumen und mikrostrukturellen Veränderungen konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Die unerwartet niedrigen MTR-Werte im periläsionellen Gewebes bei Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskulären Risikofaktor könnten auf unterschiedliche Entstehungsmechanismen der Läsionen hinweisen.

## Abstract

---

**Background:** The presence of cardiovascular risk factors like smoking, arterial hypertension, or diabetes mellitus in patients with multiple sclerosis (MS) has been associated with an increased disease progression and disability. A specific underlying pathomechanism has not been identified so far. The aim of this thesis was to investigate whether there is a difference between MS patients with a cardiovascular risk factor (CV+) and those without (CV-) in lesion load, microstructure of the NAWM, microstructure of the periventricular (PV) and non-periventricular (NPV) located lesions, including the perilesional brain tissue.

**Methods:** A cohort of 107 patients, comprising 67 with a clinically isolated syndrome (CIS) and 40 with relapsing-remitting MS (RRMS) was investigated using 3.0T magnetic resonance imaging of the brain. Cardiovascular risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking, overweight, obesity, hyperlipidemia and heart failure) were assessed retrospectively. MS lesions were segmented semi-automatically on fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images. Ventricle masks were generated and dilated by a certain voxel factor, defining the periventricular brain area, to quantify the periventricular lesion load (PVLL). NAWM was identified by subtracting undesired brain areas (lesions, basal ganglia etc.) from WM masks. Furthermore, we investigated if the study cohort shows a difference in the NAWM compared to 50 healthy controls (HC).

**Results:** Total lesion volume, PVLL and NPV-lesion volume were not significant different between CV- and CV+ patients. The latter showed a higher percentage of Periventricular lesions (PVLL%) (40,1 vs. 50,1%,  $p = 0,013$ ).

Magnetization transfer ratio (MTR)-parameters of the NAWM, PV- and NPV-lesions showed no significant difference between the two groups (CV- versus CV+). However, in the perilesional brain tissue CV- patients had a lower MTR with growing significance by growing distance from the lesion. Compared to healthy controls, the study cohort showed significantly lower MTR-values in the NAWM. ( $p < 0,001$ )

**Discussion:** Patients with one or more cardiovascular risk factor showed a higher PVLL, which indicates a particular vulnerability for inflammatory processes in this

certain locations of the brain, presumably due to a vascular component. Smoking was identified as the strongest and most harmful influencing factor for these findings. Regarding lesion volume and microstructural damage there was no significant difference. Unexpected lower MTR-values in the perilesional brain tissue in patients with one or more cardiovascular risk factor compared to those without those without, could point out various formation mechanisms of brain lesions.

# 1. Einleitung

---

Mit mehr als 2,3 Millionen betroffenen Menschen weltweit ist die Multiple Sklerose eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen und Hauptursache atraumatischer Behinderung bei jungen Erwachsenen(1). In Österreich sind etwa 12500 Personen von besagter chronisch demyelinisierender Erkrankung des zentralen Nervensystems betroffen. Mit einer Prävalenz von 149 MS-Patientinnen und Patienten pro 100000 Einwohnerinnen und Einwohner liegt Österreich auf dem Niveau anderer zentraleuropäischer Staaten(2). Da die Erkrankung in der Regel ein sehr frühes Erstmanifestationsalter aufweist (erster Krankheitsschub meist im dritten Lebensjahrzehnt) und es in weiterer Folge zu einem stetig zunehmenden Behinderungsgrad kommt, stellt die Multiple Sklerose neben einer großen individuellen Belastung auch eine sozioökonomisch hoch relevante Herausforderung für das Gesundheitssystem dar(3)(4). Nicht zuletzt aufgrund der (lebens-)langen Therapiebedürftigkeit ist auch das Interesse der medizinischen und pharmazeutischen Forschung an dieser Erkrankung groß.

Obwohl die Forschung auf dem Gebiet der MS große Fortschritte gemacht hat, bleiben doch zentrale Elemente wie Ursache, Auslöser, oder genauer Pathomechanismus bis heute weitestgehend unbekannt(5). Was sich jedoch in den letzten Jahren herauskristallisiert hat ist, dass neben einer gewissen endogenen Disposition wohl auch exogene Faktoren eine entscheidende Rolle für den Verlauf und die Progression der Erkrankung spielen(5). Lange Zeit wurde dem Zusammenhang kardiovaskulärer Risikofaktoren mit der MS wenig bis keine Aufmerksamkeit geschenkt. Neuerdings rücken eben diese jedoch mehr und mehr ins Zentrum des Interesses. So haben beispielsweise R.A. Marrie et.al. in großen demografischen Studien nachgewiesen, dass MS Patientinnen und Patienten, die zusätzlich an einem kardiovaskulären Risikofaktor leiden, eine höhere Hospitalisationsrate, ein verstärktes Voranschreiten der Behinderung und insgesamt eine höhere Mortalität aufweisen als MS Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläres Risiko. Zivadinov et al., um ein weiteres Beispiel zu nennen, konnte nachweisen, dass das Rauchen als spezieller kardiovaskulärer Risikofaktor in Verbindung mit höherer Schädigung der Bluthirnschranke, erhöhter Läsionslast und

verstärkter Atrophie steht(6). Weinstock-Guttman et al. betrachteten die Auswirkungen erhöhter Lipid Profil Parameter und fanden einen direkten Zusammenhang mit verstärkter Entzündungsaktivität in MRT Untersuchungen(7). Diese und andere wesentliche Vorarbeiten(8) haben schließlich zur Arbeitshypothese für die vorliegende Arbeit geführt:

***MS Patientinnen und Patienten, die einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen, zeigen im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläres Risiko, eine höhere Läsionslast, sowie stärkere mikrostrukturelle Schädigung, sowohl im Bereich der Läsionen, als auch im Bereich der sogenannten normal erscheinenden weißen Substanz (Normal-appearing white matter).***

Die „Magnetization transfer ratio“ (MTR)-Technik stellt eine Möglichkeit dar, auf Basis der gut etablierten und vielfach angewendeten Magnetresonanztomografie die Mikrostruktur in einem bestimmten Zielbereich zu beurteilen und so punktuell das Ausmaß der Schädigung mithilfe eines quantitativen Markers abzuschätzen. Bis dato wurde diese Technik kaum genutzt, um eine Verbindung kardiovaskulärer Risikofaktoren und zerebraler ZNS-Veränderungen bei MS Patientinnen und Patienten herzustellen(9). Auch die genauere Betrachtung der in der konventionellen Magnetresonanztomografie unauffällig erscheinenden Hirnsubstanz bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose - beispielsweise mittels MTR-Messung - und der Vergleich dieser, mit der einer gesunden Kontrollgruppe, trägt das Potenzial inne neue Erkenntnisse über Pathomechanismen zu erlangen.

Zum besseren Verständnis dieser so heterogenen und vielseitigen Krankheit dient das folgende Kapitel. Allgemeine Aspekte, radiologische Möglichkeiten und Besonderheiten sowie das derzeitige Wissen über das Auftreten und die Auswirkungen kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten werden kurz und prägnant zusammengefasst und sollen den neuesten Stand der Forschung und das momentane Verständnis der MS erläutern.

## 2. Hintergrund

---

### 2.1 Epidemiologie

Weltweit wird die Zahl der Erkrankten auf 2,3 Millionen Betroffene geschätzt. Betrachtet man die Prävalenzdaten der jüngsten Vergangenheit fällt eine deutliche Zunahme an MS-Patientinnen und Patienten auf. Dies dürfte auch bedingt durch eine bessere und frühzeitige Diagnostik sowie neue Diagnosekriterien sein(10). So nahm die geschätzte Anzahl an erkrankten Personen von 2,1 Millionen im Jahre 2008 auf 2,3 Millionen im Jahr 2013 zu(10).

Die MS-Raten variieren regional(3). Besonders auf der nördlichen Hemisphäre findet man hohe Prävalenzraten. In bestimmten Regionen Schottlands liegen diese bei bis zu 219 Erkrankten pro 100000 Einwohnerinnen und Einwohnern(11). Auch in Schweden (Prävalenz: bis zu 253 MS-Patientinnen und Patienten pro 100000 Einwohnerinnen und Einwohnern), Norwegen (Prävalenz: bis zu 164 pro 100000 Einwohnerinnen und Einwohnern) oder Finnland (Prävalenz: bis zu 219 pro 100000 Einwohnerinnen und Einwohnern) finden sich im Vergleich zu südlicheren Gebieten wie Zypern (Prävalenz: 40 pro 100000 Einwohnerinnen und Einwohnern) oder Spanien (Prävalenz: 15 bis 69 pro 100000 Einwohnerinnen und Einwohnern) deutlich höhere Raten(12). Mit steigendem Abstand zum Äquator nimmt die Zahl der erkrankten Menschen zu. Betroffen sind vor allem Menschen in Nordeuropa, Nordamerika, Kanada, aber auch Neuseeland und Südaustralien. Die regionale Varianz wird mit einer gewissen genetischen Prädisposition und/oder verschiedenen Umweltfaktoren - die als potentielle Trigger fungieren - erklärt(11).

Mit einer Prävalenz von etwa 148 Erkrankten auf 100000 Einwohnerinnen und Einwohner liegt Österreich auf einer Ebene mit anderen zentraleuropäischen Staaten(2).

## 2.2 Ätiologie

Bis heute sind Ursache und auslösende Faktoren der MS unbekannt. Durch intensive Forschung in den vergangenen Jahren konnten jedoch einige Risiko- und Einflussfaktoren identifiziert werden, die zur Entwicklung der Krankheit führen oder diese zumindest begünstigen könnten. Als sehr wahrscheinlich gilt eine multifaktorielle Krankheitsgenese, wobei vor allem die Genetik, (virale) Infektionen, Alter und verschiedene Umweltfaktoren eine bedeutende Rolle spielen dürften(13).

**Genetische Faktoren.** Eine genetische Komponente kann als gesichert angesehen werden(5). Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung weisen Eltern oder Kinder von MS Patientinnen und Patienten ein 20-fach erhöhtes Risiko auf, ebenfalls an MS zu erkranken(14). Eine kanadische Forschergruppe fand in ihrer Arbeit Konkordanzraten von 25,3% (+/- 4,4) für monozygote Zwillinge, 5,4% (+/- 2,8) für dizygote Zwillinge und 2,9% (+/-0,6%) „Nichtzwillings“-Geschwister(15). Auch diese Resultate legen einen starken genetischen Einfluss nahe.

Welche Gene genau betroffen sind, ist Gegenstand intensiver Forschung. In den letzten Jahren konnten verdächtige Polymorphismen an über 100 verschiedenen immunologisch bedeutsamen Genloci gefunden werden(16). Eine starke Assoziation zwischen den MHC-Genen („major histocompatibility complex“), respektive dem HLA-Locus („human-leukocyte-antigen“), auf Chromosom 6p21 und MS konnte eindeutig nachgewiesen werden(17)(18). Mehrere große Genanalysen identifizierten die Gene der MHC-Klasse-II-Region – hier vor allem die Gene HLA-DRB1, HLA-DRB2 und HLA-DQB1 - als MS-Suszeptibilitätsgene(17)(19)(20)(21).

**Infektionshypothese.** Virale Infektionen stehen immer wieder als möglicher Trigger zur Krankheitsentstehung in der Diskussion. Vor allem das B-lymphotrope Epstein-Barr-Virus der Herpesgruppe (EBV) wird immer wieder als möglicher Auslöser der MS in Betracht gezogen. Bei post-mortem Gehirnanalysen von MS-Patientinnen und Patienten fanden sich – im Gegensatz zu anderen entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems – bei nahezu 100% der untersuchten Gehirne Zellen, die eindeutig auf eine EBV Infektion hinwiesen(22). Hier sei jedoch angemerkt, dass viele andere Gruppen diesen Nachweis nicht reproduzieren konnten, weshalb die Evidenz kontroversiell bleibt(23).

Auch andere exogene und endogene Viren stehen im Verdacht, an der Entstehung der MS beteiligt zu sein. Folglich könnte die MS-Entstehung auch das Resultat eines allgemeinen Fehlers in der viralen Clearance beziehungsweise einer fehlerhaften Immunantwort sein(24).

**Umweltfaktoren und andere Einflüsse.** Auf der Suche nach möglichen Ursachen der Erkrankung wurden bereits eine Vielzahl an möglichen Risikofaktoren untersucht oder sind Gegenstand aktueller Forschung. In Verbindung mit MS gebracht wurden unter anderem die Ernährung und bestimmte Nahrungsbestandteile, verschiedene Impfungen, chemische und biochemische Noxen, muskuloskeletale Biomarker, Rauchen, Traumata und Operationen sowie die Exposition gegenüber verschiedenen Umwelteinflüssen(25)(26). Eindeutige Ergebnisse und valide Beweise für eine Korrelation konnten noch nicht erbracht werden. Niedrige Vitamin D Spiegel sowie das Rauchen scheinen jedoch einen gewissen Einfluss auf Entstehung und Progression zu haben(6,27,28).

**Darmflora und Mikrobiom.** Ein noch relativ junger, aber sehr vielversprechender Forschungsansatz ist die Frage nach dem Einfluss der den Darm des Menschen besiedelnden Organismen auf das Immunsystem. Im Tierversuch wurde in mehreren Studien ein direkter und starker Einfluss des Darmmikrobioms auf die experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE, siehe *Immunopathologie und Histopathologie*) klar nachgewiesen(29–32). Zur MS direkt konnten nach genauer Recherche zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Studien identifiziert werden. Einige wenige haben jedoch bereits hochinteressante Ergebnisse gebracht und spezifische Veränderungen im Mikrobiom von MS Patientinnen und Patienten nachgewiesen(33–35). Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist nötig und könnte zum besseren Verständnis der Erkrankung und zu neuen präventiven und therapeutischen Ansätzen führen.

## 2.3 Pathologie

Das typische Kennzeichen der MS sind die sklerotischen Entmarkungsherde. Diese sogenannten Plaques stellen das Endstadium eines mehrstufigen Prozesses dar, der sich aus Entzündung, De- und Remyelinisierung, Verlust und Inaktivität von Oligodendrozyten und anderen Mikroglia sowie neuronaler und axonaler Degeneration zusammensetzt(13).

Die Entmarkungsherde können prinzipiell an jeder Stelle des zentralen Nervensystems lokalisiert sein. Prädilektionsstellen sind das periventrikuläre Marklager, die Nervi optici, die Kleinhirnstiele, der Hirnstamm, das Rückenmark und subpial gelegene Hirnrindenareale(36). Post-mortem Studien und fortgeschrittene MRT-Technologien haben jedoch gezeigt, dass es sich bei der MS keinesfalls um eine rein die weiße Substanz betreffende Krankheit handelt. Auch die graue Substanz ist – auch in frühen Krankheitsstadien - betroffen(37). Diese „grey-matter-lesions“ korrelieren sowohl mit dem Behinderungsgrad als auch mit der Krankheitsprogression, sind bei gebräuchlichen Feldstärken (1,5 und 3 Tesla) jedoch nicht in vollem Umfang nachzuweisen(38)(39).

Der Verlust an Gehirnvolumen ist bei MS Patientinnen und Patienten deutlich erhöht. Verliert ein gesunder Mensch pro Jahr in etwa 0,1% - 0,3% seines Gehirnvolumens, so sind es unter MS Patientinnen und Patienten in etwa 0,7% an Gesamthirnmasse, die jährlich verloren gehen(40).

Es bestehen klare Hinweise, dass es sich bei der MS um eine mehrphasige Erkrankung handelt. Diese Hypothese beschreibt eine reversible „Phase 1“, die sich durch frühe fokale Entzündungen kennzeichnet, und eine irreversible „Phase 2“, die sich weitgehend unabhängig von fokalem Entzündungsgeschehen durch zunehmenden Behinderungsgrad charakterisiert(41).

## 2.4 Immunopathologie und Pathogenese

Die Pathogenese der MS ist nicht vollständig geklärt. Viele Erkenntnisse wurden aus der Erforschung der „Experimentellen Autoimmunen Enzephalitis“ (EAE) gezogen(3). Die EAE ist ein Tiermodell, bei dem durch Injektion bestimmter Myelinbestandteile ein Autoimmunprozess in Gang gesetzt und damit eine der MS in vielen

*Tabelle 1: Neurodegenerative Muster nach Lucchinetti et al.(42)00*

Muster	Mechanismus
1	T-Zell-Infiltrat und Makrophagen-assoziierte Gewebsschädigung
2	Antikörper- und Komplement-vermittelte Immunreaktion gegen Oligodendrozyten (und Verwandte Zellen) und Myelin
3	Hypoxieähnliche Schädigung durch entzündungsbedingte Gefäßschädigung oder Beeinträchtigung der Mitochondrienfunktion durch Makrophagentoxine
4	Genetischer Defekt oder Polymorphismus der zu Anfälligkeit der Oligodendrozyten gegenüber Immunreaktionen führt

Punkten sehr ähnliche, entzündliche, Demyelinisierung des zentralen Nervensystems induziert werden kann(43).

*Lucchinetti et al.* analysierten Biopsie und Autopsie-Material von MS Patientinnen und Patienten mit aktiven Erkrankungsherden. Fast alle Patientinnen und Patienten hatten die T-Zell- und Makrophagen-dominierte Entzündungsreaktion gemeinsam, zeigten jedoch eine vermeintlich heterogene Pathogenese. Sie identifizierten vier unterschiedliche neurodegenerative Muster(42). (siehe Tabelle 1)

*Breij. et al.(44)* konnten diese Theorie jedoch nicht bestätigen und fanden die Antikörper- und Komplement-medierte Myelinphagozytose (oben Muster 2) als dominanten Mechanismus.

Myelin-reaktive auto-T-Zellen überwinden die Blut-Hirnschranke und setzen über ihre Migration ins ZNS eine Entzündungskaskade in Gang.

Immunzellen, die im ZNS verweilen, werden durch die Gewebsschädigung aktiviert. Diese Mikrogliazellen erhöhen ihre Anzahl an MHC Klasse 1 und 2 Molekülen und

anderen, oberflächlichen, ko-stimulatorischen Molekülen und sezernieren Zytokine und Chemokine, wodurch CD4- und CD8-positive T-Zellen, B-Zellen, Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen angelockt werden. Die infiltrierenden Immunzellen sezernieren ihrerseits wiederum pro-inflammatorische Zytokine, Stickoxide und Matrix-Metalloproteasen, die zur Zerstörung der Markscheiden führen(45,46).

## **2.5 Histopathologie**

Autoreaktive CD4+ T-Helfer 1-Zellen (Th1) setzen proinflammatorische Zytokine (Interferon-gamma, Interleukin-2 (IL-2) und Tumor Nekrose Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) frei und dürften die Hauptrolle in der Mediation der Entzündung bei MS spielen(47). Auch den relativ neu entdeckten IL-17 sezernierenden CD4+Th17-Zellen wird eine wichtige Rolle zugeschrieben(48). Sie konnten vor allem in aktiven MS-Läsionen nachgewiesen werden(48). Des Weiteren dürften CD8+T-Zellen an der Schädigung von Axonen beteiligt sein(49). Sie attackieren Zellen, die Moleküle der MHC Klasse 1 an der Oberfläche präsentieren. Dazu zählen Neuronen und Oligodendrozyten(49). Vor allem in der frühen Phase der Plaque-Entstehung stellen Zellen dieses Typus neben Makrophagen die Hauptzellpopulation dar(50).

Die genaue Rolle der B-Zellen in der Pathogenese der MS ist noch weitgehend ungeklärt, doch auch sie dürften durch Mechanismen wie Antikörperproduktion, Antigenpräsentation und Zytokinausschüttung beteiligt sein(51).

## **2.6 Klinik der Multiplen Sklerose**

### **2.6.1 Geschlechtsverteilung**

Frauen sind deutlich häufiger von MS betroffen als Männer. Das Verhältnis Frauen zu Männern beträgt 2 bis 3 : 1, wobei auch hier - je nach geographischem Breitengrad – eine gewisse Variabilität auffällig ist. So nimmt dieses Verhältnis zu Ungunsten des männlichen Geschlechts von Nord nach Süd (mit Bezug auf die nördliche Hemisphäre) ab. Auffällig ist auch, dass sich das Verhältnis zwischen 1930 und 1990 signifikant in Richtung des weiblichen Geschlechts verschoben hat (von 2.35 auf 2.73)(52)(53).

Diese Verteilungsdaten gelten für die RRMS (Relapsing-Remitting-MS), nicht aber für die PPMS (Primary-Progressive-MS). Bei dieser selteneren Verlaufsform wurde weder ein signifikanter Geschlechtsunterschied noch eine Änderung von eben diesem über die Zeit festgestellt(52).

### **2.6.2 Symptome**

Je nach Lokalisation der Läsion(en) kann sich die Krankheit auf vielfältige Weise manifestieren und erweist sich als äußerst heterogen in ihrer Symptomatik.

Häufige Erstsymptome, deren Prävalenz, sowie Symptome kumuliert im Krankheitsverlauf (in %) sind in Tabelle 2 angeführt(54)(55).

*Tabelle 2: Häufigkeit von MS-Erstsymptomen von 301 Patientinnen und Patienten, nach Swingler  
RJ. in (41)*

Symptom	Erstsymptom (%)	Prävalenz der Symptome (%)	Symptome kumuliert im Verlauf der Krankheit (%)
<b>Lähmungen</b>	22%	80%	89%
<b>Sensibilitätsstörungen</b>	34%	73%	87%
<b>Ataxie</b>	11%	72%	82%
<b>Miktionsstörungen</b>	1%	62%	71%
<b>Fatigue</b>	2%	48%	57%
<b>Krämpfe</b>	1%	44%	52%
<b>Doppeltsehen</b>	8%	26%	51%
<b>Visusstörungen</b>	13%	33%	49%
<b>Darmprobleme</b>	0%	37%	42%
<b>Dysarthrie</b>	1%	25%	37%
<b>Schwindel</b>	4%	19%	36%
<b>Gesichtsschmerzen</b>	2%	14%	35%
<b>Gedächtnisstörungen</b>	0%	27%	32%
<b>Kopfschmerzen</b>	2%	17%	30%
<b>Psychische Probleme</b>	0%	16%	23%
<b>Hörstörungen</b>	1%	13%	17%
<b>Gesichtslähmung</b>	1%	5%	16%
<b>Schluckstörungen</b>	0%	10%	13%
<b>Andere</b>	2%	21%	38%

### 2.6.3 Diagnose

Entscheidend für die korrekte Diagnose der MS ist das Vorhandensein MS-typischer neurologischer Ereignisse mit Schubcharakter sowie der Nachweis zeitlicher und räumlicher Dissemination. Der Ausschluss anderer Ursachen ist ein weiteres entscheidendes Diagnosekriterium(56).

Ein Schub definiert sich wie folgt: *„Neue oder Reaktivierte bereits zuvor aufgetretene klinische Ausfälle und Symptome, die subjektiv berichtet oder durch die Untersuchung objektiviert werden können und a) mindestens 24 Stunden anhalten b) mit einem Zeitintervall von = 30 Tagen zum Beginn voraus-gegangener Schübe auftreten und c) nicht durch die Änderung der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind.“*(57)

War es früher nur möglich, die Diagnose auf Basis eines klinischen Nachweises von zeitlicher und räumlicher Dissemination zu stellen, so bietet heute die Magnetresonanztomographie eine sensitive, spezifische, objektive und breit verfügbare Nachweismethode. Damit kann unter Berücksichtigung der neuesten internationalen Diagnosekriterien(58) (Tabelle 3) eine MS Erkrankung bereits nach dem Auftreten eines einzelnen Krankheitsschubes oder klinisch isolierten Syndroms (CIS) gestellt werden.

Auch wenn sie nicht zwingend in den aktuellen Diagnosekriterien gefordert werden, werden folgende Untersuchungen aus differentialdiagnostischen Überlegungen in der Regel durchgeführt: CRP, großes Blutbild, Serumchemie, Blutzucker, Vitamin B12, Rheumafaktoren, ANA, Anti-Phospholipid-Antikörper, Anti-ds-DNS-Antikörper, Lupus-Antikoagulans, ACE, Borrelien-Serologie, Urinstatus(57).

Ende 2017 wurde eine Revision der gut etablierten 2010 McDonald-Kriterien veröffentlicht. In dieser wurde in erster Linie die Wertigkeit der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis hervorgehoben sowie eine differenziertere Bewertung der radiologischen Bildbefunde (symptomatische und kortikale Läsionen) eingeführt. Auch auf Fehl- und Differentialdiagnosen wurde ein besonderes Augenmerk gelegt(59)(60).

Tabelle 3: Diagnosekriterien der MS nach McDonald 2010(45)

Klinische Präsentation	Zusätzliche Parameter zur Diagnose der MS
<p>≥2 Schübe;                      ≥2 objektivierbar nachgewiesene Läsionen <b>oder</b> objektivierbarer Nachweis einer Läsion mit nachvollziehbarem vorausgegangenem Schub</p>	<p>Keine</p>
<p>≥2 Schübe; eine objektivierbar nachgewiesene Läsion</p>	<p>Räumliche Disseminierung; Nachweis durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ≥1 T2 Läsion in mindestens 2 von 4 MS-typischen Regionen des ZNS (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell oder Rückenmark)</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Abwarten eines weiteren Schubes (ausgelöst durch eine <b>neue</b> Läsion)</li> </ul>
<p>1 Schub;                      ≥2 objektivierbar nachgewiesene Läsionen</p>	<p>Zeitliche Disseminierung, Nachweis durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Gleichzeitiger Nachweis von asymptomatischen Gadolinium aufnehmenden und nicht-aufnehmenden Läsionen</li> </ul> <p>Oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Neue T2 und/oder Gadolinium-aufnehmenden Läsionen(en) bei Nachfolge-MRT-Untersuchungen, ohne zeitliche Abhängigkeit, vom Baseline-Scan</li> </ul> <p>Oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Abwarten eines weiteren Schubes</li> </ul>
<p>1 Schub; eine objektivierbar nachgewiesene Läsion (CIS – Klinisch isoliertes Syndrom)</p>	<p>Räumliche Disseminierung; Nachweis durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ≥1 T2 Läsion in mindestens 2 von 4 MS-typischen Regionen des ZNS (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell oder Rückenmark)</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Abwarten eines weiteren Schubes (ausgelöst durch eine <b>neue</b> Läsion)</li> </ul> <p>Zeitliche Disseminierung, Nachweis durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Gleichzeitiger Nachweis von asymptomatischen Gadolinium aufnehmenden und nicht-aufnehmenden Läsionen</li> </ul> <p>Oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Neue T2 und/oder Gadolinium-aufnehmenden Läsion(en) bei Nachfolge-MRT-Untersuchungen, ohne zeitliche Abhängigkeit, vom Baseline-Scan</li> </ul> <p>Oder</p>

➤ Abwarten eines weiteren Schubes

Schleichende Progression (PPMS)	neurologische	Kontinuierliche klinische Progression über ein Jahr (retrospektiv oder prospektiv) mit zusätzlichem Zutreffen von zwei der folgenden drei Kriterien: <ol style="list-style-type: none"><li>1. <math>\geq 1</math> T2 Läsion in mindestens 2 von 4 MS-typischen Regionen des ZNS (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell oder Rückenmark) = Nachweis räumlicher Disseminierung</li><li>2. <math>\geq 2</math> T2 Läsionen im Rückenmark = Nachweis räumlicher Disseminierung</li><li>3. Positiver Liquorbefund (Nachweis oligoklonaler Banden und/oder erhöhter IgG-Index)</li></ol>
------------------------------------	---------------	--

*ZNS = Zentrales Nervensystem; MRT = Magnetresonanztomographie; PPMS = primary progressive multiple sclerosis; IgG = immunoglobulin G*

Tabelle 4: Zusammenfassung der Diagnosekriterien der MS nach McDonald 2017(59)

✓ Ausschluss wahrscheinlicherer Diagnosen

✓ Nachweis örtlicher und zeitlicher Dissemination der ZNS Läsionen

**Klinische Präsentation**      **Zusätzlich geforderte Kriterien zur Diagnose der MS**

...bei Patientinnen und Patienten mit typischen Schub/CIS bei Krankheitsbeginn

- ≥2 Schübe und ≥2 objektivierbar nachgewiesene Läsionen
- ≥2 objektivierbar nachgewiesene Läsionen und objektivierbarer Nachweis einer Läsion mit nachvollziehbarem vorausgegangenem Schub in einer anderen Lokalisation

<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ • ≥2 Schübe und 1 objektivierbar nachgewiesene Läsion</li> </ul>	<p>Räumliche Disseminierung bewiesen durch eines dieser Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Abwarten eines weiteren Schubes (ausgelöst durch eine <b>neue</b> Läsion)</li> <li>➤ ≥1 MS typische T2-Läsion(en) in ≥ 2 ZNS Lokalisationen: periventrikulär, kortikal, juxtakortikal, infratentoriell oder Rückenmark</li> </ul>
---	---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 Schub und ≥2 objektivierbar nachgewiesene Läsionen</li> </ul>	<p>Zeitliche Disseminierung bewiesen durch 1 dieser Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Abwarten eines weiteren Schubes (ausgelöst durch eine <b>neue</b> Läsion)</li> <li>➤ Gleichzeitiger Nachweis von asymptomatischen Gadolinium aufnehmenden und nicht-aufnehmenden Läsionen ODER neuen T2 und/oder Gadolinium-aufnehmenden Läsionen(en) bei Nachfolge-MRT-Untersuchungen, ohne zeitliche Abhängigkeit, vom Baseline-Scan</li> <li>➤ Nachweis oligoklonaler Banden im CSF</li> </ul>
--	---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 Schub; eine objektivierbar nachgewiesene Läsion</li> </ul>	<p>Räumliche Disseminierung bewiesen durch 1 dieser Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ≥1 T2 Läsion in mindestens 2 von 4 MS-typischen Regionen des ZNS (periventrikulär, kortikal, juxtakortikal, infratentoriell oder Rückenmark)</li> <li>➤ Abwarten eines weiteren Schubes (ausgelöst durch eine <b>neue</b></li> </ul>
---	--

Läsion)

**UND**

Zeitliche Disseminierung, Nachweis durch:

- Gleichzeitiger Nachweis von asymptomatischen Gadolinium aufnehmenden und nicht-aufnehmenden Läsionen, ODER neuen T2 und/oder Gadolinium-aufnehmenden Läsion(en) bei Nachfolge-MRT-Untersuchungen, ohne zeitliche Abhängigkeit, vom Baseline-Scan
- Nachweis oligoklonaler Banden im CSF

...bei Patientinnen und Patienten mit stetiger Krankheitsprogression seit Krankheitsbeginn

Kontinuierliche klinische  
Progression über ein Jahr  
(retrospektiv oder prospektiv)

Räumliche Dissemination bewiesen durch mindestens 2 dieser  
Kriterien:

- $\geq 1$  T2 Läsion in MS-typischen Regionen des ZNS  
(periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell oder Rückenmark)
- -  $\geq 2$  T2 Läsionen im Rückenmark
- - Nachweis oligoklonaler Banden im CSF

## 2.6.4 Krankheitsverlauf

Entsprechend der Anzahl klinischer Schübe, der Art und dem zeitlichen Verlauf der Krankheitsprogression sowie dem Auftreten neuer Läsionen in der Magnetresonanztomographie werden unterschiedliche Verlaufsformen definiert.

*Lublin et al.* setzten mit ihrer Einteilung den Standard und definierten 1996 vier Verlaufsformen für die MS(61):

1. Schubförmige MS („relapsing-remitting MS“- RRMS)
2. Sekundär progrediente MS („secondary-progredient MS“ - SPMS)
3. Primär progrediente MS („primary-progressive MS“- PPMS)
4. Primär progrediente MS mit Schüben („relapsing-progressive MS“ - RPMS)

Diese Kategorisierung ist heute noch vielfach in Verwendung. Seit der 2013 veröffentlichten Revision(62) der oben genannten Arbeit wird jedoch folgende Einteilung empfohlen:

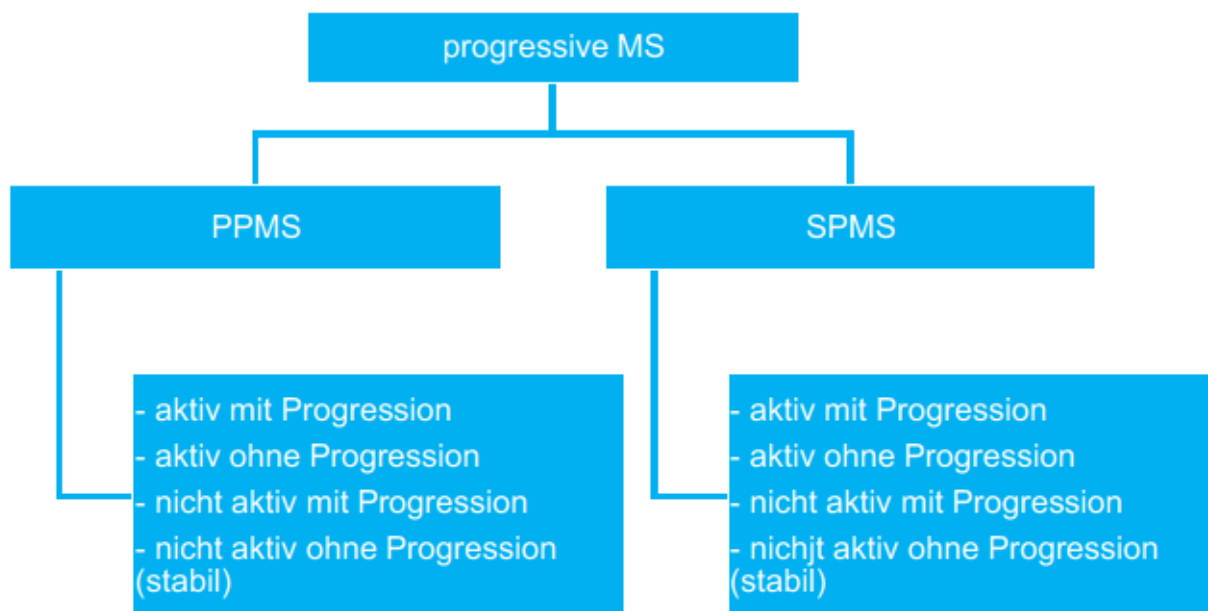
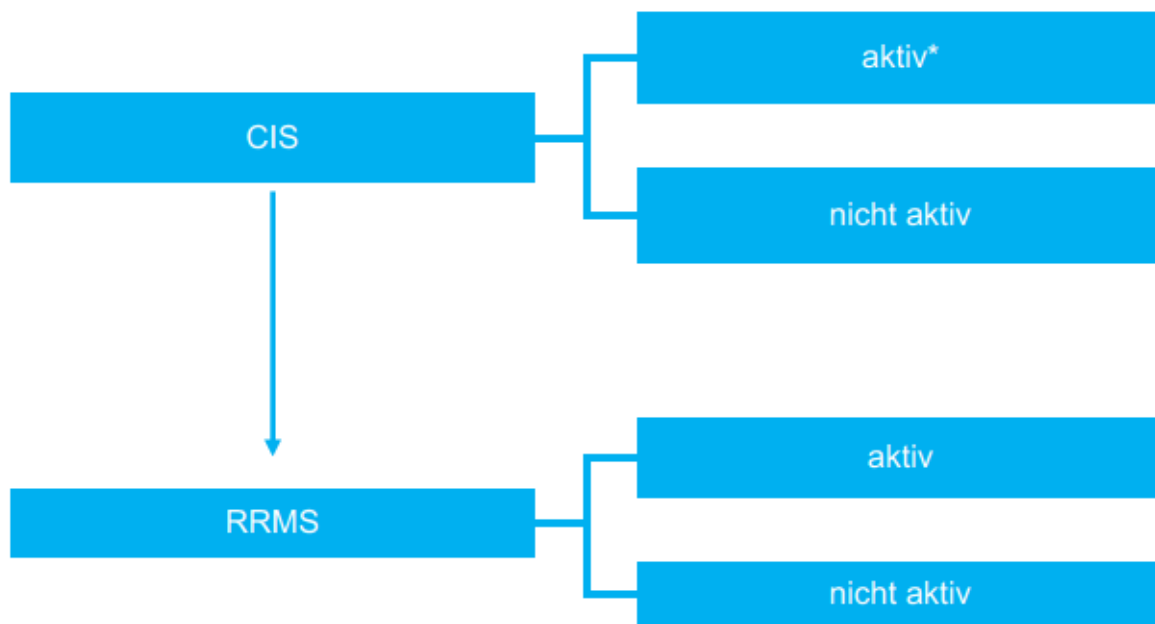


Abbildung 1: Unterschiedliche Krankheitsverläufe der MS nach Lublin et al.(62)

- \*Aktivität bezieht sich hier auf das Auftreten klinischer Schübe und/oder MRT Veränderungen (Gadolinium aufnehmende, oder neue/sich vergrößernde Läsionen); Die Aktivität sollte zumindest jährlich evaluiert werden(62).

**Das klinisch-isolierte-Syndrom (CIS)** beschreibt eine erste Episode von Symptomen die auf eine mögliche MS hinweisen, ohne jedoch die für eine definitive Diagnose geforderten Kriterien zu erfüllen(63). Häufig geht dieser erste „Schub“ von entzündlichen Läsionen im Bereich der Nervi Optici, des Hirnstammes oder des Rückenmarks aus(64). Betroffen sind vorwiegend junge Frauen und Männer, zwischen 20 und 40 Jahren(65). Bei etwa 85% der MS Patientinnen und Patienten tritt die MS erstmals durch ein klinisch isoliertes Syndrom (CIS) in Erscheinung(66). Zu Beginn einer definitiven MS weisen etwa 85% der Erkrankten eine **rezidivierend-schubförmige Verlaufsform (RRMS)** auf, die sich durch wiederkehrende fokale neurologische Defizite („Schübe“) definiert(66). Die aufgetretenen Symptome bilden sich in der Phase zwischen zwei Schüben ganz oder teilweise zurück(66). Studien haben gezeigt, dass 40% einer unbehandelten Kohorte innerhalb von 10 Jahren eine **sekundär progrediente MS (SPMS)** entwickelten(67,68). Diese Krankheitsphase charakterisiert sich durch kontinuierliche Progression der physischen und psychischen Beeinträchtigung. Vor allem zu Beginn können aber auch hier zusätzlich Schübe auftreten. Nach 25 Jahren steigt die Rate der SPMS Phänotypen auf bis zu 85%(67,68).

Etwa 5-15% aller MS-Patientinnen und Patienten weisen einen **primär** - also von Beginn der Erkrankung an - **progredienten Krankheitsverlauf (PPMS)** auf. Diese Patientinnen und Patienten haben relativ zur RRMS ein höheres Erstmanifestationsalter und sprechen schlechter bis gar nicht auf verfügbare Therapien an. Frauen und Männer sind von dieser Verlaufsform gleich häufig betroffen(69)(70)(71,72). Die „Progredienz“ zeichnet sich durch kontinuierliche Verschlechterung der neuro-logischen Beeinträchtigung über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten sowie keine oder nur geringe Rückbildung der Symptome aus(59).

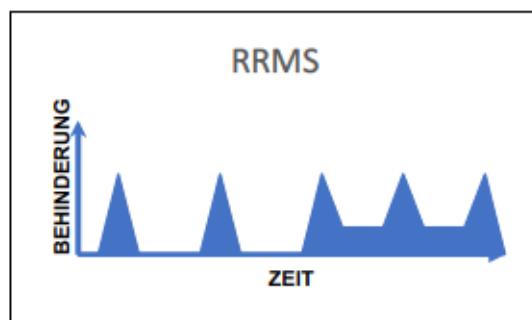


Abbildung 2: Schubförmiger Krankheitsverlauf über die Zeit (relapsing remitting MS)\*

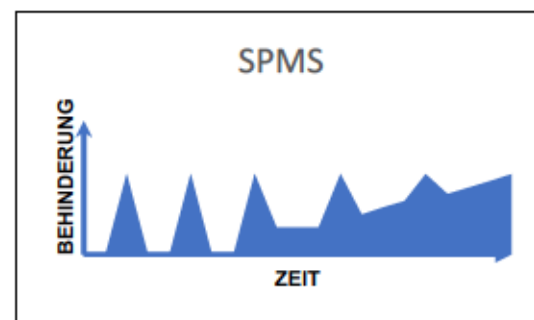


Abbildung 3: Sekundär progredienter Krankheitsverlauf über die Zeit (secondary progressive MS)\*

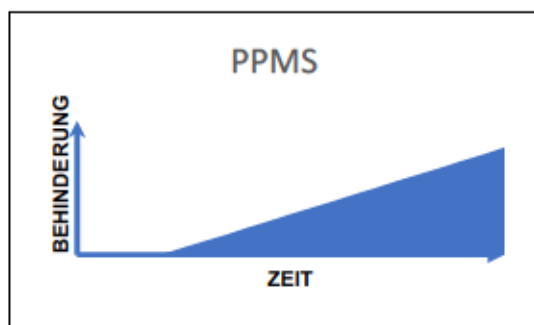


Abbildung 4: Primär progredienter Krankheitsverlauf über die Zeit (primary progressive MS)\*

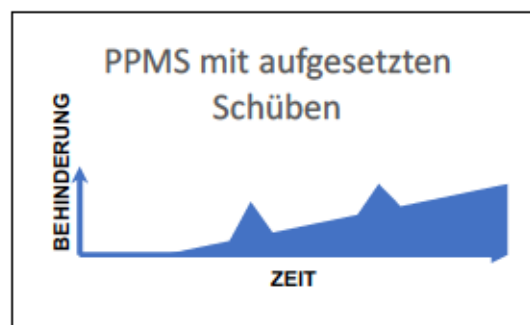


Abbildung 5: Primär progredienter Krankheitsverlauf über die Zeit mit aufgesetzten Schüben (progressive relapsing MS)\*

\*eigene Darstellung; Quelle: Lublin et al.(2014)(62)

Vollständigkeitshalber sei hier noch das sogenannte „Radiologisch Isoliertes Syndrom“ (RIS – „Radiologically Isolated Syndrome“) angeführt(73). Das RIS stellt in der Regel einen Zufallsbefund durch den Nachweis von klinisch stummen MS typischen Läsionen dar und markiert, aufgrund fehlender Krankheitskriterien und Unspezifität, per se keinen eigenständigen Subtypus der MS(74). Sehr wohl jedoch kann dadurch der frühzeitige Verdacht auf ein demyelinisierendes Krankheitsgeschehen und damit verbundenes Risiko an definitiver MS zu erkranken aufgeworfen werden(74). Eine Studie konnte zeigen, dass aus einer Kohorte von RIS-Patientinnen und Patienten 34% eine definitive MS entwickelten(75). Dieses Risiko muss durch weitere Forschung genauer definiert werden(73).

### 2.6.5 Beurteilung des Grades der Beeinträchtigung

Der klinische Verlauf der MS ist individuell sehr variabel. Auch radiologische Befunde und klinische Präsentation stimmen oft nicht überein (sog. kliniko-radiologisches Paradoxon)(76)(77). Daher ist neben der Bildgebung ein strukturiertes, objektiviertes und quantifizierbares klinisches Assessment des Behinderungsgrades von zentraler Bedeutung. Bei der ersten Untersuchung wird ein Referenzwert erhoben, anhand dessen im „Follow-up“ die Therapie evaluiert und gegebenenfalls angepasst sowie der Krankheitsverlauf beobachtet werden kann.

Die international bedeutendste Beurteilungsskala ist die 1983 eingeführte „Expanded Disability Status Scale“ nach JF. Kurtzke. Auf Basis von 8 „Funktionellen Systemen“ (FS) (Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarm-

funktionen, Sehfunktionen, zerebrale Funktionen) wird der Patientin beziehungsweise dem Patienten auf einer Ordinalskala ein Wert zwischen 0 (keine neurologischen Defizite) und 10 (Tod durch MS) zugewiesen(78).

Häufige Kritikpunkte am EDSS sind unter anderem die relativ starke Gewichtung der Gehfähigkeit und die Nichtberücksichtigung feinmotorischer Beeinträchtigungen sowie anderer kognitiver Dysfunktionen(79).

*Tabelle 5: „Expanded disability status scale“(EDSS) modifiziert nach Kurtzke JF(63)*

*Quellen: [http://flexikon.doccheck.com/de/Expanded\\_Disability\\_Status\\_Scale;](http://flexikon.doccheck.com/de/Expanded_Disability_Status_Scale;)*

*[http://www.edmus.org/en/proj/ms\\_edss.html](http://www.edmus.org/en/proj/ms_edss.html)*

Grad	Beschreibung
0	Normale neurologische Untersuchung (Grad 0 in allen funktionellen Systemen).
1,0	Keine Behinderung, minimale Abnormität in einem funktionellen System (d.h. Grad 1).
1,5	Keine Behinderung, minimale Abnormität in mehr als einem funktionellen System (mehr als einmal Grad 1).
2,0	Minimale Behinderung in einem funktionellen System (ein FS Grad 2, andere 0 oder 1).
2,5	Minimale Behinderung in zwei funktionellen Systemen (zwei FS Grad 2, andere 0 oder 1).
3,0	Mäßiggradige Behinderung in einem funktionellen System (ein FS Grad 3, andere 0 oder 1) oder leichte Behinderung in drei oder vier funktionellen Systemen (3 oder 4 FS Grad 2, andere 0 oder 1), aber voll gehfähig.
3,5	Patient ist voll gehfähig, aber mit mäßiger Behinderung in einem funktionellen System (Grad 3) und ein oder zwei funktionellen Systemen Grad 2; oder zwei funktionellen Systemen Grad 3; oder fünf funktionellen Systemen Grad 2 (andere 0 oder 1).
4,0	Patient ist gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 Stunden pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung (ein FS Grad 4, übrige 0 oder 1).
4,5	Patient ist gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300 m. Ganztägig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung (ein FS Grad 4, übrige 0 oder 1).
5,0	Patient ist gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung

	schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen (z. B. ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen). (Ein FS Grad 5, übrige 0 oder 1; oder Kombination niedrigerer Grade, die aber über die für Stufe 4.0 geltenden Angaben hinausgehen).
5,5	Patient ist gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug, um normale tägliche Aktivität unmöglich zu machen (FS Äquivalente wie Stufe 5.0).
6,0	Patient bedarf intermittierend oder auf einer Seite konstant der Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 100 m ohne Rast zu gehen. (FS-Äquivalente: Kombinationen von mehr als zwei FS Grad 3 plus).
6,5	Patient benötigt konstant beidseits Hilfsmittel (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 20 m ohne Rast zu gehen (FS-Äquivalente wie 6.0).
7,0	Patient ist unfähig, selbst mit Hilfe, mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe (FS-Äquivalente Kombinationen von mehr als zwei FS Grad 4 plus, selten Pyramidenbahn Grad 5 allein).
7,5	Patient ist unfähig, mehr als ein paar Schritte zurückzulegen. An den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer. Bewegt Rollstuhl selbst, aber vermag nicht den ganzen Tag im Rollstuhl zu verbringen. Benötigt eventuell motorisierten Rollstuhl (FS-Äquivalente wie 7.0).
8,0	Patient ist weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden. Pfl egt sich weitgehend selbständig. Meist guter Gebrauch der Arme (FS-Äquivalente Kombinationen meist von Grad 4 plus in mehreren Systemen).
8,5	Patient ist weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages. Einiger nützlicher Gebrauch der Arme, einige Selbstpflege möglich (FS-Äquivalente wie 8.0).
9,0	Hilfloser Patient im Bett. Kann essen und kommunizieren (FS-Äquivalente sind Kombinationen, meist Grad 4 plus).
9,5	Gänzlich hilfloser Patient. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren (FS-Äquivalente sind Kombinationen von fast lauter Grad 4 plus).
10,0	Tod infolge MS.
Funktionelle Systeme werden anhand der „Functional Systems Scores“ (FSS) einzeln bewertet und zwischen 0 und 5(6) in Schweregrade eingeteilt. 0 = normal; 5(6) = schwere Behinderung	

## 2.6.6 Therapie

Aufgrund der Tatsache, dass bis dato kein kurativer Therapieansatz existiert, liegt das Hauptaugenmerk der Behandlung einerseits auf der Therapie des akuten Schubes und andererseits auf der immunmodulierenden Langzeittherapie.

Zur Behandlung des akuten Schubes wird in der Regel möglichst früh eine hochdosierte Kortison-Pulstherapie über einen Zeitraum von 3 bis 5 Tagen appliziert. Führt auch diese Maßnahme nicht zum gewünschten Ergebnis oder besteht eine Kontraindikation gegenüber der Steroidtherapie, stellt die Plasmapherese eine weitere Therapieoption dar(80).

Zur Langzeittherapie werden sogenannte „DMTs“ („Disease modifying therapies“) eingesetzt. Hauptziele der Behandlung sind eine Verringerung der Schubrate, das Verhindern beziehungsweise Hinauszögern bleibender neurologischer Defizite und Behinderungen sowie die positive Beeinflussung der in der Magnetresonanztomographie nachweisbaren morphologischen Veränderungen in Gehirn und Rückenmark(13,81).

Als „Firstline“-Therapie gelten Interferon-Beta Präparate (IFN- $\beta$ 1b Betaferon® bioidentisch zu Extavia®; IFN- $\beta$ 1a Avonex®; Rebif®)(57), deren Wirksamkeit und Sicherheit durch langjährige klinische Erfahrung erhoben und in Studien der Klasse-1-Evidenz(82)(83) eindeutig nachgewiesen wurde. Die genannten Präparate sind zur Behandlung moderater Verläufe des CIS und der RRMS zugelassen. Zusätzlich dazu besitzt

Betaferon, als einziges dieser Präparate, eine Zulassung zu Behandlung der SPMS. Alternativ zu Interferon Beta kann auch Glatirameracetat (Copaxone®) eingesetzt werden. Dessen Wirksamkeit kann als ebenbürtig zu jener der Interferone angesehen werden, bei gleichzeitig günstigerem Nebenwirkungsprofil(55). Neuere Basistherapeutika zur Behandlung der RRMS sind Dimethylfumarat und Teriflunomid, welche oral eingenommen werden können(84,85).

Bei Versagen der Basistherapie oder (hoch-)aktiver Verlaufsform stehen folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

Natalizumab (Tysabri®) ist ein hochwirksamer, rekombinanter, monoklonaler Antikörper(86)(36). Da Natalizumab durch Reaktivierung des JC-Virus eine häufig letale progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auslösen kann, darf es nur unter strenger Indikationsstellung verabreicht werden. Erhöhtes Risiko an PML zu erkranken tragen Patientinnen und Patienten, die JC-Virus seropositiv sind, deren Behandlungsdauer über 2 Jahre beträgt und deren MS mit immunsuppressiven Medikamenten vorbehandelt wurde(36).

Fingolimod (Gilenya®) stellt eine weitere Therapiemöglichkeit dar. Es wird ebenfalls oral verabreicht und erwies sich sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber Interferon Beta als wirksamer(87,88).

Alemtuzumab (Lemtrada®) ist ein gegen CD52 gerichteter, humanisierter, monoklonaler Antikörper. Zu beachten sind jedoch die schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Immunthrombozytopenie, Nierenprobleme, bestimmte Krebsarten, Zytopenie oder schwere Infektionen, die unter Alemtuzumab vermehrt beobachtet wurden(89).

Cladribin (Mavenclad®) ist ein weiteres modernes Therapeutikum, zur Behandlung der RRMS(90). Das lymphozytendepletierende Nukleosidanalogon, das ursprünglich zur Therapie der Haarzell-Leukämie verwendet wurde, wird per os, in Tablettenform eingenommen. In der Phase-III-Studie „CLARITY“ erzielte Cladribin im Vergleich mit Placebo eine relative Schubreduktion um 54-57% sowie eine Reduktion der aktiven Herde und eine Verlangsamung der Behinderungsprogression(91,92).

Während die schubförmige Verlaufsform der MS mit den modernen Therapiemöglichkeiten in der Regel gut in den Griff zu bekommen ist, stellen die progressiven Verlaufsformen noch immer eine große Herausforderung dar. Es konnte gezeigt werden, dass Interferon Beta zwar in der Lage ist, die Schubrate zu verringern, auf die Progression jedoch keinen günstigen Effekt hat(93). Eine weitere Therapieoption stellt - unter Einschränkungen - Mitoxantron dar(94).

Als erstes Medikament für PPMS wurde von der FDA im März 2017 der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab zugelassen, der sich in Placebo-kontrollierten Studien als sehr vielversprechend erwies.(95) Von der EMA wurde Ocrelizumab im Jänner 2018 als „medicine under additional monitoring“, also unter weiterer besonderer Beobachtung, auch in Europa zur Behandlung der PPMS bei Erwachsenen zugelassen. Es kann zur Behandlung der RRMS bei Erwachsenen herangezogen werden(96).

Neben den genannten Punkten sollte auch das Management der primären (= Symptome, die direkt durch die Erkrankung ausgelöst werden), der sekundären (= Symptome, die aus primären Symptome resultieren) und der tertiären (=Soziale und Psychologische Krankheitskonsequenzen) Begleitsymptome nicht außer Acht gelassen werden. Mit dem Ziel der Verbesserung oder Erhaltung der Lebensqualität soll gemeinsam mit der Patientin beziehungsweise dem Patienten ein auf pharmakologischen und nicht pharmakologischen Maßnahmen aufbauender individueller Therapieplan erarbeitet werden(97).

## 2.7 Magnetresonanztomographie und Multiple Sklerose

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die Magnetresonanztomographie (MRT) als unverzichtbares Element im Management der MS etabliert. Sowohl die Diagnose als auch das Monitoring der Krankheitsaktivität und die Evaluierung therapeutischer Maßnahmen konnten durch den Einsatz der MRT und die Definition MS-spezifischer Charakteristika verbessert und präzisiert werden(98,99).

In der konventionellen MRT gelten die T2-gewichteten Sequenzen als Standard zur Darstellung von Läsionen. Aufgrund der verlängerten Relaxationszeit der MS Plaques erscheinen diese als hyperintense Foci und grenzen sich von der hypointensen, „normalen“ weißen Substanz ab. Kleine periventrikuläre Läsionen lassen sich häufig besser unter Protonendichte (PD)-Gewichtung identifizieren. Durch Unterdrückung des in der T2-Gewichtung ebenfalls hyperintens erscheinenden Liquors mittels FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) Sequenz, können sehr randständige periventrikuläre oder juxtakortikale Läsionen besonders gut dargestellt werden(99).

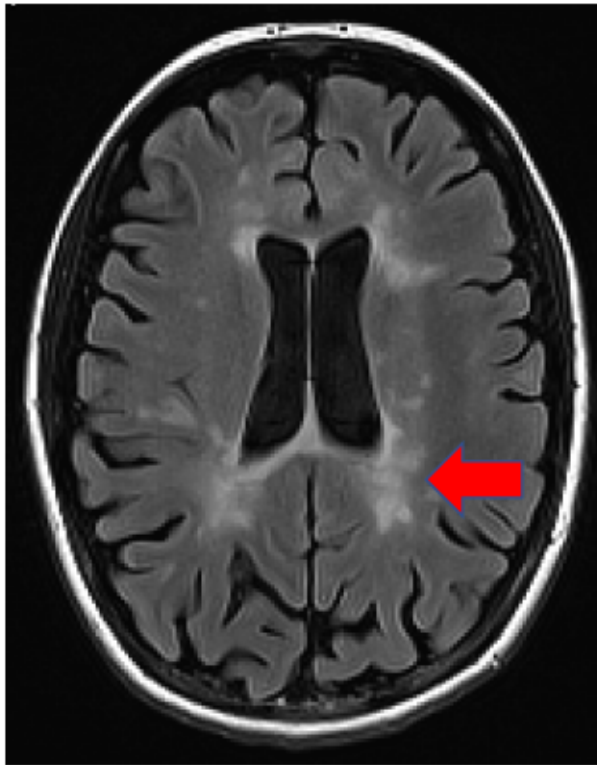
Als charakteristisches Kennzeichen einer akuten aktiven Läsion gilt die Gadoliniumaufnahme in der T1 Gewichtung. Aufgrund der Störung der Blut-Hirn-Schranke in der akuten Entzündung dringt das Kontrastmittel in das betroffene Gebiet. Gadoliniumaufnahme kann typischerweise in den ersten 4 – 6 Wochen der Läsionsbildung beobachtet werden(100).

Hypointense Areale in T1-gewichteten Aufnahmen werden als sogenannte „black holes“ bezeichnet. Sie repräsentieren besonders starke Gewebszerstörung und exzessiven Axonenverlust(101). Verglichen mit T2/FLAIR-Plaques, korreliert die Gesamtläsionslast der T1-„black holes“ stärker mit der Krankheitsprogression und ermöglicht bessere Aussagen zu Verlauf und Prognose(102).

Ein relativ neues MRT-Verfahren, ist die Berechnung der Magnetisierungs-Transfer-Rate (MTR – „Magnetization-transfer-ratio“)(103). Die MTR liefert eine quantitative Messung der Dichte von Makromolekülen in Gewebsstrukturen und kann dadurch Auskunft über etwaige Gewebsschäden geben.

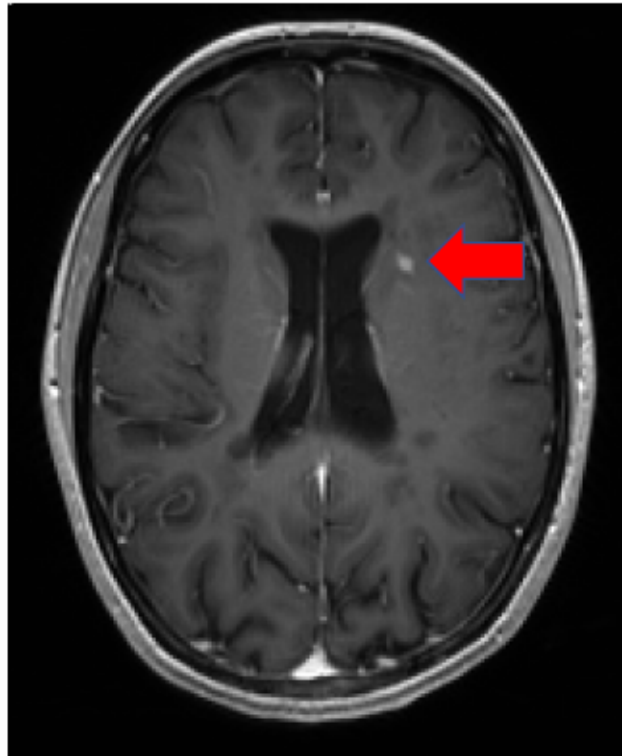
Während in der konventionellen MRT nur Signale von beweglichen Wasserstoffkernen (Protonen) detektiert werden können und somit (gebundene) Protonen von Makromolekülen (wie große Proteine, Zellmembranen, Myelin etc.) aufgrund ihrer extrem kurzen Relaxationszeit meist außerhalb des messbaren Sequenzbereiches liegen, wird mittels MTR-Messung der Austausch der Magnetisierung zwischen Protonen gemessen(104). Der Austausch kann durch direkten chemischen Austausch der Wasserstoffatome oder durch Spin-Spin-Interaktionen vorstattengehen(103). Ein niedriger MTR Wert ist ein Indikator für eine Schädigung von Myelin und axonalen Membranen(105). In post-mortem Studien konnte gezeigt werden, dass der MTR-Wert mit dem Grad der Demyelinisierung und der Axondichte in T2 Läsionen, sowie im vermeintlich gesunden („normal-appearing“) Gehirngewebe von MS Patientinnen und Patienten korreliert(106)(107). Eine andere Studie zeigte, dass speziell in den frühesten Phasen der MS, respektive kurz nach dem Auftreten eines CIS, die Veränderungen im normal erscheinenden Gehirngewebe (NAWM = „normal-appearing white matter“; NAGM = „normal-appearing grey matter“; NABT = „normal-appearing brain tissue“) nur geringe Korrelation mit vorhandenen T2 Läsionen aufweisen. Dieser Befund deutet darauf hin, dass die MTR Veränderungen einem zumindest teilweise von der Formation der T2 Läsionen unabhängigen Krankheitsmechanismus zu Grunde liegen(108). Insgesamt betrachtet könnten diese MTR Abnormitäten das bereits genannte klinikoradiologische Paradoxon der konventionellen MRT teilweise erklären(109). In vorausgegangenen Studien konnte des Weiteren detektiert werden, dass ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium mit niedrigeren MTR Werten einhergeht(110). Zu beachten gilt, dass auch das zerebrale Gewebe von gesunden Personen im Laufe des Lebens Veränderungen unterliegt. In einer großen Kohorte älterer (52,7-87,2a; Ø 70,5a), gesunder Probanden konnte ein signifikanter Einfluss des Alters per se auf die Zusammensetzung des NABT mittels MTI („magnetization transfer imaging“) identifiziert werden(110). Auch die Effekte von Geschlecht und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wurden in genannter Studie untersucht: männliche Studienteilnehmer zeigten, ab dem 59. bis 64. Lebensjahr, eine stärkere Abnahme der MTR. Auch arterielle Hypertonie und Diabetes Mellitus konnten als unabhängige Einflussfaktoren identifiziert werden und führten zu einer signifikanten Reduktion der MTR(111). Von den Veränderungen betroffen war nahezu ausschließlich die weiße Substanz. Während Hypertonie eher zu einer diffusen Gewebsschädigung führte,

hatte männliches Geschlecht und Diabetes Mellitus eher einen rapideren Verlust von normal erscheinender weißer Hirnsubstanz zur Folge(111).



*Abbildung 6: Typische hyperintense teilweise konfluierende Läsionen im Bereich des periventrikulären Marklagers (Pfeil) in einer FLAIR Sequenz*

*Quelle: Bilddatenbank Universitätsklinik für Neurologie LKH-UNIV. Klinikum Graz*



*Abbildung 7: Gadolinium aufnehmende Läsion in einer T1 Gewichteten Aufnahme als Zeichen einer aktiven entzündlichen Läsion (Pfeil)*

*Quelle: Bilddatenbank Universitätsklinik für Neurologie LKH-UNIV. Klinikum Graz*

## 2.8 Komorbiditäten, Mortalität und Todesursachen

### 2.8.1 Komorbiditäten

Es besteht begründeter Verdacht, dass verschiedene Komorbiditäten und gesundheitsschädliche Gewohnheiten und Lebensweisen, wie Zigarettenkonsum, Übergewicht oder physische Inaktivität, Lebensqualität, Krankheitsverlauf und Krankheitsprogression von MS-Patientinnen und Patienten negativ beeinflussen können(9)(112)(113)(114). Sie können zu einer verzögerten Diagnose führen und die Läsionslast in der Magnetresonanztomographie vergrößern(7)(6)(115).

Der Begriff „Komorbidität“ bezieht sich bei chronischen Krankheiten – wie der MS – auf alle übrigen Gesundheitseinschränkungen, die abseits der Grunderkrankung bestehen(116). Komorbiditäten sind in der Allgemeinbevölkerung sehr häufig und nehmen typischerweise mit dem Alter zu. Auch in der Gruppe der MS Patientinnen und Patienten sind sie daher häufig anzutreffen. Aufgrund fehlender einheitlicher Studiendesigns, mangelnder Studienqualität und anderen limitierenden Faktoren ist die Vergleichbarkeit der vorhandenen Erhebungen stark begrenzt und eine klare Aussage zu Prävalenz und Inzidenz schwierig(117). Mit Verweis auf die obengenannten Limitationen, identifizierten *Marrie et al.*(118) in einer Metaanalyse Depression, Angsterkrankung, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie/Dyslipidämie und chronische Lungenerkrankungen als die fünf prävalentesten Komorbiditäten unter MS Patientinnen und Patienten.

Psychische Begleiterkrankungen sind häufige Befunde unter MS Patientinnen und Patienten. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (lt. WHO: 2,6% - 5,9% für Depression; 2,2% - 7,7% für Angststörungen)(119) ist die Prävalenz der Depression mit geschätzten 23.7% (95% CI: 17.4%–30.0%), Angststörung mit geschätzten 27.2% (95% CI: 16.0%–38.4%) sowie der Bipolare Störung (0,0 - 16,2%) unter MS Patientinnen und Patienten wesentlich höher(120). Ein Lebenszeitrisiko von über 50%, an zumindest einer depressiven Phase zu erkranken, untermauert die klinische Relevanz(121). Erschöpfungszustände und schlechtere Therapie-Adhärenz sind mögliche gravierende Folgen(122)(123). Umgekehrt könnten sich neuropsychiatrische Störungen auch erst aufgrund der niedrigeren Lebensqualität, der

(teilweise) progressiven physischen Behinderung und der generellen Krankheitsbelastung entwickeln und somit nicht im direkten Zusammenhang mit der Grunderkrankung MS stehen(124).

Vaskuläre Begleiterkrankungen wie Übergewicht, Diabetes Mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Krankheiten sowie Dyslipidämie sind vor allem in westlichen Industrienationen sehr häufig. Immer mehr Studien weisen darauf hin, dass MS-Patientinnen und Patienten ein leicht erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten tragen und auch häufiger an diesen versterben als Nicht-MS-Patientinnen und Patienten(125).

Zigaretten- und Nikotinkonsum wird immer wieder mit Multipler Sklerose in Verbindung gebracht. Viele Studien unterschiedlicher Qualität haben sich bereits mit dieser Korrelation befasst, kamen jedoch zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Eine große Metaanalyse mit 3052 MS-Patientinnen und Patienten und 457619 Kontrollpersonen konnte unter Raucherinnen und Rauchern ein deutlich erhöhtes Risiko an MS zu erkranken feststellen. Mechanismus und Einfluss auf Progression blieben jedoch unklar(27). Andere Ergebnisse zeigten erhöhte Läsionslast (6), höhere EDSS-Werte, verstärkte Hirnatrophie und Verschlechterung in Bezug auf die Krankheitsprogression.(126) Studien mit rauchfreiem Tabak zeigten hingegen keinen Einfluss auf Suszeptibilität und Krankheitsverlauf(127,128), was die Hypothese aufwirft, dass nicht das Nikotin, sondern vielmehr der beim Zigarettenkonsum freigesetzte und eingeatmete Rauch (mit all seinen Bestandteilen) beziehungsweise die darauffolgende Immunantwort für die oben genannten negativen Folgen verantwortlich sind(129–132).

Die Präsenz von Komorbiditäten ist nicht nur ein individuelles Problem, sondern stellt auch aus sozioökonomischen Gesichtspunkten eine große Herausforderung dar. In einer kanadischen Studie konnte anhand von 4875 MS-Patientinnen und Patienten eine 1,56-fach (95% CI:1,44-1,68) höhere Hospitalisationsrate im Vergleich zur 24533 Personen umfassenden Kontrollgruppe gezeigt werden. Unter den MS-Patientinnen und Patienten wurden jene mit mindestens einer Komorbidität mehr als doppelt so häufig (aRR = 2,21; 95% CI: 1,73-2,82) stationär behandelt als jene ohne(133). Eine ähnliche Studie kam zum Schluss, dass MS-Patientinnen und

Patienten zum Zeitpunkt der ersten Hospitalisation nicht nur durchschnittlich um 7 Jahre jünger waren, sie mussten auch länger behandelt werden (8,3 versus 7,4 Tage)(134).

### **2.8.2 Mortalität**

Viele der vorliegenden Studien weisen auf eine signifikant verkürzte Lebenserwartung hin. Verglichen mit der Gesamtbevölkerung, scheiden MS-Patientinnen und Patienten zwischen 6 und 14 Jahren früher aus dem Leben.(135–138) In einer großen Studie untersuchte eine Gruppe die Datenbank des U.S. Verteidigungsministeriums und fand anhand der Daten von 15684 MS Patientinnen und Patienten und 78420 Kontrollpersonen eine um den Faktor 2,9 erhöhte Gesamtmortalität zu Ungunsten der MS Kohorte(139).

Verschiedene klinische Eigenschaften und Merkmale wie Geschlecht, Alter zu Erkrankungsbeginn, Initialsymptome, Zeitraum zwischen Erkrankungsbeginn und erstem Folgeschub sowie Schubfrequenz und Art des Krankheitsverlaufs stellen potentielle Einflussfaktoren auf Überlebenszeit und Prognose dar. Auch hier weisen vorliegende Studienergebnisse große Unterschiede auf. So beschreiben manche Autoren, dass sich schubförmige Verlaufsformen und ein junges Alter zu Erkrankungsbeginn positiv auf die Überlebenszeit auswirken(140). Andere wiederum kommen zu konträren Ergebnissen und bescheinigen Patientinnen und Patienten mit höherem Erkrankungsalter und progressivem Krankheitsverlauf (PPMS) ein gleich gutes und teilweise besseres „Outcome“(137).

Auch bei den geschlechtsspezifischen Unterschieden konnten keine einheitlichen Befunde geliefert werden. Während manche Studien weiblichen Patienten ein längeres medianes Überleben und/oder geringere Mortalitätsraten zuschreiben (141)(140)(135)(137), fanden andere keinen Unterschied(142–144) oder sogar eine höhere Mortalität unter den weiblichen Patienten(145)(146).

Die Prognose für MS-Patientinnen und Patienten hat sich über die vergangenen Jahrzehnte betreffend Lebenserwartung und verbleibenden Jahren zwischen Erkrankungsbeginn und Tod verbessert(135). Anhand von 27423 MS-Patientinnen und Patienten und insgesamt 237832 Patientenjahren im Follow-up zeigte eine

große Metaanalyse jedoch, dass sich im Vergleich der standardisierten Mortalitätsraten (SMR) und Mortalitäts-Rohdaten (CMR) mit der Allgemeinbevölkerung, relativ betrachtet, keine Verbesserung der Mortalität über die vergangenen 50 Jahre eingestellt hat(147).

### **2.8.3 Todesursachen**

Nur selten sterben MS-Patientinnen und Patienten direkt an ihrer Grunderkrankung, wie es zum Beispiel bei einer Hirnstamm-Beteiligung oder zentralen respiratorischen Komplikationen sein kann. Pneumonie, Sepsis, Urämie und kardiorespiratorische Komplikationen, oft begünstigt durch eine bettlägerige Situation der Patientinnen und Patienten in terminalen Krankheitsstufen, sind im Gros der Fälle für den Tod verantwortlich und sollen im Totenschein, laut Definition im EDSS, als „Tod durch MS“ (78) vermerkt werden.

Auf Grund eines gewissen Interpretationsspielraumes dieser Definition und der Tatsache, dass nicht alle Ärztinnen und Ärzte damit vertraut sein können, variieren auch die Studienergebnisse. Während in einer kanadischen Kohorte 47% der MS-Patientinnen und Patienten auch tatsächlich an ihrer Erkrankung verstorben sind, waren es in einer französischen Kohorte 75%(138).

Abseits davon sind kardiovaskuläre Ereignisse, maligne Tumoren, respiratorischer Erkrankungen und Infektionen, Sepsis, sowie Suizid häufige Todesursachen(148,149). Kardiovaskuläre Erkrankungen werden in den meisten Studien mit 13,2%(150) bis zu 30,4%(148) als häufigste Todesursache angeführt. Danach folgen Krebserkrankungen, die im Bereich von etwa 10% der Todesursachen rangieren(135,136,142,151). Lediglich eine kanadische sowie eine finnische Kohorte wiesen hinsichtlich maligner Neoplasien höhere Werte auf(143,152). Eine weitere häufige Todesursache ist der Suizid. Die Studienergebnisse gehen hierbei mit Raten zwischen 1,8% in einer schwedischen Kohorte(153) und 28,6% in einer kanadischen Kohorte(152) weit auseinander. Eine deutliche Mehrheit der vorliegenden Arbeiten, weist jedoch auf ein (teilweise stark) erhöhtes Suizidrisiko in der MS Population, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, hin(152–157).

Auch Todesfälle die direkt mit respiratorischen Krankheiten und Infektionen assoziiert werden, dürften MS-Patientinnen und Patienten deutlich häufiger betreffen als Nicht-MS-Patientinnen und Patienten(148).

## 2.8.4 Relevanz

Wie oben beschrieben sind Pathomechanismus und Ursache für die Progression bei MS-Patientinnen und Patienten noch nicht in allen Details geklärt. Was jedoch gezeigt werden konnte ist, dass unterschiedliche kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren sowohl Krankheitsprogression als auch Behinderungsgrad negativ beeinflussen und beschleunigen können(113,125,126). Zigarettenkonsum verstärkte die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, erhöhte den Grad der Atrophie und führte zu höherem Läsionsvolumen.(6) Dyslipidämie hatte stärkere inflammatorische Aktivität in der MR-Bildgebung zur Folge(7) und generell scheint der Lipid Mechanismus in engem Zusammenhang mit der Krankheitsprogression der MS zu bestehen(158). Auch die Mortalität wird durch das Vorliegen zusätzlicher Komorbiditäten und Risikofaktoren bei MS-Patientinnen und Patienten erheblich erhöht.(159) In Zusammenschau all dieser Ergebnisse ergibt sich der Verdacht, dass Risikofaktoren und Komorbiditäten – und hier vor allem jene kardiovaskulärer Art – Einfluss auf Verlauf und Progression der MS nehmen. Aus diesem Grund sind kardiovaskuläre Risikofaktoren in den vergangenen Jahren immer mehr in den Fokus der Forschung gerückt und bergen das Potential die Mechanismen der MS besser verstehen zu können.

### 3. Hypothesen

---

Basierend auf dem aktuellen Verständnis der Erkrankung, wie in der Einleitung erörtert, beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit folgenden auf dem Gebiet der MS-Forschung aktuellen und viel diskutierten Fragestellungen:

Zeigen MS-Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zu ihrer Grunderkrankung einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen, im Vergleich zu MS-Patientinnen und Patienten ohne zusätzliches kardiovaskuläres Risiko:

- (i) eine höhere Läsionslast und/oder eine unterschiedliche Läsionsverteilung?
- (ii) stärkere strukturelle Schädigung im Bereich der periventrikulären „Normal-Apparenting White Matter“?
- (iii) Höhere strukturelle Schädigung, respektive MTR-Veränderungen innerhalb der Läsion?
- (iv) stärkere strukturelle Schädigung, respektive MTR-Veränderungen im perilesionellen Gewebe?
- (v) ausgeprägtere Veränderungen der genannten Parameter über die Zeit?

Weiters wurde im Vergleich der Studienkohorte zu einer gesunden Kontrollgruppe untersucht, ob sich

- (vi) signifikante Unterschiede im Bereich der periventrikulären NAWM zeigen.

## 4. Methoden

---

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer Vorstudie der Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz. (8) In dieser wurden prospektiv im Zeitraum zwischen 2006 und 2012 sowohl demographische, klinische als auch radiologische Daten von Patientinnen und Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom oder früher Multiple Sklerose erhoben und gesammelt. Die Patientinnen und Patienten wurden gebeten, im Abstand von maximal 6 Monaten zu einer Folgeuntersuchung zu erscheinen. Zusätzlich sollte bei genannten Patientinnen und Patienten zumindest einmal jährlich eine MRT des Gehirns durchgeführt werden. Alle Patientinnen und Patienten wurden einer gründlichen klinischen Untersuchung unterzogen und während ihrer Besuche in der Spezialambulanz für MS-Patientinnen und Patienten systematisch befragt.

Für die Aufnahme in diese Studie wurden Patientinnen und Patienten nach folgenden Inklusionskriterien ausgewählt:

- I. Verfügbarkeit von mindestens zwei MRT-Untersuchungen des Gehirns im Zeitraum zwischen 2006 und 2012 auf demselben 3-Tesla (3T) Magnetresonanztomografen, welche nach identischem Studienprotokoll durchgeführt wurden.
- II. Verfügbarkeit einer detaillierten radiologischen Auswertung inklusive
  - separater Messung der periventrikulären und nichtperiventrikulären Läsionsvolumina,
  - MTR-Parameter der NAWM, der periventrikulären und nichtperiventrikulären Läsionen und des umliegenden Gewebes.
- III. Verfügbarkeit einer vollständig dokumentierten klinischen und demografischen Historie, inklusive Geschlecht, Alter zu Erkrankungsbeginn, Alter bei erstem MRT-Scan sowie Krankheitsdauer bei der Baseline-MRT.

- IV. Verfügbarkeit detaillierter neurologischer Untersuchungen inklusive „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS)-Wert zum Zeitpunkt von Baseline und Follow-up MRT.
  
- V. Maximale Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des ersten MRT-Scans von 60 Monaten.

Im nächsten Schritt wurden einzeln von jeder/jedem aus der oben beschriebenen Vorstudie ausgewählten Patientin und Patienten, alle vorliegenden ärztlichen Befunde, Pflegeberichte, Laborberichte etc. mit Hilfe des openMEDOCS Systems auf vorhandene Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren vom Verfasser dieser Arbeit untersucht. Im openMEDOCS System wird jeder Patientenkontakt aufgezeichnet und dokumentiert. An das genannte Dokumentationssystem angeschlossen sind auch alle weiteren Gesundheitseinrichtungen der Steiermärkischen Krankenanstalten Ges.m.b.H (KAGES). So konnte auch auf extern erhobene Befunde zugegriffen und somit die Krankengeschichte der Patientinnen und Patienten präzisiert werden. Folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden erhoben: arterielle Hypertonie (AHT), Hyperlipidämie (HLP), Diabetes Mellitus Typ 1 und 2 (DM1/2), vorliegende Herzerkrankungen (HK) sowie Übergewicht, Adipositas und Zigarettenkonsum.

AHT wurde anhand der aktuellen Kriterien der Europäischen Gesellschaft für Bluthochdruck (European Society of Hypertension) und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology) als systolischer Wert  $\geq 140$  mmHg definiert.(160) Hyperlipidämie wurde, unter Berücksichtigung der verfügbaren Labordaten, lokaler Labor-Referenzwerte und vorliegender Studien, bei Gesamt-Triglyceridwerten  $\geq 150$  mg/dl (161) und/oder Gesamtcholesterin  $\geq 200$  mg/dl(162)(163), als eigenständiger Risikofaktor festgelegt. Übergewicht wurde gemäß den gängigen WHO Kriterien als Body Mass Index (BMI)  $\geq 25$ kg/m<sup>2</sup> definiert, Adipositas als BMI  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>.(164) Die übrigen Komorbiditäten und Risikofaktoren wurden nicht näher definiert und aus den vorliegenden Befunden und Patientenakten übernommen.

Eine Kontrollgruppe wurde für den Vergleich der NAWM zwischen gesunden und CIS- bzw. MS-Patientinnen und Patienten verwendet. Die Kontrollgruppe setzt sich

aus 50 gesunden Personen, die keinen kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen, zusammen. Die Verteilung von Frauen zu Männern beträgt in der Kontrollgruppe 4:1. Von jedem dieser gesunden Individuen ist ein MRT-Scan, durchgeführt unter demselben Studienprotokoll und am selben Gerät wie die Studienkohorte, vorhanden. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Scans betrug 29,2 Jahre mit einer Standardabweichung von  $\pm 7,6$  Jahren. Für diese Arbeit liegt ein positives Votum der Ethikkommission vor.

#### **4.1 MRT Protokoll**

Alle MRT-Messungen wurden mit demselben 3Tesla - Gerät (Siemens Tim Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Verwendet wurde eine phasengesteuerte Kopfspule mit 12 Empfangselementen und ein gleichbleibendes, konventionelles Bildgebungsprotokoll. Die strukturierte Bildgebung beinhaltete eine T2 gewichtete „Fluid-attenuated inversion recovery“ (FLAIR) Sequenz (Repetitionszeit [TR]/Echozeit [TE]/Inversionszeit[TI] = 9,000 ms/69 ms/2,500 ms, Flächen-auflösung 0.9 x 0.9 mm, Schichtdicke 3 mm, Aufnahmezeit 4 Minuten 22 Sekunden) und eine T1 gewichtete dreidimensionale „magnetization-prepared rapid gradient echo“ (MPRAGE) Sequenz mit 1 mm isotroper Auflösung (TR/TE/TI/flip-Winkel = 1900ms/2.19 ms/900 ms/9°, Aufnahmezeit 6 Minuten 1 Sekunde).

#### **4.2 Messung der Läsionslast und volumetrischer MR-Parameter**

Die Läsionslast wurde, wie bereits in vorhergehenden Studien beschrieben, unter Zuhilfenahme der halbautomatisierten Software „Displmage“ gemessen(165)(166). Dafür wurden Masken erstellt, welche die hyperintensiven Läsionen auf FLAIR Aufnahmen definieren. Die Läsionen selbst wurden manuell segmentiert. Die Gesamtläsionslast wurde durch Multiplikation des Areal aller Masken mit der Schichtdicke berechnet.

Die (T2-gewichtete FLAIR) hyperintense WM Läsionslast sowie die periventrikuläre und die nicht periventrikuläre hyperintense Läsionslast wurden durch Summation der Voxels binärer Läsionsmasken erhoben. Die Masken stammen aus der FreeSurfer Programmreihe, die gut belegt und frei zum Download online erhältlich ist. (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Die technischen Details dieser Berechnungen

und Messungen wurden ebenfalls bereits in vorhergehenden Studien genauestens beschrieben(167)(168).

### 4.3 Berechnung der NAWM und Läsionsparameter

#### NAWM

Wie beschrieben stammt die Ventrikelmaske, respektive die „White-Matter“-Maske aus der „FreeSurfer“ Programmreihe. Gerechnet wurde in 1mm breiten Banden vom Ventrikel ausgehend. Bande 0 beschreibt die durchschnittliche MTR des Ventrikels selbst. In weiterer Folge wurde die Ventrikelmaske sukzessive um jeweils 1 Voxel (1 Voxel entspricht 1 Millimeter) dilatiert und davon die vorherige Maske subtrahiert. Zuletzt wurden die so erhaltenen Banden mit der „White Matter“-Maske multipliziert, um sicherzugehen, dass nur weiße Gehirnsubstanz eingeschlossen wurde.

Da die vorliegenden Werte Mittelwerte aller Studienpatientinnen und Studienpatienten beschreiben und der Übergang vom Ventrikel zur periventrikulären Hirnsubstanz aufgrund unterschiedlicher Ventrikelgrößen und eventueller Messstörungen durch intraventrikuläre Strukturen (zum Beispiel durch zufällige Erfassung des Plexus Choroideus) nicht eindeutig festgelegt werden kann, liegen die inneren Banden teilweise nicht eindeutig in der periventrikulären weißen Substanz. Da jedoch gerade dieser Bereich im Zentrum des Interesses steht, ist es nötig, diese Fehlerquelle zu beseitigen. Wie in Abbildung 8 ersichtlich, erreichen die Werte ab Bande 5 ein stabiles Plateau. Zieht man nun die Mittelwerte der äußeren Banden (Bande 5 bis Bande 10) her, ist davon auszugehen, mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit rein die weiße periventrikuläre Hirnsubstanz zu erfassen. Läsionen wurden, wie beschrieben manuell segmentiert und zur Berechnung der NAWM von der WM ausgeschlossen. (siehe dazu auch Abbildung 9)

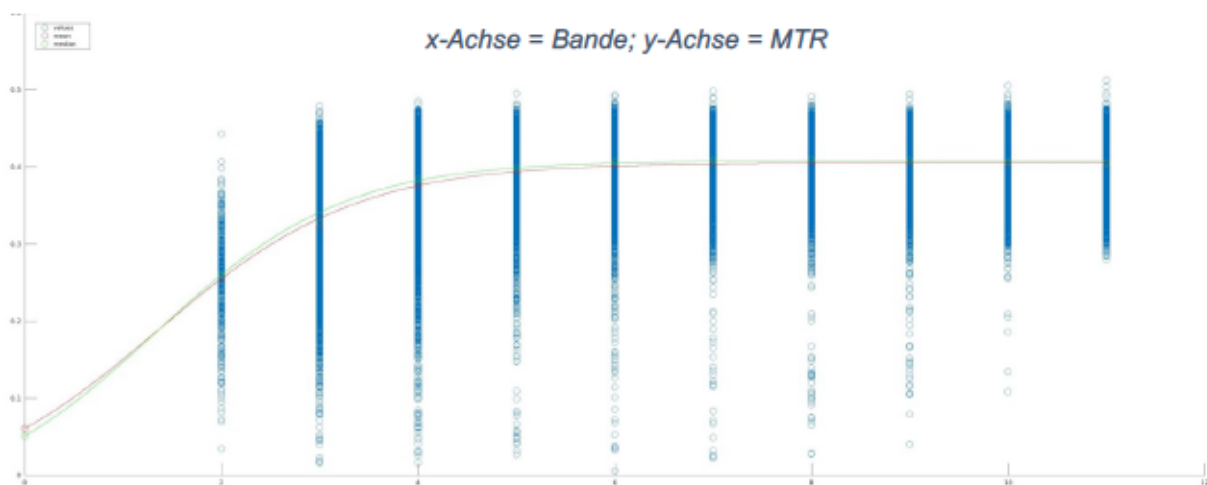
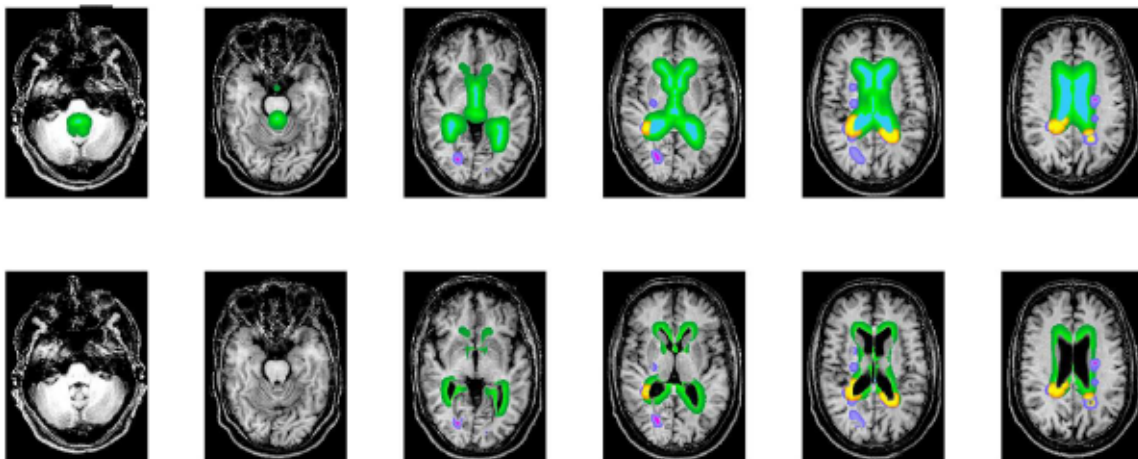


Abbildung 8: periventrikuläre NAWM Banden

### Läsionsparameter

Analog dazu wurden die MTR Werte der periventrikulären und nichtperiventrikulären Läsionen sowie des jeweiligen periläsionellen Gewebes ermittelt. Auch hier wurde mit Banden gearbeitet. Bande 0 beschreibt jeweils den Mittelwert aller Läsionen im entsprechenden Hirnareal (periventrikulär, respektive nicht periventrikulär). Davon ausgehend wurden in 1 Voxel (= 1mm) Schritten 5 Banden im periläsionellen Gewebe errechnet, die jeweils den durchschnittlichen MTR-Wert des Bereichs angeben.



*Abbildung 9: Digitale Segmentierung und Illustration der gemessenen Bereich*

Abbildung 9 zeigt in verschiedenen Farben die unterschiedlichen für die Berechnungen herangezogenen Hirnbereiche. In Blau Dargestellt sind die Ventrikel, die von der Messung des Hirngewebes ausgeschlossen wurden. Grün zeigt die periventrikuläre NAWM. In Gelb werden die periventrikulären Läsionen dargestellt und violett gefärbt sind die nicht periventrikulären Läsionen.

## 4.4 Statistische Auswertung

Die gesamte statistische Auswertung wurde mittels IBM SPSS Statistics 23 (SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt. Die jeweils vorliegenden Daten wurden mittels Histogrammen und Komogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung geprüft. In weiterer Folge wurde für normalverteilte Daten unter Verwendung des „Student's t-test“ und ANOVA eine parametrische, statistische Analyse durchgeführt. Für nicht-normalverteilte Daten wurde mit dem Mann-Whitney U Test ein nicht parametrisches Analyseverfahren gewählt. Zum Vergleich von Häufigkeiten kam der Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) zur Anwendung. Vereinzelt fehlende oder nicht erhebbare Werte wurden mittels listenweisem Fallausschluss berücksichtigt, auffällige „Ausreißer“ nach individueller Prüfung, wenn nötig, ausgeschlossen.

Es wurden zwei Gruppen generiert. Alle Patientinnen und Patienten, die einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen, wurden der Gruppe CV+ zugeordnet. Jene, die keinen kardiovaskulären Risikofaktor trugen, wurden als CV- geführt. Aufgrund der relativ kleinen Kohortengröße, und der teilweise niedrigen Prävalenz einzelner Risikofaktoren, konnte so eine bessere Vergleichbarkeit und durch höhere Fallzahlen eine höhere Aussagekraft der Statistischen Testverfahren erzielt werden. Im Anschluss wurden sämtliche Risikofaktoren einer separaten Analyse unterzogen.

## 5. Ergebnisse

---

### 5.1 Patientinnen und Patienten

beschreibt die klinischen und demographischen Charakteristika der untersuchten Studienkohorte. Von den 107 Patientinnen und Patienten wiesen zum Zeitpunkt des ersten MRT-Scans (Baseline) 67 Individuen ein CIS und 40 eine diagnostizierte MS auf. Das Verhältnis von Frauen zu Männern lag bei 1,8: 1. Das Durchschnittsalter, das Alter zu Erkrankungsbeginn und der EDSS Wert waren bei der Baseline-Messung zwischen CIS und MS Patientinnen und Patienten vergleichbar. (siehe Tabelle 6) Die MS Patientinnen und Patienten zeigten jedoch eine um durchschnittlich 11,9 Monate längere Krankheitsdauer bei Baseline als die CIS Gruppe.

Im „Follow-up“-Zeitraum entwickelten 32 (47,8%) CIS-Patientinnen und Patienten eine radiologisch, nach den McDonald Kriterien diagnostizierte, MS oder hatten einen zweiten Schub. 10 (25%) der MS-Patientinnen und Patienten zeigten eine Konversion zur sekundär progressiven Verlaufsform. Sowohl bei der ersten als auch bei der Zweiten Messung zeigte die Gruppe der MS-Patientinnen und Patienten, wie erwartet, einen höheren EDSS Score, verglichen mit den CIS Patientinnen und Patienten.

Tabelle 6: Klinische und demographische Charakteristika der untersuchten Studienkohorte (1)

	Gesamtkohorte n=107	CIS n=67	CDMS n=40	p-Wert
<b>Geschlecht weiblich (%)</b>	69 (64,5)	46 (69)	23 (58)	0,006
<b>Alter bei Baseline-MRT (Jahre)</b>	35 ± 8,9	33,9 ± 8,0	37 ± 9,9	n.s.
<b>Alter zu Erkrankungsbeginn (Jahre)</b>	30,1 ± 8,9	30,1 ± 8,1	32,5 ± 10,2	n.s.
<b>Krankheitsdauer bei Baseline-MRT (Monate)</b>	11,9 ± 16,01	7,5 ± 10,3	19,4 ± 20,7	0,006
<b>Intervall Baseline – follow- up-MRT (Monate)</b>	34,9 ± 19,6	37,2 ± 19,6	30,1 ± 18,6	n.s.
<b>EDSS</b>				
<b>Zur Baseline</b>	1,7 [0-7,5]	1,3 [0,0-3,5]	2,4 [0,0-7,5]	0,001
<b>Zum Follow-up</b>	1,7 [0-8]	1,2 [0,0-4,5]	2,6 [0,0-8,0]	0,000
<b>DMT</b>				
<b>DMT BL (%)*</b>	43 (40,2)	17 (25)	26 (65)	0,052
<b>DMT FU (%)*</b>	68 (63,6)	41 (61)	27 (68)	0,004

EDSS = Expanded Disability Status Scale

DMT = Disease modifying therapy

BL= Baseline

FU = Follow-up

Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung für normalverteilte, bzw. Mittelwert ± Range bei EDSS

\*fehlend:1

Tabelle 7 gruppiert die klinischen und demographischen Eigenschaften der untersuchten Kohorte nach Vorhandensein keines oder mindestens eines kardiovaskulären Risikofaktors. Auffällig ist, dass die männlichen Probanden häufiger einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen als die untersuchten Frauen. (84% der Männer vs. 55% der Frauen). Außerdem zeigen CV- Patientinnen und Patienten einen im Durchschnitt 3,6 Jahre früheren Krankheitsbeginn.

Tabelle 7: Klinische und demographische Charakteristika der untersuchten Studienkohorte (2)

	CV – n=37	CV + n=70	p-Wert
<b>Geschlecht weiblich (%)</b>	31 (86)	38 (54)	0,399
<b>Geschlecht männlich (%)</b>	6 (14)	32 (46)	0,000
<b>Alter zur Baseline (Jahre)</b>	32,7 ± 8,3	36,3 ± 9,0	0,043
<b>Alter zu Erkrankungsbeginn (Jahre)</b>	28,4 ± 8,2	32,4 ± 9,1	0,029
<b>Krankheitsdauer bei Baseline (Monate)</b>	13,3 ± 18,0	11,2 ± 15,0	n.s.
<b>Intervall Baseline – follow-up (Monate)</b>	34,4 ± 19,1	35,1 ± 19,6	n.s.
<b>EDSS</b>			
<b>Baseline</b>	1,7 [0-7,5]	1,0 [2,0]	0,420
<b>Follow-up</b>	2,0 [2,0]	1,5 [2,0]	0,420
<b>DMT</b>			
<b>DMT BL (%)*</b>	18 (49)	25 (36)	
<b>DMT FU (%)*</b>	29 (40)	39 (56)	

EDSS = Expanded Disability Status Scale

DMT = Disease modifying therapy

BL= Baseline

FU = Follow-up

Daten sind angegeben als Mittelwert ±Standardabweichung für normalverteilte, bzw. Mittelwert ± Range bei EDSS

\*fehlend:1

## 5.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

### Risikofaktoren und Komorbiditäten

Insgesamt wiesen 70 Probanden (65,4%) mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor beziehungsweise eine Komorbidität auf. 29 Patientinnen und Patienten (27,1%) zeigten eine, 29 (27,1%) zeigten zwei und 12 (11,2%) hatten drei Komorbiditäten.

*Tabelle 8: Häufigkeit und prozentuale Verteilung der Komorbiditäten*

	Häufigkeit	Prozent (%)
0	37	34,6
1	29	27,1
2	29	27,1
≥3	12	11,2

Die getrennte Analyse der einzelnen Komorbiditäten ergab, dass vor allem die Risikofaktoren Rauchen und arterielle Hypertonie unterschiedlich zwischen den Geschlechtern verteilt waren. Die männlichen Patienten rauchten häufiger (50,9% der Männer versus 33,3% der Frauen,  $p=0,052$ ), die arterielle Hypertonie war in der weiblichen Gruppe häufiger vorzufinden (11,6% der Frauen versus 2,6% der Männer). Für die übrigen Komorbiditäten und Risikofaktoren konnten keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden. (siehe Tabelle 9)

Tabelle 9: Anzahl der erfassten Komorbiditäten und Risikofaktoren nach Geschlecht

	Total n=107	Frauen n=69	Männer n=38	p- Wert
<b>Arterielle Hypertonie, n (%)</b>	9 (8,4%)	8 (11,6%)	1 (2,6%)	0,059
<b>Diabetes, n (%)</b>	0	0	0	1
<b>Rauchen, n (%)</b>	43 (40,2%)	23 (33,3%)	20 (52,6%)	0,052
<b>Hyperlipidämie*</b>	41 (38,3%)	25 (36,2%)	16 (42,1%)	0,929
<b>Herzerkrankungen, n (%)</b>	4 (3,7%)	2 (2,9%)	2 (5,3%)	0,539
<b>BMI <math>\geq</math> 25**</b>	26 (24,3%)	13 (18,8%)	13 (34,2%)	0,470
<b>BMI <math>\geq</math> 30**</b>	10 (9,3%)	5 (7,2%)	5 (13,2%)	0,296

BMI = Body Mass Index

\* n=81 (f=49/m=32)

\*\* n=68 (f=44/m=24)

Das Vorhandensein einer Komorbidität oder eines Risikofaktors war unabhängig vom Alter zu Erkrankungsbeginn und stand in keinem Zusammenhang mit dem Schweregrad der Behinderung. Es konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Anzahl und generelles Vorhandensein einer oder mehrerer Komorbiditäten und/oder kardiovaskulärer Risikofaktoren gezeigt werden zwischen Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des ersten Scans ein CIS oder eine RRMS aufwiesen. (siehe Tabelle 10)

Tabelle 10: Anzahl der erfassten Komorbiditäten und Risikofaktoren nach MS-Typ

	CIS n=67	CDMS n=40	p-Wert
<b>Arterielle Hypertonie, n (%)</b>	7 (10,4)	2 (5,0)	0,328
<b>Diabetes, n (%)</b>	0	0	1
<b>Rauchen, n (%)</b>	28 (41,8%)	15 (37,5%)	0,663
<b>Dyslipidämie*</b>	27 (40,3%)	14 (35,0%)	0,224
<b>Herzerkrankungen, n (%)</b>	1 (1,5%)	3 (7,5%)	0,115
<b>BMI ≥ 25**</b>	19 (28,4%)	7 (17,5%)	0,134
<b>BMI ≥ 30**</b>	5 (7,5%)	5 (12,5%)	0,411

BMI = Body Mass Index

\* n=81 (f=49/m=32)

\*\* n=68 (f=44/m=24)

## **5.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und MR-Veränderungen**

### **5.3.1 Läsionslast**

Die Auswirkungen kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Läsionslast sind in Tabelle 11 ersichtlich. Kein Unterschied zeigt sich im Vergleich des Gesamtläsionsvolumens der CV- Studienpatientinnen und Studienpatienten mit jenem der CV+ Patientinnen und Patienten. Auch die separate Auswertung der periventrikulären und nicht periventrikulären Läsionsvolumina offenbarte keinen Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

Sehr wohl konnte ein Unterschied im Prozentsatz der periventrikulären Läsionslast festgestellt werden. Der Anteil des periventrikulären Läsionsvolumens am Gesamtvolumen war bei Patientinnen und Patienten, die einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen, um durchschnittlich 10 Prozentpunkte höher.

Tabelle 11: Läsionslast gruppiert nach CV -/+

	CV – n=37	CV+ n=64	p-Wert
<b>PVLL% BL (%)</b>	40,1 ± 21,5	50,1 ± 23,8	0,013
<b>PVLL% delta/a (%)</b>	9,7 ± 28,4	8,6 ± 61,5	0,514
<b>Gesamtläsionsvolumen BL (mm<sup>3</sup>)</b>	8033,88 ± 5902,73	10381,17 ± 11969,13	0,551
<b>Gesamtläsionsvolumen delta/a (%)</b>	10,9 ± 41,0	21,8 ± 90,7	0,855
<b>PV Läsionsvolumen BL (mm<sup>3</sup>)</b>	3395,91 ± 3581,74	6056 ± 8240,87	0,312
<b>PV Läsionsvolumen delta/a (%)</b>	42,0 ± 156,8	51,4 ± 202,9	0,503
<b>nPV Läsionsvolumen BL (mm<sup>3</sup>)</b>	4637,97 ± 3821,05	4324,38 ± 4651,24	0,099
<b>nPV Läsionsvolumen delta/a (%)</b>	8,9 ± 41,0	25,9 ± 101,6	0,576

CV- = kein kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden

CV+ = mindestens 1 kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden

BL= Baseline

delta/a = prozentuelle Änderung pro Jahr ausgehend von BL

PVLL% = Prozentsatz der periventrikulären Läsionslast

PV = periventrikuläre Läsionen

nPV = nicht periventrikuläre Läsionen

Daten sind angegeben als Mittelwert ±Standardabweichung und korrigiert für fehlende Werte und Ausreißer.

Wie in Tabelle 12 ersichtlich, hatte in der Studienkohorte die Verlaufsform (CIS versus CDMS) unter Probanden ohne kardiovaskuläres Risiko keinen Einfluss auf die Läsionslast. Keiner der getesteten Parameter zeigte einen signifikanten Unterschied.

Tabelle 12: Läsionslast gruppiert nach MS-Typ (CV-)

CV-	CIS n=16	CDMS n=14	p- Wert
<b>PVLL% BL (%)</b>	41,8 ± 24,4	39,2 ± 18,9	,665
<b>PVLL% delta/a (%)</b>	0,7 ± 17,0	14,6 ± 31,0	,244
<b>Gesamtläsionsvolumen BL (mm<sup>3</sup>)</b>	6450,06 ± 3180,14	7451,00 ± 4517,75	,499
<b>Gesamtläsionsvolumen delta/a (%)</b>	14,11 ± 30,4	-2,6 ± 37,8	,610
<b>PV Läsionsvolumen BL (mm<sup>3</sup>)</b>	2924,94 ± 2787,35	3107,57 ± 3257,70	,640
<b>PV Läsionsvolumen delta/a (%)</b>	22,7 ± 49,4	8,13 ± 36,7	,803
<b>nPV Läsionsvolumen BL (mm<sup>3</sup>)</b>	3525,13 ± 2494,81	4343,42 ± 2731,01	,499
<b>nPV Läsionsvolumen delta/a (%)</b>	21,5 ± 40,8	-7,9 ± 39,6	,308

CV- = kein kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden

CV+ = mindestens 1 kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden

BL= Baseline

delta/a = prozentuelle Änderung pro Jahr ausgehend von BL

PVLL% = Prozentsatz der periventrikulären Läsionslast

PVL = periventrikuläre Läsionen

nPV = nicht periventrikuläre Läsionen

Daten sind angegeben als Mittelwert ±Standardabweichung und korrigiert für fehlende Werte und Ausreißer.

Auch im Vergleich der mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor behafteten Studienpatientinnen und Studienpatienten offenbarte sich zwischen CIS- und CDMS-Patientinnen und -Patienten kein signifikanter Unterschied, was die verschiedenen Parameter der Läsionslast betrifft. (siehe Tabelle 13)

Tabelle 13: Läsionslast gruppiert nach MS-Typ (CV+)

CV+	CIS n=35	CDMS n=18	p- Wert
PVLL% BL (%)	49,7 ± 24,0	50,9 ± 24,1	,838
PVLL% delta/a (%)	4,1 ± 47,1	17,3 ± 83,7	,700
Gesamtläsionsvolumen BL (mm <sup>3</sup> )	9974,11 ± 11343,77	11174,61 ± 13410,29	,726
Gesamtläsionsvolumen delta/a (%)	26,6 ± 106,1	12,4 ± 50,4	,395
PV Läsionsvolumen BL (mm <sup>3</sup> )	5718 ± 7871,43	6715,22 ± 9116,82	,600
PV Läsionsvolumen delta/a (%)	47,2 ± 201,3	59,4 ± 211,7	,700
nPV Läsionsvolumen BL (mm <sup>3</sup> )	4254,94 ± 4589,13	4459,39 ± 4901,54	,683
nPV Läsionsvolumen delta/a (%)	39,0 ± 121,5	0,4 ± 31,6	,442

CV- = kein kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden

CV+ = mindestens 1 kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden

BL = Baseline

delta/a = prozentuelle Änderung pro Jahr ausgehend von BL

PVLL% = Prozentsatz der periventrikulären Läsionslast

PVL = periventrikuläre Läsionen

nPV = nicht periventrikuläre Läsionen

Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung und korrigiert für fehlende Werte und Ausreißer.

### 5.3.2 Normal-Appearing White Matter

In der periventrikulären „Normal-Appearing White Matter“, also der im konventionellen MR unauffällig erscheinenden und somit vermeintlich gesunden weißen Hirnsubstanz, unterschieden sich die MTR-Werte, gruppiert nach CV- und CV+ Patientinnen und Patienten, weder beim Baseline-Scan noch longitudinal in der prozentualen Änderung pro Jahr. (siehe Tabelle 14)

Tabelle 14: NAWM gruppiert nach CV -/+

Parameter	CV- n=37	CV+ n=70	P-Wert
NAWM Banden <b>1 bis 5 BL</b>	0,3295 ± 0,01	0,3313 ± 0,016	0,178
NAWM Banden <b>6 bis 10 BL</b>	0,3850 ± 0,01	0,3870 ± 0,011	0,088
NAWM Banden <b>1 bis 5 delta/a</b>	0,57 ± 1,8	-0,01 ± 1,8	0,266
NAWM Banden <b>6 bis 10 delta/a</b>	0,36 ± 1,2	0,07 ± ,4	0,490

NAWM = „Normal-Appearing White Matter“

BL = Baseline

delta/a = prozentuelle Änderung pro Jahr ausgehend von Baseline

Daten sind angegeben als Mittelwert ±Standardabweichung und korrigiert für fehlende Werte und Ausreißer.

Patientinnen und Patienten der Studienkohorte wiesen im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe deutlich geringere MTR Werte auf. (siehe Tabelle 15) Dies spricht für eine höhere mikrostrukturelle Schädigung unter CIS und MS Patientinnen und Patienten.

*Tabelle 15: NAWM Vergleich Kontrollgruppe versus Studienkohorte*

Parameter	Kontrollgruppe n=50	Studienkohorte n=107	P-Wert
NAWM Banden <b>1 bis 5 BL</b>	0,3411 ± 0,006	0,3307 ± 0,015	0,000
NAWM Banden <b>6 bis 10 BL</b>	0,3975 ± 0,006	0,3858 ± 0,013	0,000

---

*NAWM = „Normal-Appearing White Matter“*

*BL = Baseline*

*Daten sind angegeben als Mittelwert ±Standardabweichung und korrigiert für fehlende Werte und Ausreißer.*

Unterteilt man die Studienkohorte in CIS und CDMS Patientinnen und Patienten und vergleicht diese beiden Gruppen separat mit der gesunden Kontrollgruppe, kommt man zu ähnlichen Ergebnissen. Sowohl CIS Patientinnen und Patienten (siehe dazu Tabelle 16) als auch CDMS Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 17) zeigen deutlich und hochsignifikant geringere MTR Werte.

*Tabelle 16: NAWM Vergleich Kontrollgruppe versus CIS*

Parameter	Kontrollgruppe n=50	CIS n=67	P-Wert
NAWM Banden <b>1 bis 5 BL</b>	0,3411 ± 0,006	0,3330 ± 0,014	0,000
NAWM Banden <b>6 bis 10 BL</b>	0,3975 ± 0,006	0,3884 ± 0,010	0,000

*NAWM = „Normal-Appearing White Matter“*

*BL = Baseline*

*Daten sind angegeben in Durschnittswert ± Standardabweichung und korrigiert für fehlende Werte und Ausreißer.*

*Tabelle 17: NAWM Vergleich Kontrollgruppe versus CDMS*

Parameter	Kontrollgruppe n=50	CDMS n=40	P-Wert
NAWM Banden <b>1 bis 5 BL</b>	0,3411 ± 0,006	0,3269 ± 0,016	0,000
NAWM Banden <b>6 bis 10 BL</b>	0,3975 ± 0,006	0,3816 ± 0,016	0,000

*NAWM = „Normal-Appearing White Matter“*

*BL = Baseline*

*Daten sind angegeben in Durschnittswert ± Standardabweichung und korrigiert für fehlende Werte und Ausreißer.*

Bei Betrachtung der absoluten Mittelwerte und der prozentualen Änderung pro Jahr fällt im Vergleich zwischen CIS und CDMS Patientinnen und Patienten auf, dass – wie erwartet – die MTR Werte der CDMS Patientinnen und Patienten niedriger sind und somit die mikrostrukturellen Veränderungen in dieser Gruppe deutlicher ausgeprägt sind. Wie in Tabelle 18 ersichtlich, zeigte sich der Unterschied zwar bei der „Baseline“-Messung, nicht jedoch longitudinal betrachtet.

*Tabelle 18: NAWM Vergleich CIS versus CDMS*

Parameter	CIS n=63	CDMS n=38	P-Wert
NAWM Banden <b>1 bis 5 BL</b>	0,3331 ± 0,01	0,3267 ± 0,016	0,047
NAWM Banden <b>6 bis 10 BL</b>	0,3882 ± 0,01	0,3829 ± 0,010	0,008
NAWM Banden <b>1 bis 5 delta/a</b>	0,13 ± 1,8	0,20 ± 1,9	0,613
NAWM Banden <b>6 bis 10 delta/a</b>	0,06 ± 1,2	0,39 ± 1,4	0,197

*NAWM = „Normal Appearing White Matter“*

*BL = Baseline*

*delta/a = prozentuelle Änderung pro Jahr ausgehend von Baseline*

*Daten sind angegeben in Durschnittswert ± Standardabweichung und korrigiert für fehlende Werte und Ausreißer.*

### **5.3.3 Periventrikuläre Läsionen**

Wie in Tabelle 19 ersichtlich, zeigt sich innerhalb der Läsion (Bande 0) kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen und Patienten mit und Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskulärem Risikofaktor. Auch die läsionsnahsten periläsionellen Banden 1 und 2 zeigten keinen Unterschied. Ab Bande 3 fällt ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten der CV- Studienpatientinnen und Patienten auf. Diese zeigen im Mittelwert niedrigere MTR Werte. Der Unterschied wird mit steigendem Abstand zur Läsion signifikanter. Die Betrachtung der prozentuellen Änderung pro Jahr über den follow-up Zeitraum brachte auch hier keine Unterschiede.

Tabelle 19: MTR Parameter der periventrikulären Läsionen und des umliegenden Gewebes nach CV -/+

Parameter	CV- n=33	CV+ n=51	P-Wert
PVL Bande 0 BL	0,315 ± 0,02	0,311 ± 0,02	0,547
PVL Bande 0 BL delta/year (%)	-0,1 ± 4,6	0,1 ± 3,5	0,058
PVL Bande 1 BL	0,369 ± 0,01	0,374 ± 0,01	0,130
PVL Bande 1 BL delta/year (%)	0,3 ± 1,4	0,2 ± 1,7	0,919
PVL Bande 2 BL	0,377 ± 0,01	0,381 ± 0,01	0,084
PVL Bande 2 BL delta/year (%)	0,3 ± 1,3	0,2 ± 1,4	0,658
PVL Bande 3 BL	0,381 ± 0,01	0,385 ± 0,01	0,050
PVL Bande 3 BL delta/year (%)	0,4 ± 1,2	0,2 ± 1,2	0,534
PVL Bande 4 BL	0,383 ± 0,01	0,386 ± 0,01	0,032
PVL Bande 4 BL delta/year (%)	0,4 ± 1,2	0,1 ± 1,2	0,679
PVL Bande 5 BL	0,384 ± 0,01	0,387 ± 0,01	0,024
PVL Bande 5 BL delta/year (%)	0,4 ± 1,2	0,1 ± 1,2	0,509

CV- = kein kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden

CV+ = mindestens 1 kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden

BL= Baseline

delta/a = prozentuelle Änderung pro Jahr ausgehend von BL

PVL = periventrikuläre Läsionen

Daten sind angegeben als Mittelwert ±Standardabweichung und korrigiert für fehlende Werte und Ausreißer.

Bei separater Auswertung jener Patientinnen und Patienten, die keinen kardiovaskulären Risikofaktor tragen (CV-) und Gruppierung nach Krankheitstyp (CIS versus CDMS), zeigt sich das in Tabelle 20 beschriebene Ergebnis. Die Läsion selbst (Bande 0) und die unmittelbar angrenzende Bande 1 zeigen keinen Unterschied. In den Banden 3 bis 5 ergeben sich signifikante Unterschiede im Sinne niedrigerer MTR Werte in der Gruppe der CDMS Probanden. Auch hier konnte kein longitudinaler Unterschied der beiden Gruppen in der Änderung über die Zeit nachgewiesen werden.

*Tabelle 20: MTR Parameter der periventrikulären Läsionen und des umliegenden Gewebes nach MS-Typ (CV-)*

CV-	CIS n=18	CDMS n=15	P-Wert
PVL Bande 0 BL	0,313 ± 0,02	0,317 ± 0,03	0,629
PVL Bande 0 BL delta/year (%)	-0,1 ± 2,3	-0,000 ± 6,4	0,588
PVL Bande 1 BL	0,372 ± 0,01	0,366 ± 0,01	0,070
PVL Bande 1 BL delta/year (%)	0,3 ± 1,2	0,3 ± 1,7	0,810
PVL Bande 2 BL	0,380 ± 0,009	0,374 ± 0,01	0,050
PVL Bande 2 BL delta/year (%)	0,2 ± 1,1	0,5 ± 1,4	0,360
PVL Bande 3 BL	0,384 ± 0,009	0,378 ± 0,01	0,037
PVL Bande 3 BL delta/year (%)	0,2 ± 1,0	0,6 ± 1,4	0,297
PVL Bande 4 BL	0,386 ± 0,01	0,380 ± 0,01	0,034
PVL Bande 4 BL delta/year (%)	0,2 ± 1,0	0,6 ± 1,4	0,242
PVL Bande 5 BL	0,386 ± 0,01	0,381 ± 0,01	0,037
PVL Bande 5 BL delta/year (%)	0,2 ± 1,0	0,7 ± 1,4	0,217

*CV- = kein kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden*

*BL= Baseline*

*delta/a = prozentuelle Änderung pro Jahr ausgehend von BL*

*PVL = periventrikuläre Läsionen*

*Daten sind angegeben als Mittelwert ±Standardabweichung und korrigiert für fehlende Werte und Ausreißer.*

Im Vergleich der CIS mit den CDMS Patientinnen und Patienten mit positivem kardiovaskulärem Risiko (CV+) fällt auf, dass sich die beiden Gruppen, bezogen auf die erhobenen absoluten MTR-Werte, weder intraläsionell (Bande 0) noch periläsionell (Bande 1-5) unterscheiden. Auch hier konnte in der Änderung über die Zeit kein Unterschied festgestellt werden. (siehe Tabelle 21)

*Tabelle 21: MTR Parameter der periventrikulären Läsionen und des umliegenden Gewebes nach MS-Typ (CV+)*

CV+	CIS n=34	CDMS n=17	P-Wert
PVL Bande 0 BL	0,312 ± 0,03	0,311 ± 0,02	0,851
PVL Bande 0 BL delta/year (%)	0,9 ± 3,6	1,2 ± 3,8	0,908
PVL Bande 1 BL	0,374 ± 0,01	0,374 ± 0,01	0,631
PVL Bande 1 BL delta/year (%)	0,1 ± 1,5	0,3 ± 2,2	0,819
PVL Bande 2 BL	0,381 ± 0,01	0,381 ± 0,01	0,312
PVL Bande 2 BL delta/year (%)	-0,0 ± 1,3	0,3 ± 1,9	0,556
PVL Bande 3 BL	0,385 ± 0,01	0,385 ± 0,01	0,381
PVL Bande 3 BL delta/year (%)	-0,0 ± 1,2	0,2 ± 1,6	0,567
PVL Bande 4 BL	0,387 ± 0,01	0,386 ± 0,01	0,336
PVL Bande 4 BL delta/year (%)	-0,0 ± 1,1	0,1 ± 1,6	0,438
PVL Bande 5 BL	0,388 ± 0,01	0,387 ± 0,01	0,344
PVL Bande 5 BL delta/year (%)	-0,0 ± 1,7	0,0 ± 1,6	0,506

*CV+ = mindestens 1 kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden*

*BL = Baseline*

*delta/a = prozentuelle Änderung pro Jahr ausgehend von BL*

*PVL = periventrikuläre Läsionen*

*Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung und korrigiert für fehlende Werte und Ausreißer.*

### 5.3.4 Nicht-Periventrikuläre Läsionen

Ein sehr ähnliches Ergebnis wie die periventrikulären MTR Parameter zeigen die MTR Parameter der nicht periventrikulären Läsionen, wie die Tabelle 22 zeigt. Gruppirt nach kardiovaskulärem Risiko (CV- versus CV+) zeigte sich intraläsionell kein Unterschied. Auch hier waren die Werte der läsionsnahen Banden 1 und 2 nicht signifikant. Bande 3 zeigte bereits einen Unterschied auf „Borderline“-Signifikanzniveau ( $p=0,054$ ) und ab Bande 4 konnte auch hier ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Wieder zeigten die Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläres Risiko niedrigere MTR Werte verglichen mit den Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärem Risiko.

Die prozentuale Änderung über die Zeit („delta per year“) war auch hier nicht signifikant.

*Tabelle 22: MTR Parameter der nichtperiventrikulären Läsionen und des umliegenden Gewebes nach CV -/+*

Parameter	CV- n=36	CV+ n=56	P-Wert
nPV Bande 0 BL	0,335± 0,02	0,340 ± 0,02	0,146
nPV Bande 0 BL delta/year (%)	0,5 ± 3	0,1 ± 3,6	0,538
nPV Bande 1 BL	0,370 ± 0,01	0,374 ± 0,01	0,173
nPV Bande 1 BL delta/year (%)	0,2 ± 1,4	0,2 ± 1,9	0,502
nPV Bande 2 BL	0,378 ± 0,01	0,381 ± 0,01	0,115
nPV Bande 2 BL delta/year (%)	0,3 ± 1,2	0,1 ± 1,5	0,848
nPV Bande 3 BL	0,381 ± 0,01	0,384 ± 0,01	0,054
nPV Bande 3 BL delta/year (%)	0,4 ± 1,2	0,1 ± 1,3	0,767
nPV Bande 4 BL	0,383 ± 0,01	0,386 ± 0,01	0,037
nPV Bande 4 BL delta/year (%)	0,4 ± 1,2	0,1 ± 1,2	0,743
nPV Bande 5 BL	0,383 ± 0,01	0,386 ± 0,01	0,028
nPV Bande 5 BL delta/year (%)	0,5 ± 1,3	0,0 ± 1,2	0,428

*CV- = kein kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden*

*CV+ = mindestens 1 kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden*

*BL= Baseline*

*delta/a = prozentuelle Änderung pro Jahr ausgehend von BL*

*nPV = nicht periventrikuläre Läsionen*

*Daten sind angegeben als Mittelwert ±Standardabweichung und korrigiert für fehlende Werte und Ausreißer.*

Wie in Tabelle 23 ersichtlich unterscheiden sich CIS- und CDMS-Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläres Risiko (CV-) intraläsionell (Bande 0) nicht. Im periläsionellen Gewebe können ab Bande 1 signifikant niedrigere MTR Werte in der Gruppe der CDMS Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden. Longitudinal unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht signifikant.

*Tabelle 23: MTR Parameter der nichtperiventrikulären Läsionen und des umliegenden Gewebes nach MS-Typ (CV-)*

CV-	CIS n=21	CDMS n=15	P-Wert
nPV Bande 0 BL	0,336 ± 0,01	0,332 ± 0,02	0,358
nPV Bande 0 BL delta/year (%)	1,1 ± 2,2	-0,2 ± 4,0	0,665
nPV Bande 1 BL	0,373 ± 0,01	0,366 ± 0,01	0,050
nPV Bande 1 BL delta/year (%)	0,2 ± 1,3	0,4 ± 1,6	0,553
nPV Bande 2 BL	0,380 ± 0,01	0,374 ± 0,01	0,050
nPV Bande 2 BL delta/year (%)	0,2 ± 1,1	0,5 ± 1,3	0,413
nPV Bande 3 BL	0,384 ± 0,01	0,378 ± 0,01	0,031
nPV Bande 3 BL delta/year (%)	0,2 ± 1,0	0,6 ± 1,4	0,297
nPV Bande 4 BL	0,385 ± 0,01	0,379 ± 0,01	0,023
nPV Bande 4 BL delta/year (%)	0,1 ± 1,0	0,7 ± 1,4	0,205
nPV Bande 5 BL	0,385 ± 0,01	0,380 ± 0,01	0,037
nPV Bande 5 BL delta/year (%)	0,2 ± 0,9	0,8 ± 1,5	0,312

*CV- = kein kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden*

*BL= Baseline*

*delta/a = prozentuelle Änderung pro Jahr ausgehend von BL*

*nPV = nicht periventrikuläre Läsionen*

*Daten sind angegeben als Mittelwert ±Standardabweichung und korrigiert für fehlende Werte und Ausreißer.*

Analog zu den Ergebnissen der periventrikulären Läsionen konnte auch im Bereich der nicht periventrikulären Läsionen kein signifikanter Unterschied zwischen CIS- und CDMS-Patientinnen und Patienten mit zusätzlich mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor nachgewiesen werden.

*Tabelle 24: MTR Parameter der nichtperiventrikulären Läsionen und des umliegenden Gewebes nach MS-Typ (CV+)*

CV+	CIS n=36	CDMS n=20	P-Wert
nPV Bande 0 BL	0,342 ± 0,01	0,336 ± 0,01	0,634
nPV Bande 0 BL delta/year (%)	0,1 ± 2,7	0,9 ± 4,6	0,867
nPV Bande 1 BL	0,374 ± 0,01	0,371 ± 0,01	0,586
nPV Bande 1 BL delta/year (%)	0,3 ± 1,5	0,2 ± 2,3	0,837
nPV Bande 2 BL	0,381 ± 0,01	0,378 ± 0,01	0,358
nPV Bande 2 BL delta/year (%)	0,3 ± 1,1	0,1 ± 1,9	0,959
nPV Bande 3 BL	0,385 ± 0,01	0,381 ± 0,01	0,369
nPV Bande 3 BL delta/year (%)	0,2 ± 1,0	0,2 ± 2,0	0,945
nPV Bande 4 BL	0,386 ± 0,01	0,383 ± 0,01	0,339
nPV Bande 4 BL delta/year (%)	0,2 ± 1,0	0,2 ± 2,1	0,891
nPV Bande 5 BL	0,387 ± 0,01	0,384 ± 0,01	0,346
nPV Bande 5 BL delta/year (%)	0,2 ± 1,0	0,2 ± 2,2	0,798

*CV+ = mindestens 1 kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden*

*BL= Baseline*

*delta/a = prozentuelle Änderung pro Jahr ausgehend von BL*

*nPV = nicht periventrikuläre Läsionen*

*Daten sind angegeben als Mittelwert ±Standardabweichung und korrigiert für fehlende Werte und Ausreißer.*

### 5.3.5 Separate Auswertung der Risikofaktoren

In der separaten Analyse der einzelnen Risikofaktoren erwiesen sich die Hyperlipidämie, das Rauchen sowie Übergewicht und Adipositas als stärkste Einfluss-faktoren auf die gemessenen und berechneten Parameter. Je nach Risikofaktor beeinflussten sie verschieden Parameter.

Die Hyperlipidämie beeinflusste in erster Linie die MTR Parameter der nicht periventrikulären Läsionen. Sowohl innerhalb dieser Läsionen ( $p=0,007$ ) als auch im periläsionellen Gewebe (Bande 1:  $p = 0,010$ , Bande 2:  $p=0,012$ , Bande 3:  $p= 0,023$ , Bande 4:  $p= 0,027$ , Bande 5:  $p= 0,040$ ) zeigten sich bei Patientinnen und Patienten mit positivem Hyperlipidämie-Status um 1,5% bis 3,5% höhere MTR Werte. Die periventrikulären Läsionen blieben unbeeinflusst. Im periläsionellen Gewebe der periventrikulären Läsionen zeigten jene Patientinnen und Patienten die eine Hyperlipidämie aufwiesen, um durchschnittlich 1% bis 1,9% ( $p=0,008 - p=0,031$ ) höhere MTR Werte. Auf die Läsionslast sowie die NAWM zeigte sich kein Einfluss.

Das Rauchen zeigte seinen stärksten Einfluss auf die PVLL%. Betrag der Prozentsatz der periventrikulär gelegenen Läsionen bei Nichtrauchern 40,7% ( $\pm 26,6\%$ ), so waren es bei Rauchern mit 51,0% ( $\pm 25,8\%$ ) im Durchschnitt um 10,3% mehr. ( $p=0,034$ ). Außerdem waren die intraläsionellen MTR-Werte der periventrikulären Läsionen im Durchschnitt bei Rauchern um 4,6% ( $p=0,012$ ) geringer.

## 6. Diskussion

---

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Assoziation kardiovaskulärer Risikofaktoren mit Läsionslast und mikrostruktureller Schädigung im Bereich der Läsionen und der NAWM bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose in frühen Stadien. In bereits vorhandenen Studien konnte gezeigt werden, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren wie beispielsweise das Rauchen, Hyperlipidämie oder Bluthochdruck negative Auswirkungen auf die Progression, den Behinderungsgrad und die Lebensqualität bereits haben. Im Rahmen dieser Studie wurde eine 107 Patientinnen und Patienten umfassende Kohorte, bestehend aus 67 CIS- und 40 CDMS Patientinnen und Patienten, mittels konventioneller und fortgeschrittener MRT untersucht.

Für die prozentuelle Läsionsverteilung (PVLL%) konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass jene Patientinnen und Patienten, die einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen, einen signifikant höheren Anteil ihrer Läsionen im periventrikulären Raum aufwiesen als jene ohne kardiovaskuläres Risiko (50,1% vs. 40,1%,  $p=0,013$ ). Eine mögliche Erklärung dafür könnte die Summierung aus entzündlicher Aktivität und mikroangiopathischen Veränderungen sein. Auch bei nicht an MS erkrankten Personen treten unter anderem im periventrikulären Hirngewebe sogenannte „white matter changes“ (WMC) (Leukoaraiosis) auf, deren Ursprung auf die Schädigung der kleinen Gefäße zurückgeführt wird (169)(170). Diese Läsionen grenzen im Unterschied zu MS-Plaques jedoch meist nicht direkt an den Ventrikel. Die „Small vessel disease“ beschreibt die Schädigung kleiner Gefäße durch den Untergang glatter Muskelzellen und Schäden in der Gefäßwand infolge verschiedener Risikofaktoren und genetischer Faktoren. In weiterer Folge kommt es zu chronisch, diffusen, subklinischen Ischämien und im Weiteren zu inkompletten Infarkten (Demyelinisierung, Oligodendrozytenverlust und axonale Schädigung) (171). Dazu passt auch der hier erbrachte Befund, dass vor allem rauchende MS Patientinnen und Patienten, verglichen mit den nichtrauchenden Studienpatientinnen und Studienpatienten, einen höheren Prozentsatz ihrer Läsionen im periventrikulären

Bereich aufweisen. Das Rauchen gilt als gut etablierter und bewiesener Risikofaktor für Gefäßschädigungen verschiedener Art(172,173).

Im Rahmen dieser Studie wurde außerdem das Läsionsvolumen in verschiedenen Komponenten (periventrikuläres Läsionsvolumen, nicht-periventrikuläres Läsionsvolumen und Gesamtläsionsvolumen) untersucht. Hinsichtlich der Volumina konnte kein Unterschied zwischen MS Patientinnen und Patienten, die einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen, und jenen, die keinen kardiovaskulären Risikofaktor trugen, gezeigt werden. Weder zum Zeitpunkt der Baseline Messung noch in der Änderung über die Zeit unterschieden sich die beiden Gruppen.

Im Gegensatz zu unserer Studie konnte Kappus N. et al. eine erhöhte Läsionslast bei MS-Patientinnen und Patienten mit einem oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren feststellen(174). Ein möglicher Grund für diese Diskrepanz könnte das jüngere Alter ( $\emptyset$  35,0 Jahre versus 47,3 Jahre) und die kürzere Erkrankungsdauer ( $\emptyset$  11,9 Monate versus 181,2 Monate) der hier untersuchten Patientinnen und Patienten sein. Wenig überraschend steigt auch bei MS-Patientinnen und Patienten mit zunehmendem Alter die Anzahl an vorliegenden kardiovaskulären Komorbiditäten. Je länger diese bestehen, desto größer sind vermutlich deren Auswirkungen und Folgeschäden auf den menschlichen Organismus.

Auswirkungen von kardiovaskulären Risikofaktoren auf die NAWM („Normal-appearing white matter“) konnten in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Allerdings zeigten die Messungen der NAWM und deren Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe bei MS-Patientinnen und Patienten generell deutlich niedrigere MTR Werte (0,3858 vs. 0,3975,  $p=0,000$ ), was Ausdruck der zusätzlichen mikrostrukturellen Schädigung sein dürfte. Durch dieses Ergebnis wird jedenfalls die Validität der hier gewählten Methoden und Messungen bestärkt. Wie zu erwarten, wiesen Studienpatientinnen und Studienpatienten mit klinisch definitiver MS außerdem niedrigere MTR Werte in der NAWM auf als jene, die zum Zeitpunkt der Baseline Messung die Diagnose eines CIS aufwiesen. ( $p=0,008$ ) Dieser Befund geht einher mit vorausgehenden Untersuchungen(175,176).

Der in unserer Studie fehlende Nachweis von Auswirkungen kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die NAWM liegt möglicherweise am jungen Alter der hier untersuchten Patientinnen und Patienten. In einer Studie mit älteren nicht an MS

erkrankten Patientinnen und Patienten, welche allerdings kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen, konnte ein höheres Maß an mikrostrukturellen Veränderungen nachgewiesen werden(111).

In den genannten Studien kam der Verdacht auf, dass die erhöhte Schädigung der weißen Substanz im ventrikelnahen Bereich, durch bisher unbekannte liquorgängige Faktoren getriggert werden könnte(110,176).

Weiters konnte mittels MTR Auswertung weder innerhalb der periventrikulären Läsionen, noch innerhalb der nicht periventrikulären Läsionen eine erhöhte mikrostrukturelle Schädigung bei MS Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärem Risiko nachgewiesen werden. Was jedoch mit statistischer Signifikanz gezeigt werden konnte ist, dass im periläsionellen Gewebe – sowohl periventrikulär als auch nicht periventrikulär – sehr wohl Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen bestehen. Wider unsere Erwartungen offenbarten jene Patientinnen und Patienten, die keinen kardiovaskulären Risikofaktor trugen, niedrigere MTR Werte in den äußeren periläsionellen Banden. Mit steigendem Abstand zur Läsion selbst nahm auch die Signifikanz der Unterschiede zu. Eine eindeutige Erklärung für diese paradoxen Ergebnisse kann nicht gegeben werden. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass bei diesen Patientinnen und Patienten in erster Linie „pure“ MS-Läsionen mit entsprechendem periläsionellem Milieu vorliegen (im Vergleich zu unspezifischen sog. „white matter changes“)(177). Als limitierender Faktor muss an dieser Stelle angegeben werden, dass möglicherweise Messeffekte eine gewisse Rolle gespielt haben könnten. Die Hypothese, dass beispielsweise pharmakologische Therapien einen gewissen neuroprotektiven Effekt aufweisen, könnte eine auch mögliche Erklärung sein. Statine, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Inhibitoren, die zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte weit verbreitet sind, werden beispielsweise seit einigen Jahren im Verdacht, über immunmodulatorische und antiinflammatorische Mechanismen auch in der Behandlung der MS wirksam zu sein(178). Der Nachweis eines positiven Effekts der Statine auf die MS konnte beim Menschen jedoch nicht erbracht werden und auch ein Cochrane Review kam zu dem Ergebnis, dass Statine keinen Einfluss auf die MS haben(179). Für die hier untersuchte Kohorte liegen keine ausreichenden Informationen über die Therapie der Patientinnen und Patienten vor, um eine belastbare Aussage diesbezüglich zu treffen. Auch würde diese Theorie bei

medikamentös nicht behandelbaren Risikofaktoren wie Rauchen oder Adipositas nicht standhalten.

Im Rahmen dieser Studie, für die 107 CIS- und MS-Patientinnen und Patienten untersucht wurden, konnte das Rauchen mit 40,2% als häufigster kardiovaskulärer Risikofaktor identifiziert werden. Inbegriffen sind alle Studienpatientinnen und Studienpatienten die jemals regelmäßig geraucht haben. Verglichen mit den Daten des „aktuellen Raucherstatus 2014“ der Statistik Austria(180) laut welchem 24,3% der österreichischen Bevölkerung täglich rauchen und 24,4% früher täglich geraucht haben (Ex-Raucherinnen und Ex-Raucher) ist festzustellen, dass die Prävalenz innerhalb der Studienkohorte etwas unter jener der nationalen Gesamtbevölkerung liegt. Bei Betrachtung der momentanen Studienlage fällt eine große Heterogenität und Spannweite was die Häufigkeiten einzelner Komorbiditäten und Risikofaktoren unter MS-Patientinnen und Patienten betrifft auf. Insgesamt liegen die für diese Arbeit erhobenen Daten tendenziell unter den Prävalenzen anderer Studien, was mit dem jungen Alter ( $\bar{x}$  35,0 Jahre) und der relativ kurzen Krankheitsdauer bei Baseline ( $\bar{x}$  11,9 Monate) der hier untersuchten Patientinnen und Patienten zu erklären ist. Arterielle Hypertonie konnte bei 8,4% der Patientinnen und Patienten erhoben werden, was verglichen mit einer kürzlich erschienenen Metaanalyse(118), die die Häufigkeiten kardiovaskulärer Risikofaktoren untersuchte, deutlich niedriger ist. In besagter Arbeit wurde eine durchschnittliche Rate von 18,7% beobachtet. Auffällig ist, dass unter den 107 untersuchten Patientinnen und Patienten kein einziger Diabetesfall, weder Typ I noch Typ II, nachgewiesen werden konnte. Auch hier ist die Studienlage völlig uneinheitlich. So berichten unterschiedliche Autoren von teils höheren, teils gleich hohen und teils niedrigeren Diabetesraten unter MS-Patientinnen und Patienten, verglichen mit anderen Populationen(118).

Es zeigte sich, dass das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren in unserer Studie in keinem Zusammenhang mit dem Schweregrad der MS, respektive dem Behinderungsgrad steht. Der durchschnittliche EDSS war in der Gruppe jener Patientinnen und Patienten die ein kardiovaskuläres Risiko aufwiesen um 0,5 höher, was aber auf Grund des niedrigen Levels (1,5 bei CV+ vs. 2,0 bei CV-) als gleichwertig gesehen werden darf. Der fehlende Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf den Schweregrad der Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt

kann in erster Linie durch das niedrige Alter und die damit verbundene kurze Krankheitsdauer erklärt werden.

Limitationen: Eine Limitation dieser Studie ist die retrospektive Erhebung der Risikofaktoren. Dadurch kann nicht mit letzter Gewissheit behauptet werden, dass sämtliche Risikofaktoren erfasst wurden. Allerdings muss gesagt werden, dass die hier untersuchten Patientinnen und Patienten von MS-Expertinnen und Experten strukturiert untersucht und regelmäßig nach dem Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren befragt wurden. Leider konnten dennoch das Gewicht und die Lipidwerte nicht bei allen untersuchten Patientinnen und Patienten erhoben werden. Ein prospektives Studiendesign und standardisierte Erhebungsmethoden sind für weitere Forschung auf diesem Gebiet empfehlenswert. Auch die von Marrie et al. formulierten Empfehlungen bezüglich Studiendesign und Studiendurchführung(117) sollen hier Erwähnung finden, um zukünftige Arbeiten noch treffsicherer zu gestalten.

Schlussfolgerung: In dieser Studie mit MS-Patientinnen und Patienten in einem frühen Krankheitsstadium konnte ein signifikanter Unterschied in der Läsionsverteilung nachgewiesen werden. Jene Patientinnen und Patienten, die zusätzlich einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen, hatten einen höheren Anteil ihrer Läsionen im periventrikulären Gewebe. Dies ist möglicherweise auf die Summierung aus entzündlicher Aktivität, mikroangiopathischen Veränderungen und anderen, bisher unbekanntem, pathologischen Prozessen zurückzuführen. Das Rauchen konnte hier als potenteste Einflussgröße identifiziert werden. Hinsichtlich der Gesamtläsionslast unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. Im vermeintlich gesunden weißen Hirngewebe (NAWM) konnte im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden, dass MS-Patientinnen und Patienten schon in der läsionsfreien weißen Hirnsubstanz niedrigere MTR-Werte aufweisen, was für eine mikrostrukturelle Veränderung spricht. Am stärksten war dieser Effekt bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenerem Krankheitsstadium nachweisbar. Mikrostrukturell wiesen Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärem Risiko keine größere Schädigung innerhalb der Läsionen auf. Sehr wohl jedoch wurde der Nachweis erbracht, dass im periläsionellen Hirngewebe ein Unterschied zu Ungunsten der untersuchten Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläres Risiko besteht. Je läsionsferner, desto signifikanter wurde der Unterschied. Diese

paradoxen Ergebnisse könnten ein Hinweis auf verschiedene Krankheitsmechanismen sein. Als stärkste Einflussgröße hierfür konnte die Dyslipidämie identifiziert werden. Dieser Befund ist jedoch mit Vorsicht zu genießen, da dieser anfällig auf etwaige Mess- und Berechnungsdiskrepanzen ist.

Ausblick: Auch, wenn in der hier vorliegenden Studie kein Effekt kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Läsionslast sowie mikrostrukturelle Veränderung nachgewiesen werden konnte, bedarf es weiterer Studien vor allem unter Einschluss von MS-Patientinnen und Patienten mit längerer Krankheitsdauer und höherem Alter, um den Langzeiteffekt kardiovaskulärer Risikofaktoren zu evaluieren.

Aufgrund bereits erfolgter Nachweise von Auswirkungen kardiovaskulärer Risikofaktoren auf unterschiedliche Erkrankungsparameter wie Lebensqualität, Krankheitsprogression, Atrophie oder Behinderungsgrad sollten kardiovaskuläre Risikofaktoren im Rahmen klinischer Untersuchungen regelmäßig erfragt, dokumentiert und folglich Patientinnen und Patienten adäquat therapiert werden.

## 7. Literaturverzeichnis

---

1. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The Immunogenetics of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *J Autoimmun.* 2015 Nov;64:13–25.
2. Baumhackl U. Prävalenz der multiplen Sklerose 2010. *Neurologisch.* 2011;(2).
3. Mattle H, Mumenthaler M. *Kurzlehrbuch Neurologie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; (2015).
4. Jennum P, Wanscher B, Frederiksen J, Kjellberg J. The socioeconomic consequences of multiple sclerosis: A controlled national study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012 Jan;22(1):36–43.
5. Kroner-Milsch A, Kleinschnitz C, Stadelmann-Nessler C, Raab P, Stangel M, Trebst C, et al. Multiple Sklerose und andere autoimmune ZNS-Erkrankungen. In: *Autoimmunerkrankungen in der Neurologie [Internet].* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [cited 2018 Apr 19]. p. 1–114. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-20477-7\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-20477-7_1)
6. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, Abdelrahman N, Stosic M, Dwyer M, et al. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology.* 2009 Aug 18;73(7):504–10.
7. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Horakova D, Havrdova E, Qu J, Shyh G, et al. Lipid profiles are associated with lesion formation over 24 months in interferon- $\beta$  treated patients following the first demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Nov;84(11):1186–91.
8. Pichler A, Khalil M, Langkammer C, Pinter D, Ropele S, Fuchs S, et al. The impact of vascular risk factors on brain volume and lesion load in patients with early multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2017 Oct 13;135245851773614.
9. Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010 Aug 1;9(8):820–8.
10. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014 Sep 9;83(11):1022–4.
11. Rothwell PM, Charlton D. High incidence and prevalence of multiple sclerosis in south east Scotland: evidence of a genetic predisposition. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry.* 1998 Jun 1;64(6):730.
12. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al.

- Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.* 2013 Sep 26;13:128.
13. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet.* 2008;372(9648):1502–17.
  14. Stangel M, Mäurer M. *Autoimmunerkrankungen in der Neurologie.* Berlin Heidelberg New York: Springer; 2012.
  15. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, The Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci.* 2003 Oct 28;100(22):12877–82.
  16. Dyment DA, Ebers GC, Dessa Sadovnick A. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2004;3(2):104–10.
  17. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. A High-Density Screen for Linkage in Multiple Sclerosis. *Am J Hum Genet.* 2005 Sep;77(3):454–67.
  18. Hauser SL, Oksenberg JR. The Neurobiology of Multiple Sclerosis: Genes, Inflammation, and Neurodegeneration. *Neuron.* 52(1):61–76.
  19. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, Saarela J, Dyment DA, Tiislar M, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2005 Oct;37(10):1108–12.
  20. Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet.* 2008 Jul;9(7):516–26.
  21. Giovannoni G, Ebers G. Multiple sclerosis: the environment and causation: *Curr Opin Neurol.* 2007 Jun;20(3):261–8.
  22. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med.* 2007 Nov 26;204(12):2899–912.
  23. Lassmann H, Niedobitek G, Aloisi F, Middelorp JM, the NeuroproMiSe EBV Working Group. Epstein–Barr virus in the multiple sclerosis brain: a controversial issue—report on a focused workshop held in the Centre for Brain Research of the Medical University of Vienna, Austria. *Brain.* 2011 Sep;134(9):2772–86.
  24. Burnard S, Lechner-Scott J, Scott RJ. EBV and MS: Major cause, minor contribution or red-herring? *Mult Scler Relat Disord.* 16:24–30.
  25. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental

- risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015 Mar 1;14(3):263–73.
26. Habek M, Hojsak I, Brinar VV. Nutrition in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Sep 1;112(7):616–20.
  27. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis. Jacobson S, editor. *PLoS ONE*. 2011 Jan 13;6(1):e16149.
  28. Fitzgerald KC, Munger KL, Köchert K, Arnason BGW, Comi G, Cook S, et al. Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurol*. 2015 Dec 1;72(12):1458.
  29. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci*. 2011 Mar 15;108(Supplement\_1):4615–22.
  30. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johnner C, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*. 2011 Oct 26;479(7374):538–41.
  31. Kwon H-K, Kim G-C, Kim Y, Hwang W, Jash A, Sahoo A, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by probiotic mixture is mediated by a shift in T helper cell immune response. *Clin Immunol*. 2013 Mar;146(3):217–27.
  32. Glenn JD, Mowry EM. Emerging Concepts on the Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *J Interferon Cytokine Res*. 2016 Jun;36(6):347–57.
  33. Jhangi S, Gandhi R, Glanz B, Cook S, Nejad P, Ward D, et al. Increased Archaea Species and Changes with Therapy in Gut Microbiome of Multiple Sclerosis Subjects (S24.001). *Neurology [Internet]*. 2014 Apr 8;82(10 Supplement). Available from: [http://www.neurology.org/content/82/10\\_Supplement/S24.001.abstract](http://www.neurology.org/content/82/10_Supplement/S24.001.abstract)
  34. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, Kuczynski J, DeSantis TZ, Warrington J, et al. Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: Possible Influence of Immunomodulators. *J Investig Med*. 2015 Jun;63(5):729–34.
  35. Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T, et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a

- Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. Wilson BA, editor. PLOS ONE. 2015 Sep 14;10(9):e0137429.
36. Hacke W, Poeck K, Wick W, Schwab S, Ringel P, Bendszus M, et al., editors. *Neurologie*. 14., überarbeitete Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2016. 1038 p. (Springer-Lehrbuch).
  37. Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2012 Dec;11(12):1082–92.
  38. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Sep 1;66(9):1144–50.
  39. Calabrese M, Rocca MA, Atzori M, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, et al. Cortical lesions in primary progressive multiple sclerosis: A 2-year longitudinal MR study. *Neurology*. 2009 Apr 14;72(15):1330–6.
  40. Vollmer T, Signorovitch J, Huynh L, Galebach P, Kelley C, DiBernardo A, et al. The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: A systematic literature review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2015 Oct 15;357(1):8–18.
  41. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010 Jul 1;133(7):1900–13.
  42. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):707–17.
  43. Racke MK. Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE). In: Crawley JN, Gerfen CR, Rogawski MA, Sibley DR, Skolnick P, Wray S, editors. *Current Protocols in Neuroscience* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2001 [cited 2018 Apr 19]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/0471142301.ns0907s14>
  44. Breij ECW, Brink BP, Veerhuis R, van den Berg C, Vloet R, Yan R, et al. Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2008 Jan;63(1):16–25.
  45. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou M-E, de Courten M, Matsoukas J, et al. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain*

- Sci. 2017 Jul 7;7(7):78.
46. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung H-P. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006 Apr;2(4):201–11.
  47. O'Connor KC, Bar-Or A, Hafler DA. The neuroimmunology of multiple sclerosis: possible roles of T and B lymphocytes in immunopathogenesis. *J Clin Immunol*. 2001 Mar;21(2):81–92.
  48. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol*. 2008 Jan;172(1):146–55.
  49. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015 Sep;5(9):n/a-n/a.
  50. Salou M, Nicol B, Garcia A, Laplaud D-A. Involvement of CD8+ T Cells in Multiple Sclerosis. *Front Immunol* [Internet]. 2015 Nov 26 [cited 2017 Sep 2];6. Available from:  
<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00604/abstract>
  51. Blauth K, Owens GP, Bennett JL. The Ins and Outs of B Cells in Multiple Sclerosis. *Front Immunol* [Internet]. 2015 Nov 5 [cited 2017 Sep 2];6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00565/abstract>
  52. Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S, Lepore V, et al. Geographical Variations in Sex Ratio Trends over Time in Multiple Sclerosis. Paul F, editor. *PLoS ONE*. 2012;7(10):e48078.
  53. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. *Neurologie*. 7th ed. Stuttgart: Thieme; 2013. (Duale Reihe).
  54. Compston A, editor. *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2005. 982 p.
  55. Mattle H, Mumenthaler M, Schroth G. *Neurologie*. 13., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. 754 p.
  56. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983 Mar 1;13(3):227–31.
  57. Gold R, et al. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S2e-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Januar 2012 [21.08.2015: Gültigkeit der

- Leitlinie nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 29.09.2017] [Internet]. [cited 2017 Feb 23]. Available from: [http://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2012/pdf/030-050I\\_S2e\\_Multiple\\_Sklerose\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2014-08\\_verlaengert.pdf](http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf)
58. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302.
  59. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162–73.
  60. Gheraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F, De Stefano N, Enzinger C, Filippi M, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nat Rev Neurol*. 2018 Mar 9;14(4):199–213.
  61. Lublin FD, Reingold SC, National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis\*. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*. 1996 Apr 1;46(4):907–11.
  62. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278–86.
  63. Swanton JK. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Mar 20;77(7):830–3.
  64. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2014 Dec;21(12):2065–71.
  65. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012 Feb 1;11(2):157–69.
  66. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010 Jul;133(7):1914–29.
  67. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain J Neurol*. 1989 Feb;112 ( Pt 1):133–46.
  68. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and Progression of

- Disability in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1430–8.
69. Cree BAC. Genetics of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Jan 1;122:211–30.
  70. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Oct;84(10):1100–6.
  71. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 1999 Apr;122 ( Pt 4):625–39.
  72. Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M, Barkhof F, Brochet B, Dousset V, et al. Primary and transitional progressive MS: A clinical and MRI cross-sectional study. *Neurology*. 1999 Mar 1;52(4):839–839.
  73. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009 Mar 3;72(9):800–5.
  74. De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, Pia Amato M, Kappos L, Palace J, et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult Scler J*. 2018 Feb;24(2):214–21.
  75. Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, Keegan MB, Azevedo CJ, Inglese M, et al. Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving From Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):288–94.
  76. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler J*. 1999 Aug;5(4):283–6.
  77. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol [Internet]*. 2002;15(3). Available from: [http://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2002/06000/The\\_clinico\\_radiological\\_paradox\\_in\\_multiple.3.aspx](http://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2002/06000/The_clinico_radiological_paradox_in_multiple.3.aspx)
  78. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov 1;33(11):1444–1444.
  79. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol [Internet]*. 2014 Dec [cited 2018

- Apr 20];14(1). Available from:  
<http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-14-58>
80. Cortese I, Chaudhry V, So Y, Cantor F, Cornblath D, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011 Jan 18;76(3):294–300.
  81. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines, Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002 Jan 22;58(2):169–78.
  82. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular Interferon Beta-1A Therapy Initiated during a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):898–904.
  83. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung H-P, Miller DH, et al. 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(9585):389–97.
  84. Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2017 Aug 9]. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011076.pub2>
  85. He D, Xu Z, Dong S, Zhang H, Zhou H, Wang L, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2017 Aug 9]. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009882.pub2>
  86. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899–910.
  87. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al.

- Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):402–15.
88. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):387–401.
  89. Kalincik T, Brown JW, Robertson N, Willis M, Scolding N, Rice CM, et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2017 Apr;16(4):271–81.
  90. Holmøy T, Torkildsen Ø, Myhr K-M. An update on cladribine for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Oct 13;18(15):1627–35.
  91. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416–26.
  92. Comi G, Cook SD, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol*. 2013 Apr;260(4):1136–46.
  93. Mantia LL, Vacchi L, Rovaris M, Di Pietrantonj C, Ebers G, Fredrikson S, et al. Interferon for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Apr 1;84(4):420–6.
  94. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2017 Aug 11]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002127.pub3>
  95. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209–20.
  96. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Ocrevus [Internet]. 2018 [cited 2018 Feb 4]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004043/WC500241126.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004043/WC500241126.pdf)
  97. Ben-Zacharia AB. Therapeutics for Multiple Sclerosis Symptoms. *Mt Sinai J*

- Med J Transl Pers Med. 2011 Mar;78(2):176–91.
98. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 15(3):292–303.
  99. Pretorius P., Quaghebeur G. The Role of MRI in the Diagnosis of MS. *Clin Radiol.* 2003 Jun;58(6):434–48.
  100. Tillema J-M, Pirko I. Neuroradiological evaluation of demyelinating disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013 Jul;6(4):249–68.
  101. Sicotte NL. Neuroimaging in Multiple Sclerosis: Neurotherapeutic Implications. *Neurotherapeutics.* 2011 Jan;8(1):54–62.
  102. Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, van Oosten BW, Polman CH, Hommes OR, et al. Accumulation of hypointense lesions (“black holes”) on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 1996 Dec;47(6):1469–76.
  103. Horsfield MA. Magnetization Transfer Imaging in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging.* 2005 Oct;15:58S-67S.
  104. Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magn Reson Med.* 1989 Apr;10(1):135–44.
  105. Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer imaging: practical aspects and clinical applications. *Radiology.* 1994 Sep;192(3):593–9.
  106. Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, Miller DH. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. *Ann Neurol.* 2004 Sep;56(3):407–15.
  107. van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, Ravid R, et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol.* 1999 Nov;46(5):747–54.
  108. Fernando KTM. Magnetization transfer histograms in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain.* 2005 Dec 1;128(12):2911–25.
  109. Crespy L, Zaaraoui W, Lemaire M, Rico A, Faivre A, Reuter F, et al. Prevalence of Grey Matter Pathology in Early Multiple Sclerosis Assessed by Magnetization Transfer Ratio Imaging. Yang S, editor. *PLoS ONE.* 2011 Sep 15;6(9):e24969.

110. Liu Z, Pardini M, Yaldizli Ö, Sethi V, Muhlert N, Wheeler-Kingshott CAM, et al. Magnetization transfer ratio measures in normal-appearing white matter show periventricular gradient abnormalities in multiple sclerosis. *Brain*. 2015 May;138(5):1239–46.
111. Ropele S, Enzinger C, Sollinger M, Langkammer C, Wallner-Blazek M, Schmidt R, et al. The Impact of Sex and Vascular Risk Factors on Brain Tissue Changes with Aging: Magnetization Transfer Imaging Results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Am J Neuroradiol*. 2010 Aug 1;31(7):1297–301.
112. Turpin KVL, Carroll LJ, Cassidy JD, Hader WJ. Deterioration in the health-related quality of life of persons with multiple sclerosis: the possible warning signs. *Mult Scler J*. 2007 Sep;13(8):1038–45.
113. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Mar 30;74(13):1041–7.
114. Marrie R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. High frequency of adverse health behaviors in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2009 Jan;15(1):105–13.
115. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology*. 2009 Jan 13;72(2):117–24.
116. Feinstein AR. THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF COMORBIDITY IN CHRONIC DISEASE. *J Chronic Dis*. 1970 Dec;23(7):455–68.
117. Marrie RA, Miller A, Sormani MP, Thompson A, Waubant E, Trojano M, et al. The challenge of comorbidity in clinical trials for multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 Apr 12;86(15):1437–45.
118. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. *Mult Scler J*. 2015 Mar;21(3):263–81.
119. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. [Internet]. Genf: World Health Organization; 2017 [cited 2018 Apr 20]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2->

- eng.pdf;jsessionid=6BF57876A3C1A610E8507DB3B158C493?sequence=1
120. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler J*. 2015 Mar;21(3):305–17.
  121. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler J*. 2011 Nov;17(11):1276–81.
  122. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann KA, Rudick RA. Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1997 May;54(5):531–3.
  123. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T. Cumulative impact of comorbidity on quality of life in MS: Comorbidity and quality of life in MS. *Acta Neurol Scand*. 2012 Mar;125(3):180–6.
  124. Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, McDonald C, Calabresi PA, Ahmed MA, et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry*. 2017 Jul 13;88(8):697.
  125. Tettey P, Simpson S, Taylor BV, van der Mei IAF. Vascular comorbidities in the onset and progression of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014 Dec 15;347(1):23–33.
  126. Manouchehrinia A, Tench CR, Maxted J, Bibani RH, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain*. 2013 Jul;136(7):2298–304.
  127. Hedstrom AK, Baarnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Sep 1;73(9):696–701.
  128. Carlens C, Hergens M-P, Grunewald J, Ekbohm A, Eklund A, Höglund CO, et al. Smoking, Use of Moist Snuff, and Risk of Chronic Inflammatory Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jun;181(11):1217–22.
  129. Motz GT, Eppert BL, Wortham BW, Amos-Kroohs RM, Flury JL, Wesselkamper SC, et al. Chronic Cigarette Smoke Exposure Primes NK Cell Activation in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Immunol*. 2010 Apr 15;184(8):4460–9.
  130. Fusby JS, Kassmeier MD, Palmer VL, Perry GA, Anderson DK, Hackfort BT, et al. Cigarette smoke-induced effects on bone marrow B-cell subsets and CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> T-cell ratios are reversed by smoking cessation: Influence of

- bone mass on immune cell response to and recovery from smoke exposure. *Inhal Toxicol*. 2010 Aug;22(9):785–96.
131. Green RM, Gally F, Keeney JG, Alper S, Gao B, Han M, et al. Impact of Cigarette Smoke Exposure on Innate Immunity: A *Caenorhabditis elegans* Model. Feghali-Bostwick C, editor. *PLoS ONE*. 2009 Aug 31;4(8):e6860.
  132. George J, Levy Y, Shoenfeld Y. Smoking and immunity: an additional player in the mosaic of autoimmunity. *Scand J Immunol*. 1997 Jan;45(1):1–6.
  133. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Tennakoon A, Yu N. Comorbidity increases the risk of hospitalizations in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Jan 27;84(4):350–8.
  134. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Blanchard J, Tennakoon A, et al. Dramatically changing rates and reasons for hospitalization in multiple sclerosis. *Neurology*. 2014 Sep 2;83(10):929–37.
  135. Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2004 Apr 1;127(4):844–50.
  136. Hirst C, Swingle R, Compston DAS, Ben-Shlomo Y, Robertson NP. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a prospective population-based study. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry*. 2008 Aug 15;79(9):1016.
  137. Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry*. 2011 Dec 13;83(1):61.
  138. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013 Jul 9;81(2):184–92.
  139. Capkun G, Dahlke F, Lahoz R, Nordstrom B, Tilson HH, Cutter G, et al. Mortality and comorbidities in patients with multiple sclerosis compared with a population without multiple sclerosis: An observational study using the US Department of Defense administrative claims database. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Nov;4(6):546–54.
  140. Phadke JG. Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry*. 1987 May 1;50(5):523.
  141. Grytten Torkildsen N, Lie S, Aarseth J, Nyland H, Myhr K. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western

- Norway. *Mult Scler J*. 2008 Jul 16;14(9):1191–8.
142. Smestad C, Sandvik L, Celius E. Excess mortality and cause of death in a cohort of Norwegian multiple sclerosis patients. *Mult Scler J*. 2009 Oct 7;15(11):1263–70.
  143. Sumelahti M-L, Tienari P, Wikström J, Salminen T, Hakama M. Survival of multiple sclerosis in Finland between 1964 and 1993. *Mult Scler*. 2002 Aug 1;8(4):350–5.
  144. Hader WJ. Disability and survival of multiple sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2010 Jan;37(1):28–35.
  145. Ekestern E, Lebhart G. Mortality from multiple sclerosis in Austria 1970–2001: dynamics, trends, and prospects. *Eur J Neurol*. 2004 Aug 1;11(8):511–20.
  146. Ragonese P, Aridon P, Mazzola MA, Callari G, Palmeri B, Famoso G, et al. Multiple sclerosis survival: a population-based study in Sicily: Population-based MS survival. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):391–7.
  147. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry*. 2016 Feb 14;87(3):324.
  148. Lalmohamed A, Bazelier MT, Van Staa TP, Uitdehaag BMJ, Leufkens HGM, De Boer A, et al. Causes of death in patients with multiple sclerosis and matched referent subjects: a population-based cohort study: Causes of death in patients with MS. *Eur J Neurol*. 2012 Jul;19(7):1007–14.
  149. Cutter GR, Zimmerman J, Salter AR, Knappertz V, Suarez G, Waterbor J, et al. Causes of death among persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Sep 1;4(5):484–90.
  150. Sandi D, Zsiros V, Füvesi J, Kincses ZT, Fricska-Nagy Z, Lencsés G, et al. Mortality in Hungarian patients with multiple sclerosis between 1993 and 2013. *J Neurol Sci*. 2016 Aug 15;367(Supplement C):329–32.
  151. Redelings MD, McCoy L, Sorvillo F. Multiple Sclerosis Mortality and Patterns of Comorbidity in the United States from 1990 to 2001. *Neuroepidemiology*. 2006;26(2):102–7.
  152. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1991 Aug;41(8):1193–6.
  153. Fredrikson S, Cheng Q, Jiang G-X, Wasserman D. Elevated suicide risk among patients with multiple sclerosis in Sweden. *Neuroepidemiology*. 2003

- Apr;22(2):146–52.
154. Kahana E, Leibowitz U, Alter M. Cerebral multiple sclerosis. *Neurology*. 1971 Dec;21(12):1179–85.
  155. Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N, Brønnum-Hansen H, Hyllested K, Jensen K, et al. Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Jul;55(7):542–5.
  156. Brønnum-Hansen H. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Oct 1;76(10):1457–9.
  157. Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2002 Sep 10;59(5):674–8.
  158. Karmon Y, Ramanathan M, Minagar A, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Arterial, venous and other vascular risk factors in multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2012 Oct;34(8):754–60.
  159. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Blanchard J, Leung S, et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Jul 21;85(3):240–7.
  160. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2014 Feb;23(1):3–16.
  161. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011 May 24;123(20):2292–333.
  162. Rosenson RS. Patient education: High cholesterol and lipids (hyperlipidemia) (Beyond the Basics) [Internet]. UpToDate. 2016. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/high-cholesterol-and-lipids-hyperlipidemia-beyond-the-basics>
  163. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA J Am Med Assoc*. 2001 May 16;285(19):2486–97.
  164. World Health Organization: Obesity [Internet]. WHO. 2017 [cited 2017 Sep

- 26]. Available from: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>
165. Enzinger C, Ropele S, Smith S, Strasser-Fuchs S, Poltrum B, Schmidt H, et al. Accelerated evolution of brain atrophy and “black holes” in MS patients with APOE-epsilon 4. *Ann Neurol*. 2004 Apr;55(4):563–9.
166. Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Schmidt H, Enzinger C, Ropele S, Lechner A, et al. Apolipoprotein E genotype related differences in brain lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Jul;69(1):25–8.
167. Jehna M, Pirpamer L, Khalil M, Fuchs S, Ropele S, Langkammer C, et al. Periventricular lesions correlate with cortical thinning in multiple sclerosis: Cortical Thinning and Periventricular Lesions in MS. *Ann Neurol*. 2015 Oct;78(4):530–9.
168. Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage*. 2012 Aug;62(2):774–81.
169. LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And Disability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2011;32(6):577–88.
170. Raz N, Yang Y, Dahle CL, Land S. Volume of white matter hyperintensities in healthy adults: Contribution of age, vascular risk factors, and inflammation-related genetic variants. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2012 Mar;1822(3):361–9.
171. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689–701.
172. Lu L, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease. *Heart Br Card Soc*. 2014 Mar;100(5):414–23.
173. Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med Lond Engl*. 1998;3(1):21–8.
174. Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J, Kennedy C, Melia R, Carl E, et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry* [Internet]. 2015 Feb 26; Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/early/2015/02/26/jnnp-2014-310051.abstract>
175. Brown JW, Pardini M, Brownlee WJ, Fernando K, Samson RS, Prados Carrasco F, et al. An abnormal periventricular magnetization transfer ratio

- gradient occurs early in multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* 2017;140(2):387–98.
176. Filippi M, Campi A, Dousset V, Baratti C, Martinelli V, Canal N, et al. A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology.* 1995 Mar;45(3 Pt 1):478–82.
177. Fazekas F, Ropele S, Enzinger C, Seifert T, Strasser-Fuchs S. Quantitative magnetization transfer imaging of pre-lesional white-matter changes in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2002 Dec;8(6):479–84.
178. Ciurleo R, Bramanti P, Marino S. Role of statins in the treatment of multiple sclerosis. *Pharmacol Res.* 2014 Sep;87:133–43.
179. Wang J, Xiao Y, Luo M, Luo H. Statins for multiple sclerosis. *Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2011 Dec 7 [cited 2018 Feb 25]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008386.pub3>
180. Statistik Austria. Aktueller Raucherstatus 2014 [Internet]. [cited 2017 Feb 25]. Available from: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/105592.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/105592.html)