

**Diplomarbeit**

**Der prädiktive Wert der konventionellen  
Magnetresonanztomographie in Bezug auf den  
Langzeitverlauf der Multiplen Sklerose**

eingereicht von  
**Alexander Pichler**  
Mat.Nr.: 0311736

Zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**  
an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Universitätsklinik für Neurologie**

Abteilung für Allgemeine Neurologie

unter der Anleitung der Betreuer

**Priv.-Doz. Dr. med. Christian Enzinger**

**Univ. Prof. Dr. med. Franz Fazekas**

## **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, 21.12.2009*

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich meinen beiden Betreuern, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christian Enzinger und Herrn Univ. Prof. Dr. med. Franz Fazekas, großen Dank für die Möglichkeit meine Diplomarbeit auf der Neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Graz zu verfassen, aussprechen. Bei Hr. Priv.-Doz. Dr. med. Christian Enzinger möchte ich mich besonders für die tolle und vor allem rasche Unterstützung und Hilfestellung bei etwaigen Fragen und Problemen bedanken.

Weiters bin ich dem gesamten Team der Multiplen Sklerose Ambulanz für die Unterstützung bei der Erhebung der Patientendaten trotz des täglichen Routinebetriebs sehr dankbar.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Freundin Fr. MMag. Martina Melcher für die große Geduld und mentale Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Nicht zuletzt bin ich meiner Familie zu großem Dank verpflichtet, da ohne ihre jahrelange Unterstützung mein Traum von einem Medizinstudium wohl nicht in Erfüllung gegangen wäre.

**Hintergrund:** Der Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose (MS) kann bis dato nicht befriedigend vorausgesagt werden. Studien, die potentiell prädiktive MRT-Parameter bei Patienten mit definitiver MS-Diagnose und einigen Jahren Erkrankungsdauer untersuchten, sind bisher selten.

**Zielstellung:** Hauptziel dieser Studie war es zu testen, inwiefern konventionelle MRT-Parameter den Schweregrad der Behinderung, gemessen anhand des Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS), bei PatientInnen mit definitiver MS (lt. Poser Kriterien) und initial schubförmiger Verlaufsform voraussagen können.

**Methoden:** Die 84 PatientInnen umfassende Kohorte, unterlag folgenden Einschlusskriterien: schubförmiger Verlauf (RR) zu Studienbeginn; min. 3 klinischen Untersuchungen (mittleres Intervall zwischen 1. und 3. Untersuchung: 10,8 Jahre); 2 getrennte MRT-Scans (mittleres Intervall: 2,5 Jahre). 93% der PatientInnen erhielten zu Studienbeginn eine immunmodulierende Therapie (DMT). Die MRT-Parameter enthielten sowohl Läsionsvolumina (T2/T1-LV; „black hole ratio“ = BHR), als auch Messungen der Hirnatrophieänderung (BVC). Ein möglicher Zusammenhang zwischen MSSS (abhängige Variable) und den MRT-Parametern (unabhängige Variablen) wurde mittels Regressionsanalyse untersucht. Zudem wurde der prädiktive Wert der MRT-Parameter in Bezug auf die Konversion von schubförmig zu sekundär progredienter (SP) Verlaufsform analysiert.

**Resultate:** Der MSSS, berechnet aus dem EDSS zur letzten Kontrolluntersuchung, betrug 3,13 (0,05 – 9,80). Das T2-LV stieg von 10,5 (0,3-57,1) auf 11,6 cm<sup>3</sup> (0,2 - 55,1). Das T1-LV stieg von 0,9 cm<sup>3</sup> (0 – 13,6) auf 1,1 cm<sup>3</sup> (0-9,6). Die BHR stieg von 5,7% (0 - 33,3) auf 8,0% (0 - 55,6). Die jährliche Abnahme der BVC betrug 0,3% (-1,8 - 0,5).

In der univariante Regressionsanalyse zeigte nur die BVC einen signifikanten Einfluss auf den MSSS ( $p = 0,02$ ). In der multiplen Regressionsanalyse verblieb einzig die BVC im Modell und konnte 6,3% der Varianz des MSSS erklären. Die BHR zur 1. MRT konnte als signifikanter prädiktiver Parameter identifiziert werden, der 14,6% der Varianz der Konversion erklärte.

**Interpretation:** Der Zusammenhang zwischen MSSS und den MRT-Parametern zeigte sich im Vergleich zu anderen Studien weniger stark. Wir interpretieren diese Ergebnisse dahingehend, dass der prädiktive Wert der konventionellen MRT bei therapierten PatientInnen mit eher geringer klinischer Progredienz schwächer ist, als bei PatientInnen ohne DMT. Die BHR als Marker für fokale Matrixdestruktion passt gut zu der Vorstellung des progressiveren Erkrankungsverlaufs bei SP-Patienten.

**Background:** The long-term outcome of patients with Multiple Sclerosis, is only partially predictable. Studies, which analyzed the potential predictive value of the MRI in clinical definite Multiple Sclerosis (CDMS) patients with a few years of disease duration, are relatively sparse.

**Objective:** The main goal of this study was to test the predictive value of several brain MRI parameters in CDMS patients (according to the Poser criteria) with a primary relapsing remitting (RR) course for overall disease severity as measured by the Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS).

**Methods:** The cohort consisted of 84 patients, all with CDMS, an initial relapse remitting disease course, 2 separate brain MRI scans (mean interval between 1<sup>th</sup> and 2<sup>th</sup> MRI was 2,5 years) and at least 3 clinical examinations (mean interval between baseline and second follow-up was 10,8 years). At the baseline, 93% of these patients received a disease modifying therapy (DMT). The MRI parameters included lesion loads (T1-/T2-LL; “black hole ratio”, BHR) as well as brain atrophy markers (measured as brain volume change, BVC). To assess potential correlations between the MSSS (dependent variable) and MRI parameters (independent variables) a multiple regression analysis was performed.

Additionally we tested the potential predictive power of the MRI parameters regarding the conversion from RR-MS to secondary progressive MS (SP-MS), which occurred in 22 patients within the observation period.

**Results:** The mean MSSS, calculated from the EDSS at the last follow-up, was 3,13 (0,05 – 9,80). The T2-LL increased from 10,5 (0,3-57,1) to 11,6 cm<sup>3</sup> (0,2 - 55,1); the T1-LL from 0,9 cm<sup>3</sup> (0 – 13,6) to 1,1 cm<sup>3</sup> (0-9,6) and the BHR from 5,7% (0 - 33,3) to 8,0% (0 - 55,6). The mean annual decrease of the BVC was 0,3% (-1,8 - 0,5).

In the univariate analysis only the BVC was associated with the MSSS. ( $p = 0,02$ ) Within the multiple regression analysis the BVC was the only MRI parameter, which remained in the model. It explained 6.3% of the variance in MSSS. The BHR at the 1<sup>th</sup> MRI could explain 14,6% of the variance of the conversion from RR-MS to SP-MS.

**Conclusion:** The correlation between the conventional MRI parameters and overall disability was not as strong as in other studies. However, we believe that the value of the conventional MRI is less predictive in patients with a high initial rate of DMT.

The increased BHR as a marker for local matrix destruction is compatible with the concept of a pronounced chronic deterioration of the CNS of SP-patients.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	I
Danksagung.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1. Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie.....	2
1.2 Ätiologie.....	3
1.3 Histopathologie.....	5
1.4 Charakteristika der Multiplen Sklerose.....	6
1.4.1 Symptomatik.....	6
1.4.2 Beurteilung der neurologischen Symptomatik.....	7
1.4.3 Verlaufsformen.....	10
1.5 Diagnostik der Multiplen Sklerose.....	13
1.5.1 Die konventionelle Magnetresonanztomographie in der MS-Diagnostik.....	14
1.5.2 Kriterien für die MS-Diagnostik in der MRT.....	18
1.5.3 Die Schwächen der konventionellen MRT.....	22
1.5.4 Differentialdiagnosen der Multiplen Sklerose im MRT.....	22
1.6 Der prognostische Wert der MRT.....	23
1.7 Ableitung der Fragestellung.....	26
2. Methoden.....	27
2.1. Patienten.....	27
2.2. Die Magnetresonanztomographie.....	31
2.3. Statistische Analyse.....	31
3. Ergebnisse.....	34
3.1. MRT-Parameter.....	34
3.2. Regressionsanalyse.....	37

3.3. Klinische Merkmale .....	39
4. Diskussion .....	42
5. Zusammenfassung.....	52
6. Literaturverzeichnis.....	53
7. Curriculum vitae.....	61

Anmerkung: Im Hinblick auf eine bessere Lesbarkeit des Textes wurde auf die durchgehende Anführung der weiblichen Formen und Endungen verzichtet. Es findet die gebräuchliche maskuline Bezeichnung Anwendung. Sinngemäß werden in einem solchen Fall jedoch stets beide Geschlechter erfasst.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Histopathologische Muster in MS-Plaques modifiziert nach Lucchinetti et al., 2000.....	5
Abbildung 2. Schubförmiger Verlauf.....	11
Abbildung 3. Schubförmiger Verlauf.....	11
Abbildung 4. Sekundär progredienter Verlauf.....	11
Abbildung 5. Primär progredienter Verlauf.....	11
Abbildung 6. T2/PD-gewichtete MRT-Aufnahme.....	16
Abbildung 7. T1-gewichtete MRT-Aufnahme.....	17
Abbildung 8. Arbeitsschritte zur Erstellung der Studie .....	28
Abbildung 9. Verhältnis der Läsionsvolumina zwischen den Gruppen (RR und SP) .....	37
Abbildung 10. Verhalten des MSSS in Bezug auf den Krankheitsverlauf (RR bzw. SP) .....	40

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1. Vergleich der Symptomatik bei Erkrankungsbeginn .....	7
Tabelle 2. Verteilung der Symptomatik in Abhängigkeit von der klinischen Verlaufsform ....	7
Tabelle 3. Expanded disability status scale (EDSS) nach Kurtzke .....	9
Tabelle 4. Häufigkeiten der MS-Verlaufstypen in frühen Stadien.....	12
Tabelle 5. Kriterien der räumlichen Disseminierung nach Barkhof und Tintoré.....	19
Tabelle 6. Kriterien der zeitlichen Disseminierung .....	19
Tabelle 7. Revision der Kriterien für die zeitliche Disseminierung.....	19
Tabelle 8. Revision der McDonald Kriterien zur MS-Diagnose.....	20
Tabelle 9. 2005 Revision der PP-MS Diagnostik .....	20
Tabelle 10. Klinische Merkmale der Gesamtkohorte.....	30
Tabelle 11. Klinische Parameter der ausgeschlossenen Patienten .....	30
Tabelle 12. Vergleich der MRT-Parameter zwischen der Gesamtkohorte und den Gruppen (RR und SP) .....	36
Tabelle 13. Univariate Lineare Regressionsanalyse - MSSS als abhängige Variable .....	38
Tabelle 14. Multiple Lineare Regressionsanalyse - MSSS als abhängige Variable .....	38
Tabelle 15. Unterschiede der klinischen Parameter zwischen RR- und SP-MS .....	41

## 1. Einleitung

Die Multiple Sklerose (früher auch unter dem Synonym *Enzephalomyelitis disseminata* bekannt) ist eine chronisch entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des Zentralen Nervensystems. Sie gehört zu den häufigsten Ursachen nicht traumatisch bedingter Behinderung des jungen Erwachsenenalters (Hirtz et al., 2007). So erkranken etwa zwei Drittel aller Betroffenen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Masuhr & Neumann, 2007). Frauen sind ca. 2 – 3mal häufiger betroffen als Männer. Trotz intensiver Forschung in den letzten Jahrzehnten konnte bis heute keine eindeutige Ursache identifiziert werden.

Für die Diagnostik zählt neben der genauen Anamnese und klinischen Untersuchung insbesondere die Magnetresonanztomographie (MRT) als Goldstandard. Zwar erlauben die aktuellen Diagnosekriterien nach McDonald (überarbeitet von Polman et al. 2005), bei 2 objektivierbaren Schüben mit Funktionsausfällen in 2 getrennten neurologischen Systemen ebenfalls eine Diagnose, da jedoch der Abstand zwischen zwei Schüben mitunter auch mehrere Jahre betragen kann, ist zur Frühdiagnose und eventueller Frühtherapie eine MRT-Untersuchung unumgänglich.

Als Grundlage für die Diagnose wird die räumliche und zeitliche Dissemination entzündlicher Herde im MRT des Schädels und des Rückenmarks herangezogen. Für die zeitliche Dissemination gilt eine neue Kontrastmittel aufnehmende Läsion mindestens 3 Monate nach Symptombeginn, beziehungsweise eine neue T2-Läsion im Vergleich zu einem Referenzscan so fern dieser mindestens 30 Tage nach Symptombeginn durchgeführt wurde, als beweisend für MS (Polman et al. 2005). Zusätzliche Untersuchungen wie der Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor können die Diagnose unterstützen.

Eine Prognose über den Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten ist aufgrund der großen inter-individuellen Unterschiede nur schwer zu treffen. Der individuelle Verlauf der MS reicht von symptomarm für viele Jahre bis hin zu schwerer Behinderung bereits nach kurzer Zeit. Diese prognostische Ungewissheit führt bei den Patienten zu einer großen psychischen Belastung. Klinische Merkmale, wie Alter zu Erkrankungsbeginn (Confavreux et al., 2000; Weinshenker et al., 1989) oder Anzahl der Schübe (Eriksson, Andersen & Runmarker, 2003; Bergamaschi et al., 2001) am Beginn der MS, lassen zwar eine gewisse Aussage über die

künftige Progression zu, alles in allem ist die Vorhersagbarkeit des Erkrankungsverlaufs allerdings kaum gegeben.

Die Rolle des MRT in der Prognose der Multiplen Sklerose ist vielversprechend, wenngleich auch noch kein singulärer Parameter gefunden wurde, der eine starke Aussage über den individuellen Krankheitsverlauf zulässt, konnten in unzähligen Studien, Zusammenhänge zwischen MRT-Parametern, wie Läsionsvolumen oder Atrophie, und Verlauf der Erkrankung nachgewiesen werden (Fisniku et al., 2008), (Minneboo et al., 2009), (Fisher et al., 2002) etc.. Unsere Studie widmete sich der Fragestellung, inwieweit konventionelle MRT-Parameter den Verlauf der Multiplen Sklerose auch in klinischen Kohorten an MS-Ambulanzen, wie sie in Österreich existieren, prognostizieren können. Dabei wurde bei der Auswahl der Patienten besonders auf Homogenität in puncto Therapie und Verlaufsform geachtet, da vor allem die Therapieform Einfluss auf die einzelnen MRT-Parameter hat, wie im weiteren Verlauf der Arbeit noch näher beschrieben wird.

Um ein besseres Verständnis für die Komplexität der Multiplen Sklerose zu schaffen wird in den folgenden Kapiteln auf Häufigkeit, mögliche Ursachen, die unterschiedlichen Verlaufsformen und die Symptomatik der Erkrankung kurz eingegangen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit ist jedoch der prognostischen Bedeutung der konventionellen Magnetresonanztomographie gewidmet.

### **1.1 Epidemiologie**

Betrachtet man die Prävalenz der Multiplen Sklerose in Österreich, die bei 98,5 pro 100.000 Einwohnern liegt und damit in etwa dem zentraleuropäischen Durchschnitt entspricht (Baumhackl et al., 2002), wird im Verein mit der Chronizität der Erkrankung die große sozialmedizinische Bedeutung der MS deutlich.

Weltweit gesehen variiert die Häufigkeit der Multiplen Sklerose. Generell ist aber eine Abnahme der Inzidenz der Multiplen Sklerose in Richtung Äquator zu beobachten. Zu den MS-Hochrisikogebieten (definiert als Prävalenz  $>30/100.000$ ) (Kurtzke, 1975) zählen Nordamerika, Nord- Mitteleuropa und Süd-Australien.

Zu den Gebieten mit der weltweit höchsten Prävalenz zählt Schottland. Hier konnte eine Häufigkeit von durchschnittlich 187 MS-Erkrankten auf 100.000 Einwohner nachgewiesen werden. Noch höhere Werte weisen die Shetland und Orkney Inseln auf (Cook et al., 1985;

Cook et al., 1988). Der Umstand, dass die MS-Häufigkeit in England trotz der geographischen Nähe deutlich geringer ist, deutet auf eine genetische Disposition beziehungsweise exogene Umweltfaktoren, als mögliche Triggerfaktoren (Rothwell & Charlton, 1998).

Japan, China, Zentralafrika und Südamerika zählen zu den Regionen mit der geringsten MS-Häufigkeit (<5/100.000) (Masuhr & Neumann, 2007).

Die abnehmende Prävalenz der Multiplen Sklerose in Richtung Äquator darf allerdings nur als grobe Orientierung herangezogen werden, da deutliche regionale Unterschiede existieren. Verglichen mit der Umgebung weist Sardinien beispielsweise die relativ größte Häufigkeit auf (Granieri et al., 1983). Im Gegensatz dazu besitzt Malta eine geringe Prävalenz verglichen mit der Umgebung (Dean et al., 2002).

Bekannt ist auch, dass es ethnische Unterschiede in der Häufigkeit gibt. So ist in den USA die Prävalenz in der weißen Bevölkerungsgruppe höher als in den übrigen Bevölkerungsgruppen (Limmroth & Sindern, 2004, S. 2–6).

### **1.2 Ätiologie**

Die exakte Ätiopathogenese der Multiplen Sklerose ist bis dato unbekannt. Als Krankheitsursache wird das Zusammenspiel zwischen Alter, der genetischen Veranlagung und verschiedenen Umweltfaktoren angenommen (Compston & Coles, 2008).

Für einen potentiellen erblichen Einflussfaktor spricht auch eine Häufung der Multiplen Sklerose in Regionen, die von Nordeuropäern besiedelt sind (Compston & Coles, 2008).

Migrationsstudien zeigen, dass das MS-Risiko mit dem Ort an dem die Kindheit verbracht wurde zusammenhängt. Die Migration von einem Gebiet mit hohem Risiko in ein Gebiet mit niedrigem Risiko in der Kindheit, geht auch mit einer Reduktion des MS-Risikos einher. Umgekehrt gleicht sich das Risiko bei Auswanderung in ein Hochrisikogebiet an das der jeweiligen Bevölkerung an (Elian, Nightingale & Dean, 1990; Dean & Kurtzke, 1971).

Neben potentiellen krankheitsauslösenden Faktoren, wie zu geringer Sonnenlichtexposition, Vitamin D Mangel, Umweltverschmutzung, Zigaretten und Toxine (Mikaeloff et al., 2007; Marrie, 2004), wurden auch verschiedene Viren als mögliche Ursachen untersucht.

## Einleitung

So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass eine Infektion mit dem Epstein Barr Virus (EBV) in der frühen Kindheit mit einem 10-fach höheren Risiko (im Vergleich zu seronegativen Individuen) einhergeht eine MS zu entwickeln. Kommt es zu einer Infektion im späteren Leben, ist das Risiko etwa um das 2-3-fache erhöht (Ascherio & Munger, 2007).

Neben dem EBV gibt es noch einige andere Erreger, die einen potentiellen Einfluss auf die Entwicklung der Multiplen Sklerose haben könnten. In den letzten Jahren wurde besonders die Rolle von Chlamydia pneumoniae und des Humanen Herpesvirus Typ 6 (HHV6) untersucht. Anfänglich vielversprechende Studien, in denen bei bis zu 97% der MS-Patienten positive Titer für C. pneumoniae (im Gegensatz zu 18% bei Gesunden) nachgewiesen wurden (Sriram et al., 1999), konnten bislang nicht reproduziert werden (Kaufman et al., 2002).

Für die Rolle des HHV 6 in der MS-Entwicklung sprechen pathologische Untersuchungen, die das Virus in MS-Läsionen postmortem nachweisen konnten (Cermelli et al., 2003). Zusätzlich gibt es Anzeichen für eine Erhöhung der Virus-DNA und anderer Marker des HHV6 im Serum und Liquor bei MS-Patienten (Soldan et al., 1997; Soldan & Jacobson, 2001).

### Genetik

Der Umstand, dass genetische Faktoren für MS prädisponierend wirken können, ist unumstritten und resultiert aus Zwillingsstudien.

So konnten beispielsweise Willer et al. zeigen, dass bei monozygoten Zwillingen die Konkordanzrate bei 25%, bei dizygoten Zwillingen hingegen nur bei 5% liegt (Willer et al., 2003).

Das relative MS-Risiko eines Verwandten ersten Grades beträgt ca. 5% und ist damit um etwa 20-50fach höher als das Risiko der Gesamtbevölkerung, das bei 0,1% liegt (Sadovnick, Baird & Ward, 1988). Um den genetischen Hintergrund zu untermauern, untersuchten Ebers et al. in einer kanadischen Kohorte adoptierte Personen ersten Grades von bekannten MS-Patienten. Dabei entsprach das MS-Risiko der adoptierten Individuen dem der Normalbevölkerung, während das Risiko für biologisch verwandte Personen erhöht war. Durch diese Untersuchung konnte gezeigt werden, dass eine bestimmte genetische Veranlagung ein erhöhtes MS-Risiko bedeutet, der geteilte Lebensraum jedoch keine größere Rolle spielt (Ebers, Sadovnick & Risch, 1995).

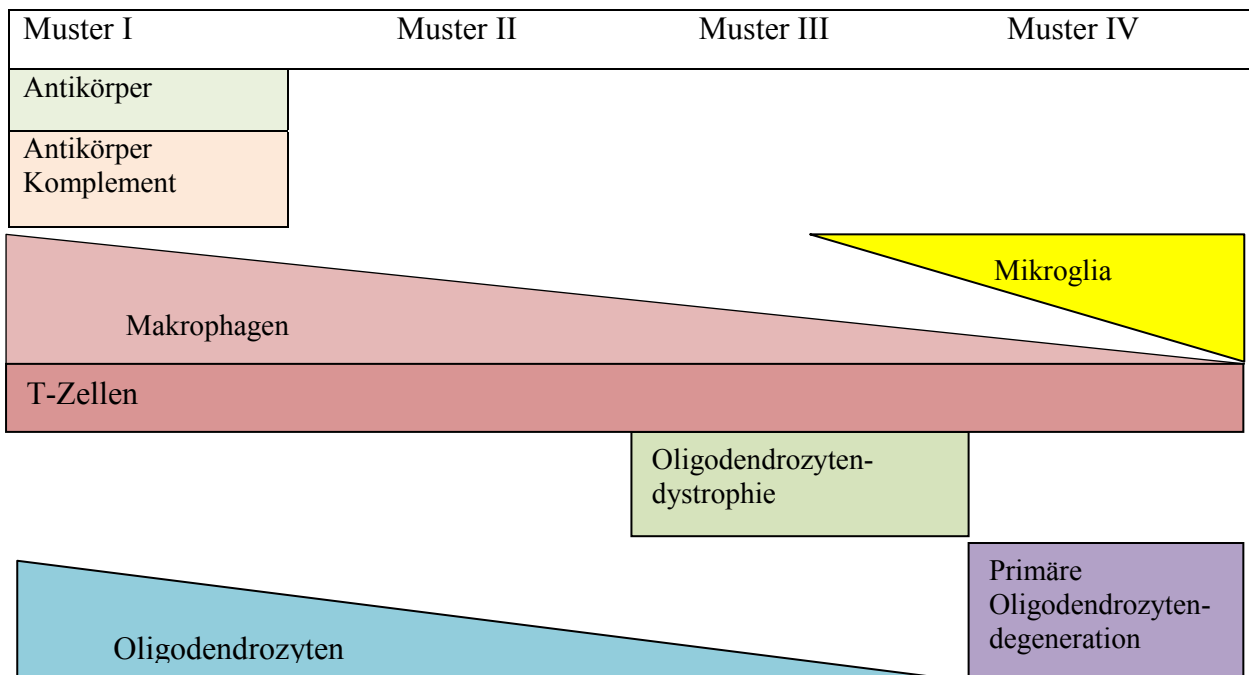
Seit 1973 ist bekannt, dass das HLA (Humane Leukozyten Antigen) und hier besonders das DR2-Allel im Zusammenhang mit einem erhöhten MS-Risiko steht (Jersild et al., 1973).

### 1.3 Histopathologie

Die charakteristischen Kennzeichen der Multiplen Sklerose sind disseminierte Entzündungsherde, die auch MS-Plaques genannt werden. Prädilektionsstellen für diese Läsionen sind der Nervus Opticus, das periventrikuläre Marklager, der Hirnstamm, das Kleinhirn und die Weiße Substanz des Rückenmarks (Noseworthy et al., 2000).

Histopathologisch finden sich in den Plaques vor allem Lymphozyten und Makrophagen. CD8+ T-Lymphozyten bilden die überwiegende Population in den Plaques, unabhängig von der Aktivität der Entzündung und dem Grad der Erkrankung (Booss et al., 1983). Die Zusammensetzung der MS-Plaques ist jedoch unterschiedlich. Mit Hilfe von immunhistochemischen und molekularbiologischen Methoden konnten durch Lucchinetti et al. vier unterschiedliche Läsionsmuster nachgewiesen werden (Lucchinetti et al., 2000).

Abbildung 1. Histopathologische Muster in MS-Plaques modifiziert nach Lucchinetti et al., 2000



Zusätzlich konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass die MS-Plaques bezüglich ihrer Zusammensetzung innerhalb des Patientenkollektivs unterschiedlich waren. Der einzelne Patient wies jedoch ein homogenes Schädigungsmuster auf.

Während der klinische Wert dieser histologischen Muster bis dato umstritten ist, zeigt dies jedoch deutlich die Heterogenität dieser Erkrankung auf (Cook, 2006).

In der MRT können die unterschiedlichen Läsionsmuster nicht differenziert werden, allerdings konnte durch den Einsatz neuerer, nicht konventioneller MRT-Techniken, wie MTI (Magnetization Transfer Imaging), gezeigt werden, dass neben den in der konventionellen MRT sichtbaren Läsionen, auch die normal erscheinende Weiße Substanz mit diffusen entzündlichen Infiltraten durchsetzt ist (Horsfield, 2005). Kutzelnigg et al. fanden in einer Autopsiestudie eine Häufung dieser diffusen entzündlichen Prozesse bei Patienten mit progredienter Verlaufsform (Kutzelnigg et al., 2005). Die entzündliche Aktivität wird mit einer gesteigerten Aktivierung von Mikrogliazellen in Verbindung gebracht. Dadurch könnte auch die diffuse axonale Schädigung erklärt werden (Lassmann, Brück & Lucchinetti, 2007).

### **1.4 Charakteristika der Multiplen Sklerose**

#### 1.4.1 Symptomatik

Die Multiple Sklerose manifestiert bei ca. 70% der Patienten monosymptomatisch (Zettl, 2001). Eine derartige Präsentation wird in der Literatur als klinisch isoliertes Syndrom bezeichnet. Da die Lokalisation der entzündlichen Läsionen differiert, gibt es ein breites Spektrum an klinischen Symptomen. Zu den typischen Symptomen der MS gehören Extremitäten- und Gangataxie, zentrale Visusverminderung, Doppelbilder, Parästhesien, Paresen sowie Blasen- und Sexualfunktionsstörungen (Schmidt et al., 2006, S. 55–60). Jedoch ist für sich genommen keines dieser Symptome krankheitsspezifisch. Zu den eher charakteristischen Zeichen gehören das Lhermitte Phänomen, dabei kommt es bei Beugung des Nackens zu einem unangenehm-schmerzhaften bis elektrisierenden Gefühl, das typischerweise vom Nacken in den Rumpf oder die Arme ausstrahlt. Ebenso kann auch das Uhthoff-Phänomen bei MS Patienten beobachtet werden. Dabei kommt es zu einer Verschlechterung der MS Symptomatik bei Anstieg der Körpertemperatur z.B. nach einem Saunabesuch oder körperlicher Anstrengung (Compston & Coles, 2008).

## Einleitung

Tabelle 1. Vergleich der Symptomatik bei Erkrankungsbeginn

Initiale Symptome (%)	(Poser, Raun & Poser, 1982) N= 1571	(Confavreux et al., 2000) N= 1844	(Myhr et al., 2001) N= 220
Pyramidenbahn	43	52	38
Sensibilität	43	-	44
Hirnstamm/Zerebellum	24	9	66
Nervus Opticus	33	18	31
Augenmotilität	14	-	-
Blase/Darm	9	-	2
Kognitive Störungen	4	-	-

Tabelle 2. Verteilung der Symptomatik in Abhängigkeit von der klinischen Verlaufsform (Riise et al., 1992)

Symptomatik (%)	RR-MS	PP-MS
Pyramidenbahn	32	54
Kleinhirn	16	23
Hirnstamm	24	7
Sensibilität	48	32
Visus	26	17

### 1.4.2 Beurteilung der neurologischen Symptomatik

Seit 1983 wird der Schweregrad der Behinderung klinisch anhand der von Kurtzke entwickelten Expanded Disability Status Scale (EDSS) gemessen (Kurtzke, 1983). Trotz der Entwicklung neuerer Bewertungssysteme, wie dem Multiple Sclerosis Functional Composite (MFSC), stellt der EDSS bis heute die gängigste Skala in der Klinik dar. Dabei handelt es sich um eine Skala mit Ziffern zwischen 0-10, wobei die Ziffer 0 für keine neurologischen Symptome (= unauffällige klinische Untersuchung) und die Ziffer 10 für den Tod durch MS steht (siehe Tab. 3). Patienten mit Werten unter 4 werden durch 8

## Einleitung

neurologische Funktionssysteme bewertet, bei Patienten mit Werten über 4 wird die noch mögliche Gehstrecke als Maß für die Einschränkung benutzt.

Ein großer Nachteil des EDSS ist seine schlechte Vergleichbarkeit zwischen Betroffenen, da die individuelle Krankheitsdauer bis zum Erreichen eines bestimmten EDSS-Wertes nicht berücksichtigt wird. Es liegt auf der Hand, dass bezüglich der Erkrankungsschwere ein deutlicher Unterschied besteht, ob beispielsweise ein EDSS-Wert von 6 nach 1 Jahr oder nach 15 Jahren erreicht wird.

Im Jahr 2005 wurde der von Roxburgh et al. entwickelte Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) publiziert, mit dem Anspruch diese Limitation zu überwinden. Dafür wurden die Krankheitsdauer sowie der EDSS von 9.892 Patienten aus 11 Ländern (10 europäischen + Australien) herangezogen (Roxburgh et al., 2005). Ein Algorithmus wurde generiert, der in Beziehung zum EDSS steht und den unterschiedlichen Behinderungsgrad der Patienten bei vergleichbarer Krankheitsdauer widerspiegelt. Für die Berechnung des MSSS wurden die Patienten nach der individuellen Krankheitsdauer bis zur Erhebung des EDSS in Gruppen aufgeteilt. Um stochastische Fluktuation zu vermeiden, wurden für die Gruppeneinteilung die Jahre bis zum Erreichen eines bestimmten EDSS, sowie 2 Jahre davor und danach analysiert. Die EDSS Werte wurden für jedes Jahr getrennt von 0 – 9,5 gereiht und der Durchschnitt berechnet. Diese durchschnittlichen Werte wurden dann normalisiert und mit 10 multipliziert. Auf diese Weise wurde damit ähnlich wie beim EDSS, eine Skala von 1-10 geschaffen. Für die Berechnung des MSSS wurde eine Krankheitsdauer von 1- 30 Jahren berücksichtigt (Roxburgh et al., 2005).

Damit bietet der MSSS die Möglichkeit den Schweregrad der Erkrankung im Rahmen einer einzigen Untersuchung zu erheben, mit anderen Patientengruppen zu vergleichen und berücksichtigt, anders als der EDSS, auch die Krankheitsdauer der Patienten.

Die Stabilität des MSSS wird im Rahmen dieser Arbeit an dem untersuchten Patientenkollektiv getestet.

## Einleitung

Tabelle 3. Expanded disability status scale (EDSS) nach Kurtzke

Wert	Beschreibung
0,0	Keine neurologische Symptomatik (alle FS Grad 0)
1,0	Keine Behinderung, minimale Symptome in einem FS
1,5	Keine Behinderung, minimale Symptome in mehr als einem FS (mehr als ein FS Grad1)
2,0	Minimale Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2)
2,5	Minimale Behinderung in zwei FS (zwei FS Grad 2)
3,0	Mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3) oder leichte Behinderung in drei oder vier FS (Grad 2), aber uneingeschränkt gehfähig
3,5	Uneingeschränkt gehfähig, aber mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder zwei FS (Grad 2) oder zwei FS (Grad 3) oder fünf FS (Grad 2) oder ein FS (Grad 4) alleine
4,0	Gehfähig ohne Hilfe für etwa 500 m, selbständig, etwa 12 Stunden wach trotz relativ schwerer Einschränkungen.
4,5	Ohne Hilfe gehfähig für ca. 300 m, voll arbeitsfähig aber eventuell mit geringen Einschränkungen oder Hilfe, die meiste Zeit des Tages nicht aufs Bett angewiesen
5,0	Ohne Hilfe und Pause gehfähig für ca. 200 m, Ausführung täglicher Aktivitäten eingeschränkt
5,5	Ohne Hilfe und Pause gehfähig für ca. 100 m, Behinderung schließt gewisse alltägliche Aktivitäten aus
6,0	Intermittierende oder einseitige konstante Gehhilfe benötigt um 100 m zu gehen
6,5	Konstante, beidseitige Gehunterstützung benötigt, um 20 m zu gehen.
7,0	Auch mit Unterstützung unfähig eine Strecke von mehr als 5 m zu gehen, auf den Rollstuhl angewiesen, alleine mobil und für etwa 12 Stunden wach
7,5	Unfähig mehr als ein paar Schritte zu gehen, auf den Rollstuhl und hier teilweise auf Hilfe angewiesen, kann nicht den gesamten Tag im Rollstuhl sitzen, benötigt eventuell einen motorgetriebenen Rollstuhl
8,0	Größtenteils im Bett liegend oder im Rollstuhl sitzend, selbständige Körperpflege möglich. Funktionsfähigkeit der Arme gegeben.
8,5	Hauptsächlich ans Bett gebunden, eingeschränkte Funktionsfähigkeit der Arme, Körperpflege teilweise möglich.
9,0	Vollständig auf Hilfe angewiesen und bettlägerig, kann kommunizieren und essen
9,5	Völlige Hilflosigkeit, unfähig zu kommunizieren und zu essen, Schluckstörung
10	Tod in Folge der Multiplen Sklerose
<p>8 Funktionssysteme (FS: Motorik, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensibilität, Blase und Mastdarm, Visus, mentale Funktionen und andere) werden von 0-6 bewertet: 0=normal; 6=schwere Beeinträchtigung</p> <p>Bei gehfähigen Patienten errechnet sich der EDSS aus den 8 Funktionssystemen. Siehe EDSS 0 - 3,5</p> <p>Nicht oder nur eingeschränkt gehfähige Patienten werden anhand der möglichen Gehstrecke beurteilt. Siehe EDSS 4,0 - 9,5</p>	

### 1.4.3 Verlaufsformen

Die Heterogenität der Erkrankung spiegelt sich zum Teil auch in den unterschiedlichen Verlaufsformen wider. Differenziert werden folgende Typen:

- Schubförmig (relapsing remitting) = RR-MS
- Primär progredient (primary progressive) = PP-MS
- Sekundär chronisch progredient (secondary progressive) = SP-MS
- Progredient schubförmig (progressive relapsing) = PR-MS

Definition der MS-Typen nach Lublin et al. (Lublin & Reingold, 1996)

Der häufigste MS-Typ ist die RR-MS. Durchschnittlich 80% aller MS-Patienten weisen diese Verlaufsform zu Beginn der Erkrankung auf (Confavreux et al., 2000; Weinshenker et al., 1989). Es handelt sich um eine akut auftretende Verschlechterung neurologischer Funktionen (Schub), auf welche eine individuell unterschiedliche Rückbildung der Symptomatik folgt. Unter einem Schub versteht man das Neuauftreten von Symptomen beziehungsweise die Verschlechterung von bereits bestehenden Symptomen über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden.

Der Zeitraum bis zum Auftreten eines neuen Schubes ist gekennzeichnet durch einen individuell unterschiedlichen Rückgang der neurologischen Symptomatik bis hin zur vollständigen Remission. Während einer solchen Plateauphase kommt es zu keiner Progression der Erkrankung.

Die SP-MS kann als Spätform der RR-MS angesehen werden. Dieser Verlaufstyp ist durch eine kontinuierliche Zunahme der Behinderung mit gegebenenfalls gelegentlichem Auftreten von Schüben charakterisiert.

Nach 10 Jahren entwickeln ca. 40% der RR-Patienten eine sekundäre Progredienz, nach 25 Jahren steigt dieser Anteil auf ca. 80% an (Weinshenker et al., 1989).

Etwa 1/5 aller MS-Patienten weisen eine primär schubförmige Verlaufsform (PP-MS) auf (Myhr et al., 2001), welche durch eine kontinuierliche Zunahme von neurologischen Symptomen gekennzeichnet ist, wobei jedoch Schübe und Phasen vollständiger Remission

## Einleitung

fehlen. Kurzzeitige Plateauphasen mit einer geringen Verbesserung der Symptomatik können vorkommen.

Bei PR-MS kommt es, ähnlich wie bei der PP-MS, zu einer kontinuierlichen Zunahme der Beschwerden schon von Beginn der Erkrankung an. Zusätzlich treten akute Schübe mit vollständiger oder teilweiser Remission auf.

Abbildung 2. Schubförmiger Verlauf<sup>x</sup>

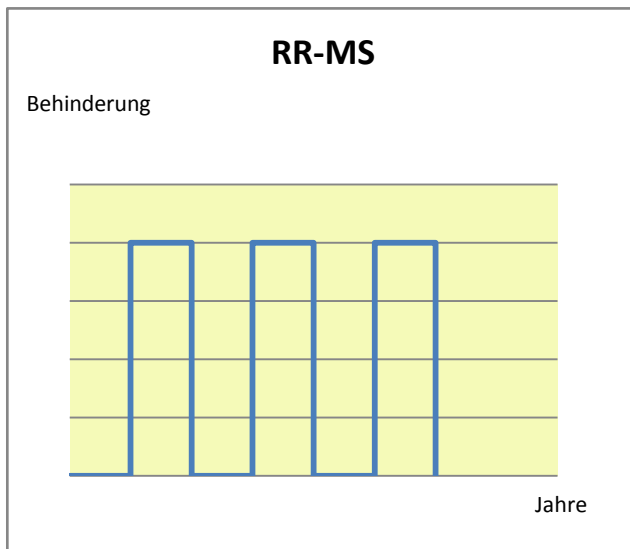


Abbildung 3. Schubförmiger Verlauf<sup>x</sup>

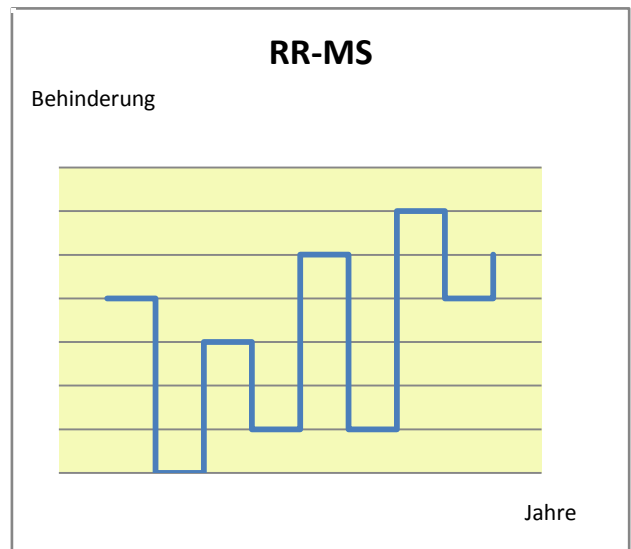


Abbildung 4. Sekundär progredienter Verlauf<sup>x</sup>

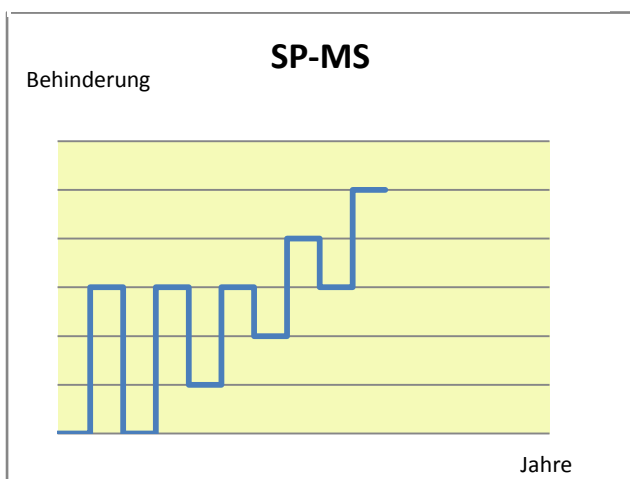
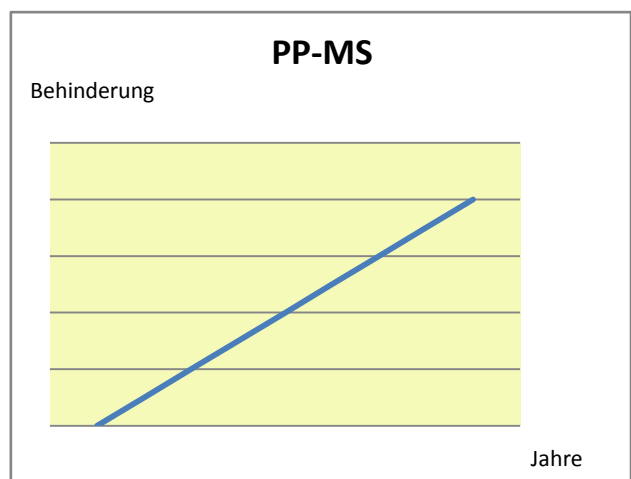


Abbildung 5. Primär progredienter Verlauf<sup>x</sup>



<sup>x</sup>Abbildungen modifiziert nach Lublin & Reingold, 1996

## Einleitung

Circa 30% aller MS-Patienten weisen eine benigne Verlaufsform mit einer milden Progression der Erkrankung sowie geringer bis gar keiner Behinderung auf. Die benigne MS wird als fehlende Beeinträchtigung in allen neurologischen Systemen, gleichbedeutend mit einem EDSS  $\leq 3$  15 Jahre nach Erkrankungsbeginn, definiert (Lublin & Reingold, 1996). Eine derartige Diagnose kann auf Grund fehlender prognostischer Grundlagen erst retrospektiv gestellt werden (Rovaris et al., 2009). Jedoch kann dieser milde Verlaufstyp auch noch jenseits der 15 Jahre in eine Phase mit zunehmender Behinderung umschlagen oder auch sekundär progredient werden (Sayao, Devonshire & Tremlett, 2007).

Auf Grund der Tatsache, dass der EDSS in erster Linie den Grad der motorischen Behinderung angibt, kann davon ausgegangen werden, dass die Definition „benigne MS“ oft irreführend ist, da bei bis zu 45% dieser Patienten kognitive Einschränkungen auftreten (Amato et al., 2006).

Diese Punkte spiegeln somit das starke Bestreben wider, verlässliche Parameter vor allem mittels MRT zu finden, um den Verlauf der MS besser prognostizieren zu können, und sind ein Kernpunkt unserer Studie.

Tabelle 4. Häufigkeiten der MS-Verlaufstypen in frühen Stadien

	Initialer Verlauf	
	RR-MS	PP-MS
(Confavreux et al., 2000)	85	15
(Debouverie et al., 2008)	87	13
(Myhr et al., 2001)	81,4	18,6

Während in der konventionellen MRT Läsionsvolumina, Anzahl der Läsionen, Atrophie etc. als prognostische Parameter herangezogen werden, kann der Verlauf der MS in der Praxis anhand klinischer Prädiktoren abgeschätzt werden. Dazu gehören der klinische Verlauf und das Alter zu Erkrankungsbeginn, sowie der Abstand zwischen den einzelnen Schüben. So beträgt die durchschnittliche Krankheitsdauer in der RR-Gruppe bis zum Erreichen eines EDSS von 4 bzw. 6, 15,9 bzw. 24,5 Jahre. Bei den PP-Patienten werden diese Werte nach 3 bzw. 10,3 Jahren und damit deutlich früher erreicht (Debouverie et al., 2008).

Auch die Zeit zwischen den Schüben besitzt eine prognostische Aussagekraft. So zeigen Patienten mit einem größeren Intervall zwischen den ersten beiden Schüben ein geringeres

Risiko für zukünftige Behinderung. Zusätzlich ist eine unvollständige Rückbildung der Symptome nach dem ersten Schub mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Eriksson, Andersen & Runmarker, 2003; Bergamaschi et al., 2001).

In vielen Studien wurde beobachtet, dass sich mit höherem Alter bei Erkrankungsbeginn, die Krankheitsprognose verschlechtert (Confavreux et al., 2000; Weinshenker et al., 1989).

Dies zeigt auch der Punkt, dass Patienten mit der PP-Verlaufsform ein höheres Alter bei Erkrankungsbeginn aufweisen, als Patienten mit schubförmiger Verlaufsform. Das durchschnittliche Erkrankungsalter in der PP-Gruppe liegt je nach Studie bei 38,5 Jahren (Cottrell et al., 1999) bzw. bei 41,2 Jahre (Andersson et al., 1999). Das weibliche Geschlecht ist im Vergleich zur schubförmigen Verlaufsform weniger häufig betroffen - das Verhältnis weiblich zu männlich beträgt hier 1,3:1 (Cottrell et al., 1999).

### **1.5 Diagnostik der Multiplen Sklerose**

Die MS Diagnose wurde lange Zeit nur bei etwa einem Drittel der Patienten korrekt gestellt, da viele der Betroffenen auf Grund der bereits erwähnten flüchtigen Initialsymptome keinen Arzt aufsuchten, beziehungsweise diese vom Arzt zu Beginn häufig nicht erkannt oder falsch gedeutet wurden (Masuhr & Neumann, 2007). Mit Einführung der MRT und der später zu besprechenden diagnostischen Kriterien kann die Diagnose heutzutage meist schon frühzeitig gestellt werden (Dalton et al., 2003).

Die Kriterien für die Diagnose der Multiplen Sklerose wurden im letzten Jahrhundert immer wieder überarbeitet. Die 1983 von Poser et al. publizierten Kriterien galten lange Zeit als Goldstandard in der Diagnostik. Dabei wurden folgende Subgruppen unterschieden (Poser et al., 1983).

- klinisch gesicherte MS
- Labor gestützte MS
- klinisch wahrscheinliche MS
- Labor gestützte wahrscheinliche MS

Als Definition für eine klinisch gesicherte MS galten: 2 Schübe und ein klinischer Beweis für 2 getrennte Läsionen oder 2 Schübe und ein klinischer Beweis für 1 Läsion und zusätzlich

paraklinische (MRT, VEP, Liquor) Beweise für 1 Läsion.

Um der zunehmenden Bedeutung der konventionellen Magnetresonanztomographie mit ihrer hohen Sensitivität und Spezifität Rechnung zu tragen, wurde die MRT in die Diagnosekriterien integriert. Dadurch spielen die Poser-Kriterien heutzutage keine Rolle mehr, können aber als Grundlage für die heutzutage gültigen, überarbeiteten McDonald Kriterien gesehen werden.

Neben der Magnetresonanztomographie gibt es weitere diagnostische Möglichkeiten (Liquoranalyse, Evozierte Potentiale, etc.), die in erster Linie als Unterstützung bei nicht eindeutigen Formen dienen und hier lediglich der Vollständigkeit halber erwähnt werden sollen.

Eine Liquoranalyse allein kann eine MS weder ausschließen noch bestätigen. Sie kann in Kombination mit der MRT jedoch als zusätzliches Diagnosemittel eingesetzt werden (siehe Tab.7).

Charakteristisch für die MS sind oligoklonale Banden, als Zeichen einer gesteigerten Antikörperproduktion durch ein oder mehrere Plasmazellklone. Oligoklonale Banden werden bei 85-95% aller Patienten mit klinisch gesicherter Multipler Sklerose gefunden. Das Auftreten von oligoklonalen Banden bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom ist mit einem höheren Risiko assoziiert, eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln. Es muss jedoch beachtet werden, dass auch bei gesunden Kontrollgruppen in bis zu 8% oligoklonale Banden auftreten, die im Zusammenhang mit anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen stehen (Olek, 2004, S. 21–23).

Evozierte Potentiale haben seit der Einführung der MRT kaum noch diagnostischen Wert. Sie können hilfreich sein, um Läsionen, die in der Bildgebung schwer dargestellt werden können, wie z.B. Läsionen des Nervus Opticus oder der Hinterstränge, zu identifizieren (Olek, 2004, S. 21–23).

### 1.5.1 Die konventionelle Magnetresonanztomographie in der MS-Diagnostik

Die technischen Möglichkeiten der konventionellen Magnetresonanztomographie, wie die T2/T1-Gewichtung oder die Darstellung Gadolinium aufnehmender Läsionen in T1, zeigen eine sehr hohe Sensitivität im Nachweis von typischen MS-Plaques und bieten zusätzlich die Möglichkeit die Entzündungsaktivität und das Läsionsvolumen zu bestimmen.

## Einleitung

Die MRT ist die sensitivste Methode in der Diagnostik der Multiplen Sklerose. Bei Patienten mit klinisch gesicherter MS können bis zu 95% der charakteristischen Veränderungen in der MRT diagnostiziert werden (Ormerod et al., 1987).

In der MS-Diagnostik dient die T2-gewichtete Aufnahme als standardmäßiges Verfahren. Die T2 Relaxationszeit von MS-Plaques ist im Vergleich zum Marklager verlängert, was zur Folge hat, dass Plaques in T2 als hyperintense (signalstarke) Areale von der signalschwächeren übrigen weißen Substanz abgegrenzt werden können (Pretorius & Quaghebeur, 2003).

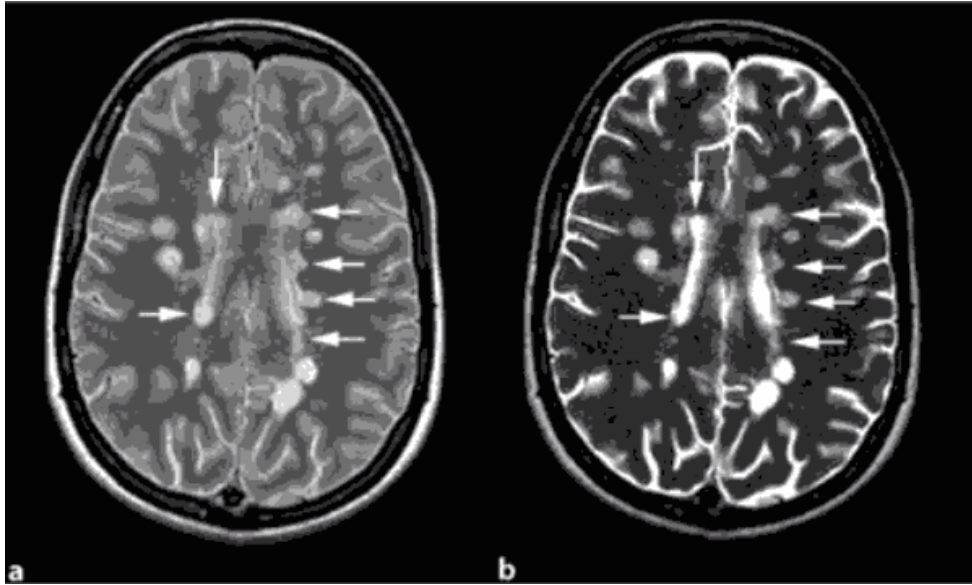
Periventrikulär gelegene Plaques können in T2 schlechter differenziert werden, da der Liquor cerebrospinalis ebenfalls hyperintens erscheint und damit das Signal überlagert. Bessere Ergebnisse erreicht man in diesem Fall durch Protonendichte (PD)-gewichtete Aufnahmen. Eine weitere Möglichkeit, periventrikuläre Läsionen besser zu identifizieren, ist die FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) Technik. Dabei können Flüssigkeiten unterdrückt werden, um so einen besseren Kontrast des übrigen Gewebes zu erreichen (Pretorius & Quaghebeur, 2003). Diese Methode besitzt jedoch Schwächen beim Aufspüren von infratentoriellen Läsionen (Filippi et al., 1996).

Typische Lokalisation von MS-Plaques sind typischerweise das periventrikulär gelegene Marklager inklusive der Balkenregion, sowie die infratentorielle und cortiko-subkortikale Region. Läsionen im Bereich des Balkens sind an der unteren Grenze zum Seitenventrikel am häufigsten oder breiten sich strahlenförmig in die Peripherie aus. Dies ist in sagittal T2-gewichteten Aufnahmen am besten zu sehen. Dieses Phänomen wird in der Pathologie auch als „Dawson’s fingers“ bezeichnet (Fazekas et al., 1999).

Die typischen Läsionsmuster in der MRT zeigen in der protonengewichteten bzw. in der T2 gewichteten Aufnahme eine rundliche bis ovale Form. Der Durchmesser variiert im Schnitt zwischen wenigen Millimetern bis hin zu einem Zentimeter.

Häufig, wenn auch schwer von kappenförmigen Hyperintensitäten von gesunden Individuen zu unterscheiden, sind Läsionen im Bereich des Vorder- und Hinterhorns (Fazekas et al., 1999).

Abbildung 6. T2/PD- gewichtete MRT-Aufnahme

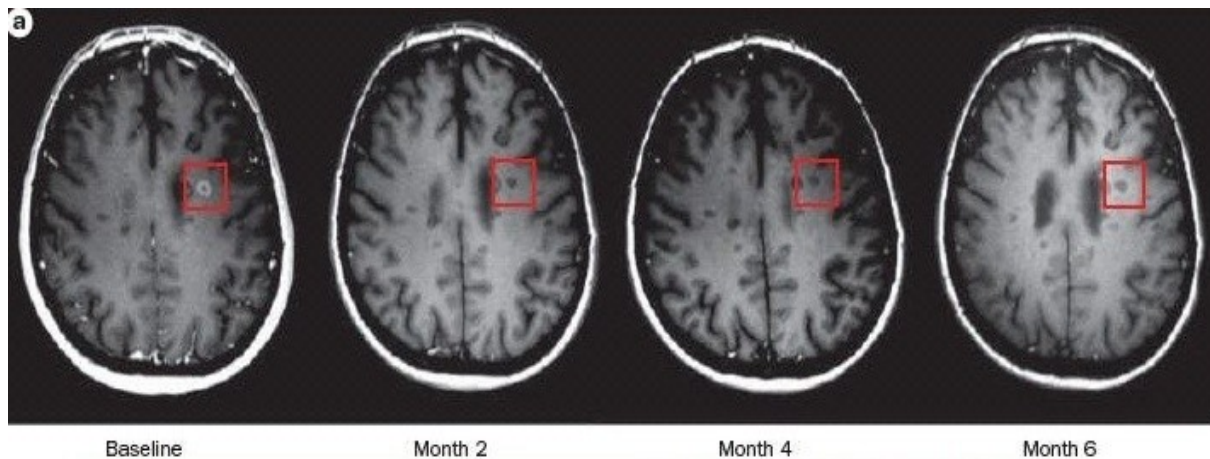


Axial Protonendichte- (PD)- (a) und T2-gewichtete Aufnahme (b) eines Patienten mit RR-Verlaufsform. Typisches MS-Erscheinungsbild mit hyperintensiven hauptsächlich periventrikulär gelegenen Läsionen (Sahraian & Radue, 2008).

10 – 20% der Plaques in der T2 gewichteten Aufnahme stellen sich in der T1-Gewichtung, im Vergleich zur übrigen weißen Substanz, als signalschwache (hypointense) Plaques dar. In der akut entzündlichen Phase können T1 gewichtete Läsionen als Resultat eines begrenzten Ödems verstanden werden (Fazekas et al., 1999). Ein Teil der neu diagnostizierten T1-Hypointensitäten bildet sich innerhalb von 6-12 Monaten zurück. Persistieren diese Läsionen, die auch als „Black Holes“ bezeichnet werden, jedoch länger als 12 Monate, spricht dies für eine ausgeprägte Demyelinisierung und axonalen Verlust (Filippi, Comi & Rovaris, 2007). Sowohl akute, als auch chronische T1-Hypointensitäten entwickeln sich häufiger in großen Plaques (van Waesberghe et al., 1998).

## Einleitung

Abbildung 7. T1-gewichtete MRT-Aufnahme (Quelle: [http://www.medscape.com/viewarticle/705601\\_3](http://www.medscape.com/viewarticle/705601_3))



Zur baseline ist eine neue hyperintense kontrastmittelaufnehmende Läsion zu sehen, welche im weiteren Verlauf als Zeichen einer ausgeprägten Matrixdegeneration hypointens bleibt (rotes Feld).

Als Zeichen einer Schädigung der Blut-Hirnschranke im Rahmen eines akut entzündlichen Schubes kann es zu einer Kontrastmittelanreicherung in den Plaques kommen. Die Standardmethode um eine Kontrastmittelanreicherung darzustellen ist die T1-gewichtete Aufnahme, ca. 5-10 Minuten nach intravenöser Gabe eines Gadolinium enthaltenden Kontrastmittels (Compston & McAlpine, 2006, S. 356–358).

Die Kontrastmittel (KM)-Aufnahme ist eine der ersten, in der Entwicklung von neuen Läsionen fassbaren Veränderungen im MRT, vor allem in der schubförmigen und sekundär progredienten Verlaufsform (Kermode et al., 1990).

Bei primär progredienten Patienten zeigen im Gegensatz dazu nur 5% der neuen Läsionen eine KM-Aufnahme (Thompson et al., 1990).

Die KM-Anreicherung besteht durchschnittlich 4-6 Wochen, bei Verabreichung von Steroiden jedoch deutlich kürzer (Barkhof et al., 1992). Die Tatsache, dass nur in seltenen Fällen eine KM-Anreicherung länger als 2-3 Monate persistiert, ist ein wichtiges differentialdiagnostisches Kennzeichen um eine MS beispielsweise von einer Neurosarkoidose abzugrenzen.

Als Zeichen der subklinischen Entzündungsaktivität kann eine KM-Anreicherung 5-10mal häufiger beobachtet werden, als eine tatsächlich klinische Verschlechterung (Willoughby et al., 1989).

74-85% aller Patienten mit klinisch gesicherter MS weisen Rückenmarksläsionen auf. Diese können am besten auf Protonen/T2-gewichteten Aufnahmen diagnostiziert werden (Lycklama

et al., 2003a). Die Ausdehnung dieser Läsionen beschränkt sich normalerweise auf weniger als zwei Segmente und nimmt nur einen Teil des anterior-posterioren Durchmessers des Halsmarks ein (Tartaglino et al., 1995).

### 1.5.2 Kriterien für die MS-Diagnostik in der MRT

Dank der technischen Weiterentwicklung gerade im Bereich der MRT, sowie beeinflusst durch das Ziel, die Diagnose der MS möglichst zeitnahe zum Beginn der ersten Symptomatik zu stellen, wurden 2001 durch ein internationales Gremium unter dem Vorsitz von W. Ian McDonald gleichnamige Kriterien publiziert, die eine einheitliche und möglichst frühzeitige Diagnose der MS ermöglichen sollen und die Poser Kriterien ablösen. Der Fokus dieser Kriterien liegt auf der räumlichen und zeitlichen Disseminierung der Plaques (McDonald et al., 2001). Die Kriterien umfassen jedoch nicht nur MRT-Befunde, unumgänglich ist auch eine genaue klinische Untersuchung. Zusätzlich fließen auch pathologische Liquorbefunde, sowie abnormale Visuelle Evozierte Potenziale (VEP) in die Diagnose mit ein (siehe Tab. 8). Für die Darstellung der zeitlichen Dissemination im MRT (und damit der Konversion von klinisch isoliertem Symptom zu sicherer MS) bezog sich das Gremium auf die von Barkhof und von Tintoré überarbeiteten Kriterien (Barkhof et al., 1997; Tintoré et al., 2000). Vorteile dieser Kriterien sind eine relativ hohe Sensitivität (82%), aber in erster Linie auch eine höhere Spezifität (72%), als die von Paty et al. und Fazekas et al. zuvor publizierten Kriterien (Paty et al., 1988; Fazekas et al., 1988).

Um die MS-Diagnostik weiter zu verbessern, wurden die McDonald Kriterien durch die Gruppe um Polman et al. überarbeitet (Polman et al., 2005).

Das Gremium definierte 2 Möglichkeiten um die zeitliche Dissemination im MRT zu beweisen:

Eine KM anreichernde Läsion 3 Monate nach Symptombeginn ist ausreichend, wenn diese nicht im Zusammenhang mit der ursprünglichen Symptomatik steht.

Der Nachweis einer weiteren T2 Läsion in einer Kontroll-MRT, unabhängig vom Abstand zur 1. MRT-Untersuchung, gilt als ausreichend, sofern diese Ausgangs-MRT zumindest 30 Tage nach Symptombeginn durchgeführt wurde.

## Einleitung

Tabelle 5. Kriterien der räumlichen Disseminierung nach Barkhof<sup>1</sup> und Tintoré<sup>2</sup>

Positiver MRT-Befund (3 von 4 Kriterien müssen erfüllt sein)	
I	Eine KM anreichernde Läsion oder bei fehlender KM Anreicherung 9 hyperintense T2-Läsionen
II	≥ 1 infratentorielle Läsion
III	≥ 1 juxtakortikale Läsion
IV	≥ 3 periventrikuläre Läsionen
Bemerkung: Eine Spinale Läsion kann eine Zerebrale Läsion ersetzen.	

<sup>1</sup>(Barkhof et al., 1997) ; <sup>2</sup>(Tintoré et al., 2000)

Tabelle 6. Kriterien der zeitlichen Disseminierung<sup>1</sup>

MRT ≥ 3 Monate nach Symptombeginn	Eine KM aufnehmende Läsion: keine weiteren Untersuchungen notwendig Keine KM aufnehmende Läsion: Kontroll-MRT → neue T2- oder KM- Läsion ausreichend
MRT < 3 Monate nach Symptombeginn	2. MRT ≥ 3 Monate nach Symptombeginn nötig → neue KM aufnehmende Läsion ausreichend Keine neue Läsion im 2. MRT neuerliches MRT nach 3 weiteren Monaten nötig → T2-Läsion oder KM-Läsion ausreichend

<sup>1</sup>(McDonald et al., 2001)

Tabelle 7. Revision der Kriterien für die zeitliche Disseminierung<sup>1</sup>

MRT ≥ 3 Monate nach Symptombeginn	Eine KM aufnehmende Läsion wenn diese nicht mit der Lokalisation bei Erstmanifestation übereinstimmt
MRT ≥ 30 Tage nach Symptombeginn	Jede neue T2-Läsion im Vergleich zu einer Referenz MRT welche zumindest 30 Tage nach Symptombeginn durchgeführt wurde

<sup>1</sup>(Polman et al., 2005)

## Einleitung

Tabelle 8. Revision der McDonald Kriterien zur MS-Diagnose<sup>1</sup>

Klinisches Bild (Anzahl der Schübe)	Objektivierbare klinische Läsionen	Benötigte Untersuchungen zur MS-Diagnose
$\geq 2$	$\geq 2$	Keine
$\geq 2$	1	Räumliche Dissemination durch: MRT oder $\geq 2$ Läsionen im MRT typisch für MS + positiver Liquorbefund Weiterer klinischer Schub
1	$\geq 2$	Zeitliche Dissemination durch: MRT oder 2. Klinischer Schub
1	1	Räumliche Dissemination durch: MRT oder $\geq 2$ Läsionen im MRT typisch für MS + positiver Liquorbefund und Zeitliche Dissemination durch: MRT oder 2. Klinischer Schub

<sup>1</sup> (Polman et al., 2005)

Auch die Richtlinien für die PP-MS Diagnose wurden von Polman et al. überarbeitet. Mit dem Kernpunkt, dass ein pathologischer Liquorbefund zur Diagnose nicht mehr zwingend notwendig ist.

Tabelle 9. 2005 Revision der PP-MS Diagnostik

<p>1. Progression der Erkrankung über 1 Jahr (egal ob retrospektiv oder prospektiv festgelegt).</p> <p>2. Plus zwei der folgenden Kriterien:</p> <p style="padding-left: 20px;">a.) Pathologisches Schädel-MRT (9 T2 Läsionen oder <math>\geq 4</math> T2 Läsionen mit pathologischen VEP)</p> <p style="padding-left: 20px;">b.) Pathologisches Rückenmarks-MRT (2 fokale T2 Läsionen)</p> <p style="padding-left: 20px;">c.) Pathologischer Liquorbefund (Nachweis von oligoklonalen Banden oder gesteigertem IgG Index, oder beides)</p>
---

## Einleitung

Der prognostische Wert der McDonald Kriterien wurde in mehreren Studien überprüft. Dalton et al. konnten zeigen, dass eine MS-Diagnose anhand dieser Kriterien, erhoben nach einem Jahr, für Patienten, die nach 3 Jahren klinisch gesicherte MS entwickelten, eine Spezifität und Sensitivität von 83% aufweist (Dalton et al., 2002).

Tintoré et al. überprüften die ursprünglichen McDonald Kriterien von 2001 und konnten dabei eine Sensitivität von 74% und eine Spezifität von 86% aufzeigen. Durch die Anwendung der Kriterien wurden in einem Zeitraum von 12 Monaten verglichen mit den Poser-Kriterien bei 4 mal so vielen Patienten die Diagnose MS gestellt (Tintoré et al., 2003).

Bezugnehmend auf die Barkhof Kriterien für räumliche Dissemination merkten Sastre-Garriga et al. an, dass die Spezifität bei Patienten mit Hirnstammsymptomen im Rahmen der Erstmanifestation gegenüber allen anderen Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom geringer ist (Sastre-Garriga et al., 2004).

Auch die Rolle von Rückenmarksläsionen als Ausdruck der räumlichen Dissemination wurde in der Überarbeitung der McDonald Kriterien neu definiert. Die ursprüngliche Aussage, dass eine spinale Läsion eine zerebrale Läsion ersetzen kann, erwies sich als unzureichend, da sie mehrere Interpretationsmöglichkeiten zulässt. Zum Beispiel: Eine RM-Läsion kann verwendet werden um das Kriterium für 9 zerebrale T2-Läsionen zu erfüllen (Korteweg et al., 2005).

So wurde in der Revision festgelegt, dass eine RM-Läsion eine infratentorielle Läsion ersetzen kann, nicht jedoch eine periventrikuläre oder juxtakortikale Läsion. Eine KM aufnehmende spinale Läsion ist gleichzusetzen mit einer zerebralen Läsion. Zusätzlich dürfen spinale und zerebrale Läsionen zusammengezählt werden um die Kriterien für räumliche Dissemination zu erfüllen (Polman et al., 2005).

Swanton et al. präsentierten 2006 eine Modifikation der diagnostischen MRT-Kriterien. Das Ziel war die Anzahl der T2-Läsionen, sowie deren Lokalisation im Rahmen der räumlichen Dissemination auf ein Minimum zu reduzieren. Zumindest eine T2-Läsion in mindestens 2 von 4 Regionen (juxtakortikal, periventrikulär, infratentoriell, spinal) wird als Voraussetzung für die räumliche Verteilung definiert. Zusätzlich wurden auch die Kriterien für die zeitliche Dissemination verändert, sodass nun eine neue T2-Läsion in einer Kontroll-MRT, unabhängig vom Zeitpunkt und vom Abstand zur ersten MRT-Untersuchung, als ausreichend betrachtet wird. Außerdem ist eine Kontrastmittelgabe bei diesen Kriterien nicht zwingend notwendig.

Die Ergebnisse der Studie, überprüft an 90 Patienten, zeigten gegenüber den McDonald Kriterien eine deutliche Zunahme der Sensitivität von 46% auf 77%, sowie eine Steigerung der Genauigkeit von 73% auf 83% (Swanton et al., 2006).

In einer Folgestudie mit einem größeren Patientenkollektiv konnten Swanton et al. ähnliche Ergebnisse zeigen (Swanton et al., 2007).

### 1.5.3 Die Schwächen der konventionellen MRT

Die konventionelle MRT stellt nach wie vor das bedeutsamste Hilfsmittel in der Diagnostik der Multiplen Sklerose dar. Trotz der großen diagnostischen Wertigkeit, gibt es eine Diskrepanz zwischen dem klinischen Erscheinungsbild und den Befunden im MRT (auch als klinisch-radiologisches Paradoxon bezeichnet), sodass es nicht möglich ist, das gesamte Krankheitsspektrum mithilfe der konventionellen MRT zu erfassen. Folgende Punkte spielen hierfür eine Rolle (Rovira & León, 2008):

- Begrenzte Spezifität der MRT für die zahlreichen pathologischen Substrate der MS
- Fehlende Möglichkeit die Schädigung der sogenannten „normal erscheinenden Weißen Substanz“ zu quantifizieren
- Die Schädigung der Grauen Substanz kann nicht beurteilt werden
- Unterschiedliche Lokalisation der Plaques und deren Manifestation in Bezug auf die Klinik
- Mangelnde Nachweisbarkeit von Reparaturmechanismen

### 1.5.4 Differentialdiagnosen der Multiplen Sklerose im MRT

Es gibt eine Fülle von Erkrankungen, die pathologische fohale MRT-Befunde sowohl im Gehirn als auch im Rückenmark mit Ähnlichkeiten zu MS-Befunden zeigen. Für die diagnostische Unterscheidung ist oftmals die Lokalisation der Läsion beziehungsweise die klinische Symptomatik entscheidend.

Kleine punktförmige T2-Herde werden mit zunehmendem Alter häufig beobachtet. Ursache dieser Läsionen ist meist eine Mikroangiopathie. Solche Läsionen können in mehr als der Hälfte der Normalbevölkerung über 50 Jahren gefunden werden (Tintoré et al., 2006).

Die Läsionen sind normalerweise kleiner als MS-Plaques und befinden sich, häufig in deutlichem Abstand zu den Ventrikeln, im tiefen subkortikalen Marklager (Compston & McAlpine, 2006).

Zu den weiteren Differentialdiagnosen gehören Varianten der MS wie die Neuromyelitis optica (NMO), Balo's konzentrische Sklerose und die Akute Multiple Sklerose (Marburg Typ). Zusätzlich kann neben anderen Erkrankungen auch die Sarkoidose (Bode et al., 2001), eine progressive Leukoenzephalopathie (Whiteman et al., 1993; Thurnher et al., 2001) und vor allem die Akute disseminierte Enzephalomyelitis (Dale et al., 2000) im MRT ähnliche Befunde wie die MS zeigen.

### **1.6 Der prognostische Wert der MRT**

Wie bereits erwähnt spielen konventionelle MRT-Parameter wie T1/T2-gewichtete Läsionen eine wichtige Rolle in der Diagnostik der Multiplen Sklerose. Der individuelle Verlauf der Multiplen Sklerose ist jedoch höchst unterschiedlich und lässt sich bis jetzt auch nur unbefriedigend vorhersagen.

Viele der bisher publizierten Studien widmen sich der Fragestellung, inwieweit es möglich ist, über konventionelle MRT-Parameter das Risiko der Entwicklung einer MS bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom vorauszusagen. Von großem Interesse ist natürlich auch, ob MRT-Parameter den zukünftigen Verlauf der Erkrankung sowie den Schweregrad der Behinderung prognostizieren können.

Eine 140 Patienten umfassende Kohorte von Patienten mit anfänglich klinisch isoliertem Syndrom, die zwischen 1984 und 1987 sowohl klinisch als auch mittels MRT untersucht wurde, wurde durch O'Riordan et al. nach 10 Jahren, durch Brex et al. nach 14 Jahren und schließlich durch Fisniku et al. nach einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren auf einen Zusammenhang zwischen MRT-Parametern und dem Schweregrad der Erkrankung der Patienten geprüft (O'Riordan et al., 1998; Brex et al., 2002; Fisniku et al., 2008).

O'Riordan et al. konnten zeigen, dass von 54 Patienten mit Läsionen in der T2-Gewichtung, 45 (= 83%) nach 10 Jahren eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose aufwiesen, während lediglich 3 von 27 (= 11%) Patienten mit anfänglich unauffälligem MRT eine klinisch gesicherte MS entwickelten (O'Riordan et al., 1998).

Brex et al. untersuchten 71 Patienten nach 14 Jahren. 88% der Patienten mit anfänglich pathologischem MRT-Befund, sowie 19% mit unauffälligem MRT entwickelten eine klinisch

gesicherte Multiple Sklerose.

Ebenso konnte diese Studie höhere Läsionsvolumina in T2 bei Patienten mit sekundärer Progredienz im Vergleich zu schubförmigen Patienten nachweisen.

Der EDSS, erhoben nach 14 Jahren, korrelierte mit dem Läsionsvolumen im MRT nach 5 Jahren ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ), sowie mit der Zunahme des Läsionsvolumens innerhalb der ersten 5 Jahre ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ) (Brex et al., 2002). Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass MRT-Parameter 2-5 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome einen Vorhersagewert für den klinischen Langzeitverlauf der MS haben.

Dies konnte von Fisniku et al. nach einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren bestätigt werden. Von 107 erfassten Patienten, alle mit anfänglich klinisch isoliertem Syndrom, entwickelten 63% eine klinisch gesicherte MS. Von diesen Patienten zeigten wiederum 82% ein pathologisches und 21% ein normales MRT im Rahmen der Basisuntersuchung. Signifikant unterschiedlich ist vor allem die Zunahme des T2-Läsionsvolumens bei sekundär progredienten Patienten mit durchschnittlich  $2,89 \text{ cm}^3$  pro Jahr, während Patienten mit schubförmiger Verlaufsform eine Progredienz von circa  $0,80 \text{ cm}^3$  pro Jahr aufweisen. (Fisniku et al., 2008).

Auch Mammi et al. fanden in ihrer (130 Patienten zählenden) Kohorte eine schwache Korrelation zwischen dem Läsionsvolumen und dem EDSS ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,0006$ ). Wenn für die Analyse nur RR-MS und SP-MS Patienten betrachtet wurden, konnte die Stärke der Korrelation gesteigert werden ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,0001$ ) (Mammi et al., 1996).

Rudick et al. zeigten bei 30 Patienten mit schubförmiger MS, dass das T2-Läsionsvolumen stark mit dem Verlust an Hirnparenchym ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,0001$ ) sowie dem Schweregrad der Behinderung ( $r = -0,50$ ;  $p = 0,005$ ) korreliert. (Rudick et al., 2006)

Tintoré et al. publizierten 2006, dass nach einer mittleren Beobachtungszeit von 7 Jahren 72% der Patienten mit pathologischem MRT eine MS nach den McDonald Kriterien entwickelten. Im Gegensatz dazu konnte nur bei 9% der Patienten mit primär normalem MRT die Diagnose gestellt werden. Zusätzlich wurde in dieser Studie festgestellt, dass 63% der Patienten, die 3 oder 4 Punkte der Barkhof Kriterien erfüllen, eine klinisch gesicherte MS entwickeln. demgegenüber stehen nur 9%, welche trotz fehlender Barkhof Kriterien eine MS-Diagnose aufweisen. Die Hazardratio (HR), welche in diesem Fall als das Risiko eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln definiert wurde, betrug bei Patienten mit 1-2 Barkhof Kriterien

## Einleitung

6,1 bei Patienten mit 3-4 Kriterien 17. Die entsprechende mittlere „Überlebenszeit“ (Zeit vom 1. neurologischen Ereignis zur definitiven Diagnose) lag bei 77,7 bzw. bei 46,8 Monaten. Während Patienten mit 1 – 3 T2-Läsionen eine HR von 4,3 aufwiesen, stieg dieser Wert bei Patienten mit mehr als 10 Läsionen auf 19,3 an (Tintoré et al., 2006).

Neben den Läsionsvolumina könnte auch die Lokalisation der Läsionen im Hirn eine prognostische Wertigkeit besitzen. So konnte Minneboo et al. bei 42 Patienten mit anfänglich klinisch isoliertem Syndrom über eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 8,7 Jahren zeigen, dass zwei oder mehr infratentorielle Läsionen den Schweregrad der Behinderung am besten voraussagen. Als abhängige Variable wurde die Zeit bis zum Erreichen eines EDSS Wertes von 3 gewählt. Patienten mit spinalen Läsionen zeigten durchschnittlich mehr infratentorielle Läsionen als Patienten mit Optikus Neuritis (Minneboo et al., 2004).

Neben den die Symptomatik erklärenden Läsionen, können bei etwa 2/3 der Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom zusätzlich stumme Läsionen in der MRT des Schädels und des Rückenmarks gefunden werden. In einer Studie von Morrissey et al. entwickelten 72% der Patienten, die in der Basisuntersuchung 5 Jahre zuvor stumme Läsionen im Schädel MRT zeigten, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose. Im Gegensatz dazu trat bei nur 6% der Patienten ohne stumme Läsionen eine MS auf (Morrissey et al., 1993).

Innerhalb der letzten Jahre gewann die Messung der Hirnatrophie zunehmend an Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass verschiedene Atrophiemarker mit dem Schweregrad der Behinderung korrelieren (Kalkers et al., 2001). Fisher et al. konnte in einer 8-jährigen Beobachtungsstudie einen Zusammenhang zwischen EDSS und Hirnatrophie nachweisen (Fisher et al., 2002).

Zusätzlich steht eine Zunahme der Atrophie in Zusammenhang mit abnehmender kognitiver Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten (Lazeron et al., 2006). Auch unsere Studie untersuchte unter anderem die Stärke von Atrophiemarkern als Prädiktor (siehe Kap.3).

Inwiefern der weitere Krankheitsverlauf bei MS-Patienten, die schon seit einigen Jahren erkrankt sind, durch konventionelle MRT-Parameter prognostiziert werden kann, wurde durch Minneboo et al. an 43 Patienten untersucht. Dabei wurde ein multiparametrisches MRT Modell (T2-Läsionsvolumen = T2-LV, Black hole Läsionsvolumen = BH-LV, brain parenchymal fraction = BPF, Ventrikuläre Fraktion= VF) erstellt und anhand eines

Regressionsmodells analysiert. Am Ende konnte durch das im Modell verbliebene BH-LV 20% der Varianz des Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) erklärt werden (Minneboo et al., 2009). Dieses Ergebnis bedeutet, dass alleinig durch das BH-LV 20% des Schweregrades der Behinderung (gemessen als MSSS) der Patienten erklärt werden konnte. In Anbetracht der bereits oben genannten Heterogenität der Multiplen Sklerose würde dies, soweit in anderen Kohorten reproduzierbar, einen wichtigen Schritt im Rahmen der Suche nach prognostischen MRT-Parametern darstellen.

### **1.7 Ableitung der Fragestellung**

Die bisherige Einleitung sollte dazu dienen, ein Verständnis für die ausgeprägte Heterogenität der Multiplen Sklerose zu erlangen. Gleichzeitig lässt sich aus dem bisher Gesagten ableiten, dass sich, trotz einer Vielzahl von verfügbarer Untersuchungen und stetiger Verbesserung der Magnetresonanztomographie als „Goldstandard“ in der Diagnostik, der individuelle Verlauf der Multiplen Sklerose anhand der konventionellen MRT offenbar nur unbefriedigend voraussagen lässt, wengleich neueste Untersuchungen (Minneboo et al., 2009) auf einen stark prädiktiven Wert einzelner Parameter, wie etwa des BH-LV hinweisen.

In der vorliegenden Studie soll daher neuerlich geprüft werden, ob dies auch, für initial schubförmige MS-Patienten mit einigen Jahren Erkrankungsdauer und routinemäßiger Behandlung zutrifft.

## 2. Methoden

### 2.1. Patienten

Die Studie basierte auf einer ursprünglichen Kohorte von 99 Patienten mit klinisch gesicherter Multipler Sklerose gemäß den Poser-Kriterien und wurde bereits im Rahmen einer anderen Fragestellung durch Enzinger et al. untersucht (Enzinger et al., 2004). Um eine möglichst einheitliche Kohorte zusammenzustellen, richtete sich die Auswahl der Patienten nach der MS-Verlaufsform zu Studienbeginn. So wurden ausschließlich Patienten mit anfänglich schubförmiger (RR) Verlaufsform ausgewählt. Ziel dieser Studie war es, von möglichst vielen Patienten Informationen zum klinischen Langzeitverlauf zu erheben und schließlich den prädiktiven Wert der MRT auf den Langzeitverlauf zu ergründen.

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, wurden die klinischen Daten der Kontrolluntersuchungen (KU) aus den Patientenakten der Multiple Sklerose Ambulanz der Universitätsklinik für Neurologie, sowie aus den gespeicherten Daten des Krankenhausinformationssystems MEDOCS im Universitätsklinikum Graz erhoben. Weiters wurde versucht, die Patienten zu kontaktieren um diese entweder zu einer klinischen Untersuchung einzubestellen, oder so fern das nicht möglich war, die EDSS-Werte telefonisch zu erheben.

15 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da keine Kontrolluntersuchungen und somit auch keine aktuellen EDSS-Werte vorlagen. Der Ausschluss erfolgte auf Grund nicht gespeicherter Adressdaten und damit fehlender Kontaktierbarkeit der Patienten. Ein Patient wurde wegen eines Leberzellkarzinoms mit multiplen Metastasen ausgeschlossen. Diese Patienten unterschieden sich bezüglich der vorhandenen klinischen Daten, wie z.B. EDSS zu Basisuntersuchung (BU) oder Alter zu Erkrankungsbeginn, jedoch nicht signifikant von der endgültigen Kohorte. (siehe Tab. 10)

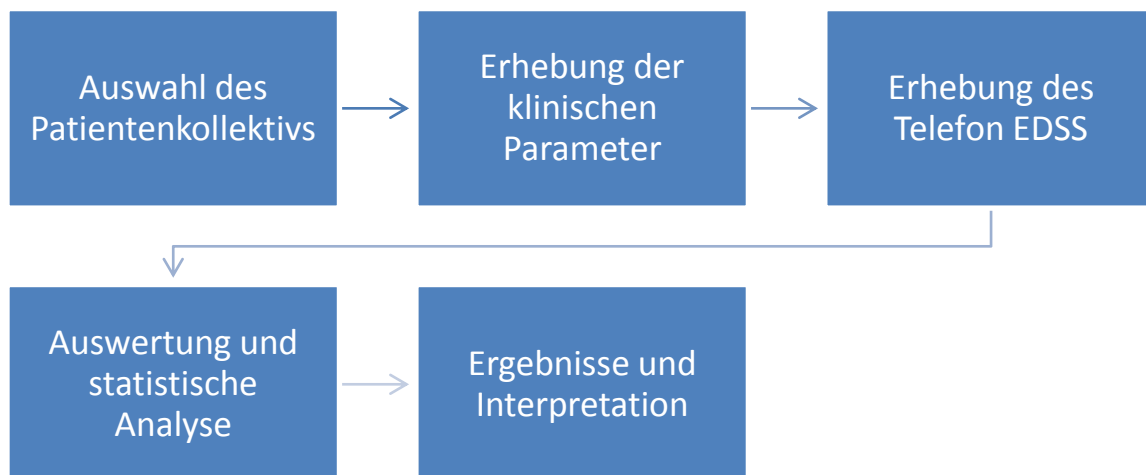
Bei 10 Patienten ohne aktuelle klinische Untersuchung, die keine Möglichkeit hatten, die Ambulanz der Neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Graz zu besuchen, wurde telefonisch ein EDSS-Wert anhand eines standardisierten Fragebogens, nach Lechner-Scott et al., erhoben (Lechner-Scott et al., 2003).

Schlussendlich konnten somit 84 Patienten (54 Frauen, 27 Männer) in dieser Studie eingeschlossen werden. Folgende klinische Werte wurden erhoben:

## Methoden

- Alter bei MS-Diagnose
- Alter zu Beginn der Studie
- Krankheitsdauer zu Beginn der Studie
- Konversionsrate von schubförmiger (RR) zu sekundär progredienter (SP) Verlaufsform
- Therapieform zu Beginn und zur 2. Kontrolluntersuchung
- Schweregrad der Behinderung gemessen anhand des EDSS zu Beginn der Studie, sowie zur 1. und 2. Kontrolluntersuchung gemessen
- Der MSSS Wert wurde über den EDSS zum Zeitpunkt der 2. Kontrolluntersuchung anhand einer standardisierten Tabelle aus der Studie von Roxburgh et al. berechnet (Roxburgh et al., 2005). Da bei vier Patienten die Krankheitsdauer über 30 Jahren lag und die Berechnung des MSSS für eine Krankheitsdauer über 30 Jahren nicht möglich ist, wurde der MSSS, auf Grund der Annahme, dass der MSSS im Krankheitsverlauf stabil bleibt, über den EDSS zum Zeitpunkt der 1. Kontrolluntersuchung bestimmt.

Abbildung 8. Arbeitsschritte zur Erstellung der Studie



Im Verlauf dieser Studie wurde auch geprüft, ob der MSSS über den Beobachtungszeitraum wie ja prinzipiell intendiert, stabil bleibt. Da es bei den oben genannten 4 Patienten nicht möglich war, zu allen Untersuchungszeitpunkten einen MSSS zu erheben, wurden diese 4 Patienten (2 schubförmig, 2 sekundär progredient) für diese Berechnungen ausgegliedert. Bei den übrigen Patienten wurde der MSSS aus den EDSS Werten zum Zeitpunkt der Basis sowie zur 1. und 2. Kontrolluntersuchung bestimmt. Bei 2 Patienten fehlte der EDSS zum Zeitpunkt der 1. Kontrolluntersuchung, folglich konnte dadurch auch kein MSSS für diesen Zeitraum

## Methoden

berechnet werden.

Bei der Analyse auf potentielle Unterschiede zwischen den beiden Verlaufsgruppen (RR und SP) wurde die um 4 Patienten reduzierte Kohorte (n = 80) für die Berechnungen herangezogen.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zu Erkrankungsbeginn bei 29,2 Jahren (13-57 Jahre) und bei Studienbeginn bei 35,5 Jahren (13 – 58 Jahre).

Das Intervall zwischen Basisuntersuchung und 2. Kontrolluntersuchung betrug durchschnittlich 10,8 Jahre (3,9 – 15,8 Jahre).

Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung standen 78 Patienten (92,9%) unter immunmodulierender Therapie. Dieser Anteil sank zum Zeitpunkt der 2. Kontrolluntersuchung auf 53 Patienten (63,1%). Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung wurden folgende Therapeutika appliziert: 6% Azathioprin, 1,2% Glatirameracetat, 38,1% Interferon beta 1a, 44% Interferon beta 1b, 3,6% Intravenöse Immunglobuline.

Zum Zeitpunkt der 2. Kontrolluntersuchung erhielten noch 53 (63,1%) der Patienten eine immunmodulierende Behandlung: 9,5% Avonex<sup>®</sup> (Interferon beta 1a), 29,8% Betaferon<sup>®</sup> (Interferon beta 1b), 15,5% Rebif<sup>®</sup> (Interferon beta 1a), 3,6% Copaxone<sup>®</sup> (Glatirameracetat), 2,4% Intravenöse Immunglobuline, je 1,2% Imurek<sup>®</sup> (Azathioprin) und Novantron<sup>®</sup> (Mitoxantron).

## Methoden

Tabelle 10. Klinische Merkmale der Gesamtkohorte

Parameter	Gesamtkohorte n = 84	Median
Geschlecht weiblich : männlich n (%)	57:27 (67,9 : 32,1)	
Alter zu Erkrankungsbeginn (Jahre) MW± SD (Spannweite)	29,2 ± 8,2 (13 - 57)	29,0
EDSS BU MW ± SD (Spannweite)	1,6 ± 1,2 (0 - 6,0)	1,5
EDSS 1.KU* MW ± SD (Spannweite)	2,1 ± 1,7 (0 - 6,5)	1,5
EDSS 2.KU MW ± SD (Spannweite)	3,3 ± 2,4 (0 - 9,0)	3,0
MSSS 2.KU MW ± SD (Spannweite)	3,13 ± 2,74 (0,05 - 9,80)	2,72
Krankheitsdauer zur BU (Jahre) MW± SD (Spannweite)	6,4 ± 6,4 (0- 24,8)	5,2
Intervall BU – 2.KU (Jahre) MW ± SD (Spannweite)	10,8 ± 2,7 (3,9 - 15,8)	11,1
DMT zur BU n (%)	78 (92,9)	
DMT zur 2. KU n (%)	53 (63,1)	

n = Anzahl; BU = Basisuntersuchung; KU= Kontrolluntersuchung; DMT = immunmodulierende Therapie;  
MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; \* n = 82

Tabelle 11. Klinische Parameter der ausgeschlossenen Patienten

Parameter	Kohorte n = 15	Median
Geschlecht weiblich : männlich n (%)	11 : 4 (73,3 : 26,7)	
Alter zu Erkrankungsbeginn (Jahre) MW± SD (Spannweite)	27,2 ± 8,3 (15 - 44)	26,0
EDSS BU* MW ± SD (Spannweite)	1,5 ± 0,9 (0 - 3,0)	2,0
EDSS 1.KU MW ± SD (Spannweite)	2,0 ± 2,1 (0 - 7)	2,0
Krankheitsdauer zur BU (Jahre) MW± SD (Spannweite)	6,5 ± 10,7 (0- 44)	5,0
Intervall BU – 1.KU (Jahre) MW ± SD (Spannweite)	2,5 ± 0,9 (1 - 4)	2,9
DMT zur BU n (%)	9 (60)	

n = Anzahl; BU = Basisuntersuchung; KU= Kontrolluntersuchung; DMT = immunmodulierende Therapie;  
MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; \* n = 14

## 2.2. Die Magnetresonanztomographie

Alle Patienten wurden zwei MRTs des Gehirns unterzogen. Der Abstand zwischen der ersten und zweiten MRT betrug mindestens 2-, durchschnittlich 2,5 Jahre (2 – 3,1).

Das MRT Untersuchungsprotokoll bestand aus: Konventionelles Spin Echo (CSE) T2-Gewichtung (repetition time [TR], 2200 Millisekunden; echo time [TE], 30 Millisekunden und T1 gewichtete axiale Scans nach Kontrastmittelgabe TR/TE = 600/15 Millisekunden, 0,1 mmol/kg Gadolinium-DTPA Magnevist, Schering Deutschland). Alle Scans wurden an einem 1,5 Tesla Gerät (Gyrosan NT; Philips Medical System, Eindhoven, Niederlande) durchgeführt, anhand eines standardisierten Protokolls und identischer Geometrie (Feldgröße, 230 mm; 256 x 256, Schichten, 20 -22; Schichtdicke, 5mm) (Enzinger et al., 2004).

Die Black Hole Ratio (BHR) berechnet sich aus: 
$$\frac{\text{T1-Läsionsvolumen}}{\text{T2-Läsionsvolumen}} \times 100$$

Für die Vorhersage der Hirnatrophie wurde die vollautomatisierte Siena Software, mit T2-gewichteten CSE Sequenzen, eingesetzt. Die Zunahme der Hirnatrophie wird als Prozentsatz der Veränderung des Hirnvolumens (brain volume change = BVC) angegeben (Enzinger et al., 2004).

Die BVC konnte bei 7 Patienten auf Grund schlechter Bildqualität nicht bestimmt werden.

## 2.3. Statistische Analyse

Für die Auswertung der Daten die keiner Normalverteilung (getestet durch Histogramme) folgten, wie EDSS, MSSS und MRT-Parameter, wurde zum Vergleich der Mittelwerte der Mann-Whitney U-Test als nicht parametrisches Testverfahren gewählt. Die Analyse der demographischen Daten wurde mit Hilfe des Student T-Test durchgeführt. Um zwischen dichotomen Daten, wie Therapie (ja/nein) oder Kontrastmittelaufnahme (ja/nein), zwischen den Gruppen (RR und SP) auf Signifikanz zu testen, wurden Kreuztabellen mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests erstellt.

Die Ergebnisse werden als Mittelwert (Spannweite) angegeben.

Um potentielle Zusammenhänge zwischen den klinischen Merkmalen, sowie zu den MRT-Parametern zu untersuchen, wurde die nicht parametrische Korrelationsanalyse nach Spearman verwendet. Dabei können Werte zwischen +1 (= positiver Zusammenhang) und -1

## Methoden

(= negativer Zusammenhang) auftreten. Ein Wert um 0 bedeutet, dass kein Zusammenhang zwischen den beobachteten Merkmalen besteht.

Um festzustellen ob die MRT-Parameter mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren, wurde die Lineare Regressionsanalyse angewendet. Dabei wurde der Zusammenhang einer kontinuierlich abhängigen Variable (MSSS zur 2. KU) und unabhängigen Variablen (MRT-Parameter, klinische Parameter) getestet.

In Anlehnung an die Studie von Minneboo et al. wurden „Zusammenfassende Parameter“ erstellt. Dies geschah einerseits um die Zahl der unabhängigen Parameter zu reduzieren, andererseits um Daten der Basis- und Kontrolluntersuchungen mit einfließen zu lassen.

Für folgende Merkmale wurden solche „Zusammenfassenden Parameter“ berechnet:

- BVC
- T1-LV
- T2-LV

Dafür wurde folgende Formel benutzt:

$$\frac{\text{Wert 1. MRT-Untersuchung} + \text{Wert 2. MRT-Untersuchung}}{\text{Krankheitsdauer zur Basisuntersuchung} + \text{Krankheitsdauer zur 1. Kontrolluntersuchung}}$$

Zusätzlich wurde die jährliche Änderung zwischen 1. und 2. MRT für folgende Werte berechnet: BVC, T1-LV, T2-LV.

$$\frac{\text{Wert 2. MRT-Untersuchung} - \text{Wert 1. MRT-Untersuchung}}{\text{Intervall zwischen 1. und 2. MRT}}$$

Um zu testen, welcher der MRT-Parameter die stärkste unabhängige Korrelation zum MSSS aufweist, wurde zunächst eine univariate Regressionsanalyse durchgeführt. Im weiteren Verlauf wurde ein multiples Regressionsmodell erstellt, das folgende Werte enthielt:

- Zusammenfassende Parameter für: BVC, T1-LV, T2-LV
- Zunahme von T1- und T2-LV
- Anzahl Gadolinium aufnehmender Läsionen zur 1. MRT-Untersuchung.

## Methoden

Im nächsten Schritt wurden klinische Parameter, wie MSSS, Alter zu Erkrankungsbeginn etc., dem Modell hinzugefügt um den potentiellen Einfluss dieser Variablen auf das Modell zu testen.

Um herauszufinden, ob es Parameter gibt, welche die sekundäre Progredienz, die bei einigen Patienten im Beobachtungszeitraum auftrat, erklären könnten, wurde ebenfalls eine Regressionsanalyse durchgeführt. Da mit der Wahl der Konversion als abhängiger Variable eine nominalverteilte Variable verwendet wurde, erfolgte die Auswertung mit Hilfe der binären logistischen Regression. Als unabhängige Variablen dienten auch hier die MRT- und klinischen Parameter.

Sämtliche Ergebnisse der Regressionsanalyse werden in Prozent der erklärenden Varianz der jeweiligen abhängigen Variablen angegeben.

Alle Berechnungen wurden mit SPSS 16 für Windows durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. MRT-Parameter

Allgemein konnte nur eine mäßige Zunahme des Läsionsvolumens zwischen erster und zweiter MRT-Untersuchung beobachtet werden. So stieg das T2-LV von 10,5 (0,3 - 57,1) auf 11,6 cm<sup>3</sup> (0,2 - 55,1) an. Das bedeutet eine durchschnittliche Zunahme von 0,4 cm<sup>3</sup> (-10,4 - 13,4) pro Jahr. (p = 0,01)

Das T1-LV verzeichnete im Beobachtungszeitraum einen Anstieg von 0,9 cm<sup>3</sup> (0 - 13,6) auf 1,1 cm<sup>3</sup> (0-9,6), was einer Zunahme von 0,1 cm<sup>3</sup> pro Jahr entspricht. (p = 0,05) Die BHR stieg von 5,7% (0 - 33,3) auf 8,0% (0 - 55,6). (p = 0,02) Die jährliche Abnahme des Hirnvolumens (BVC) betrug 0,3% (-1,8 - 0,5).

Ebenfalls wurde untersucht, ob es Unterschiede bei Patienten mit hohem bzw. niedrigem MSSS im Verhältnis zu den MRT-Parametern gibt. Dazu wurden die Patienten in Quartile entsprechend ihrer MSSS Werte aufgeteilt. Im Mann-Whitney U-Test konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit niedrigen Werten (MSSS 0 - 0,78) und der Gruppe mit den höchsten Werten (MSSS > 4,65) gefunden werden..

Mit der Korrelationsanalyse nach Spearman wurde auf einen potentiellen Zusammenhang der einzelnen MRT-Parameter hin getestet. Dabei zeigte die BHR zum Zeitpunkt des 1. MRT erwartungsgemäß eine starke Korrelation mit dem T2- und T1-LV sowohl zur 1. MRT (r = 0,55, p = < 0,001 bzw. r = 0,95, p < 0,001) als auch zur 2. MRT (r = 0,54, p = < 0,001 bzw. r = 0,74, p = < 0,001).

Keine Korrelation fand sich zwischen den MRT-Parametern und dem MSSS zur 2. KU. Eine schwache Korrelation zeigte der EDSS zur BU mit dem T1-LV zur 1. MRT (r = 0,25; p = 0,021), BHR zur 1. MRT (r = 0,25; p = 0,019) und dem T1-LV zur 2. MRT (r = 0,22; p = 0,042). Der EDSS zur 2. KU korrelierte schwach mit der BHR zur 1. MRT (r = 0,21; p = 0,45) sowie mit der jährlichen Zunahme des T2-LV (r = 0,27; p = 0,011).

Beim Vergleich der klinischen Phänotypen RR-MS und SP-MS ergaben sich bezüglich der MRT-Parameter folgende signifikante Unterschiede: Das T1-LV betrug zur BU in der RR-Gruppe 0,8 cm<sup>3</sup> (0 - 13, 6) und in der SP-Gruppe 1,3 cm<sup>3</sup> (0 - 9,1) (p = 0,041). Die BHR zur BU belief sich in der RR-Gruppe auf 4,2% (0 - 32,5) und in der SP-Gruppe auf 9,7% (0 -

## Ergebnisse

33,3) ( $p = 0,007$ ). Die Zunahme des T2-LV betrug in der RR-Kohorte  $0,1 \text{ cm}^3$  pro Jahr und in der SP-Kohorte  $1,4 \text{ cm}^3$  pro Jahr ( $p = 0,023$ ). Für die übrigen MRT-Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. (siehe Tab. 11).

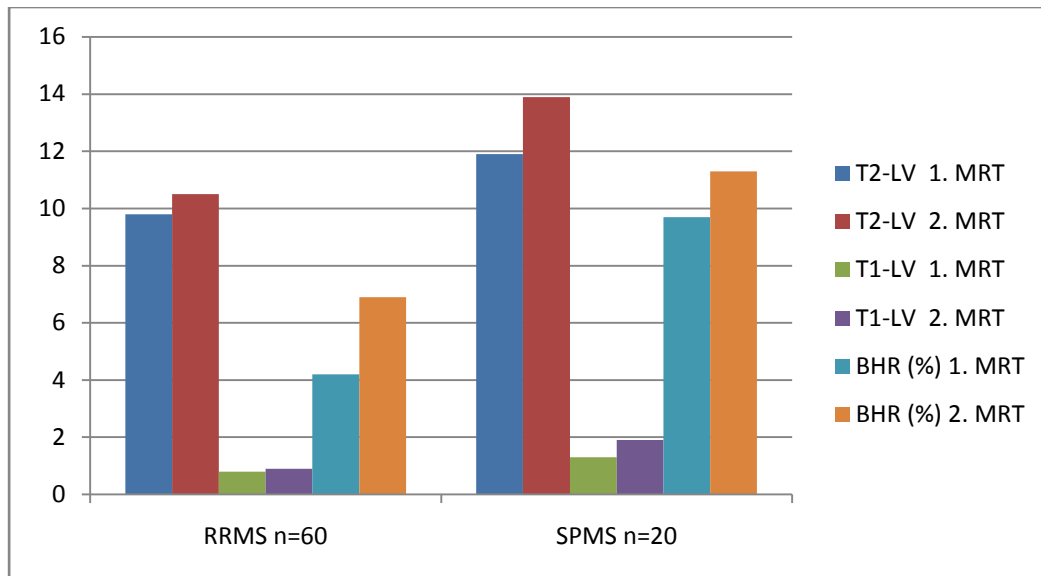
## Ergebnisse

Tabelle 12. Vergleich der MRT-Parameter zwischen der Gesamtkohorte und den Gruppen (RR und SP)

MRI Parameter	Gesamtkohorte n = 84	Median	RR-MS n=60	Median	SP-MS n=20	Median	p-Wert <sup>a</sup>
T2 LV1.MRT (cm <sup>3</sup> ) MW ± SD	10,5 ± 11,3 (0,3 - 57,1)	6,9	9,8 ± 10,0 (0,5 - 41,9)	7,8	11,9 ± 14,6 (0,3 - 57,1)	6,1	0,785
T1 LV 1.MRT (cm <sup>3</sup> ) MW ± SD	0,9 ± 2,0 (0 - 13,6)	0,1	0,8 ± 2,0 (0 - 13,6)	0,0	1,3 ± 2,3 (0 - 9,1)	0,45	0,041
BHR 1.MRT (%) MW ± SD	5,7 ± 8,2 (0 - 33,3)	1,2	4,2 ± 7,2 (0 - 32,5)	0,0	9,7 ± 9,8 (0 - 33,3)	7,7	0,007
KM - Aufnahme zu BU n=78 ja/nein (%)	31/ 47 (39,7/60,3)		23 / 31 (42,6 / 57,4)		7 / 13 (35 / 65)		0,104
T2 LV 2.MRT (cm <sup>3</sup> ) MW ± SD	11,6 ± 11,4 (0,2 - 55,1)	8,6	10,5 ± 10,2 (0,2 - 55,1)	8,9	13,9 ± 13,8 (0,9 - 47,8)	8,9	0,365
T1 LV 2.MRT (cm <sup>3</sup> ) MW ± SD	1,1 ± 2,0 (0 - 9,6)	0,3	0,9 ± 1,6 (0 - 9,3)	0,3	1,9 ± 2,8 (0 - 9,6)	0,7	0,197
BHR 2.MRT (%) MW ± SD	8,0 ± 10,0 (0 - 55,6)	5,4	6,9 ± 8,2 (0 - 32,6)	4,0	11,3 ± 14,6 (0 - 55,6)	6,2	0,347
A. Zunahme T2 LV (cm <sup>3</sup> /Jahr) MW ± SD	0,4 ± 2,4 (-10,4 - 13,4)	0,2	0,1 ± 2,0 (-10,4 - 4,2)	0,2	1,4 ± 3,3 (-5,3 - 13,4)	0,8	0,023
A. Zunahme T1 LV (cm <sup>3</sup> /Jahr) MW ± SD	0,1 ± 0,6 (-1,0 - 4,8)	0,0	0,07 ± 0,3 (-1,0 - 1,5)	0,0	0,4 ± 1,1 (-0,3 - 4,8)	0,0	0,646
BVC* (%) MW ± SD	-0,3 ± 0,4 (-1,8 - 0,5)	-0,2	-0,2 ± 0,4 (-1,5 - 0,5)	-0,2	-0,4 ± 0,6 (-1,8 - 0,4)	-0,2	0,439
Zusammenfassender Parameter T2 <sup>1</sup> MW ± SD	2,6 ± 3,9 (0,4 - 27,2)	1,3	2,8 ± 4,1 (0,4 - 27,2)	1,3	2,5 ± 3,4 (0,5 - 13,3)	1,0	0,625
Zusammenfassender Parameter T1 <sup>2</sup> MW ± SD	0,2 ± 0,5 (0 - 3,8)	0,04	0,2 ± 0,4 (0 - 2,0)	0,02	0,3 ± 0,8 (0 - 3,8)	0,1	0,384
Zusammenfassender Parameter BVC <sup>3</sup> MW ± SD	-0,02 ± 0,01 (-0,1 - 0,03)	-0,01	-0,02 ± 0,03 (-0,1 - 0,03)	-0,01	-0,03 ± 0,05 (-0,1 - 0,02)	-0,01	0,505

A. = Annualisierte; n = 78; BVC = brain volume change; BHR = black hole ratio; <sup>a</sup>Mann-Whitney U-Test; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; <sup>1</sup>(T2BI+T2FU/disdurBL+disdurFU1); <sup>2</sup>(T1BI+T1FU/disdurBL+disdurFU1); <sup>3</sup>(BVC/disdurFU2)

Abbildung 9. Verhältnis der Läsionsvolumina zwischen den Gruppen (RR und SP)



## 3.2. Regressionsanalyse

In der univariaten Analyse zeigte ausschließlich der zusammenfassende Wert für BVC einen signifikanten Zusammenhang mit dem MSSS (zum Zeitpunkt der 2.KU) als abhängiger Variable ( $p = 0,02$ ;  $\beta = -0,25$ ).

Zwischen den anderen MRT-Parametern und dem MSSS konnten keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden.

Im Rahmen der multiplen Regressionsanalyse mit schrittweisem Fallausschluss wurden folgende MRT-Parameter in das Regressionsmodell eingeschlossen: Gadolinium Aufnahme zu Erkrankungsbeginn, die Zusammenfassenden Parameter von T2, T1 und BVC, sowie die jährliche Zunahme des T2-LV und T1-LV.

Klinische Charakteristika, wie Alter zu Studienbeginn, Geschlecht und Konversion, wurden erst nachträglich in das Modell eingefügt. Als abhängige Variable wurde der MSSS zum Zeitpunkt der zweiten Kontrolluntersuchung gewählt.

Am Ende blieb der Zusammenfassende Parameter für die BVC als einzige unabhängige signifikante Variable im Modell übrig. Mit diesem Modell konnten allerdings nur 6,3% der Varianz ( $p = 0,035$ ) des MSSS erklärt werden. Anders formuliert bedeutet dieses Ergebnis, dass durch den Zusammenfassenden Parameter BVC 6,3% des Schweregrades der Behinderung (MSSS) erklärt werden können.

## Ergebnisse

Im weiteren Verlauf wurden zusätzlich die klinischen Merkmale hinzugefügt. Dabei verblieb kein MRT-Parameter im Rahmen des schrittweisen Fallausschlusses. Letztendlich enthielt dieses Modell ausschließlich die Konversion, welche 49,2% der Varianz des MSSS ( $p < 0,001$ ) erklären konnte.

Tabelle 13. Univariate Lineare Regressionsanalyse – MSSS als abhängige Variable

<b>Lineare Regression - Univariate Analyse</b>	<b>beta</b>	<b>p-Wert</b>	<b>r<sup>2</sup></b>
T2 LV 1.MRT (cm <sup>3</sup> )	0,082	0,458	0,007
T1 LV 1.MRT (cm <sup>3</sup> )	0,120	0,277	0,014
BHR 1.MRT (%)	0,202	0,066	0,041
enhancement n=78	-0,060	0,600	0,004
T2 LV 2.MRT (cm <sup>3</sup> )	0,108	0,328	0,012
T1 LV 2.MRT (cm <sup>3</sup> )	0,158	0,152	0,025
BHR 2.MRT (%)	0,014	0,897	0,000
Annualisierte. Zunahme T2 LV (cm <sup>3</sup> /Jahr)	0,146	0,184	0,021
Annualisierte .Zunahme T1 LV (cm <sup>3</sup> /Jahr)	0,147	0,182	0,022
Zusammenfassender Parameter T2 <sup>1</sup>	-0,25	0,818	0,001
Zusammenfassender Parameter T1 <sup>2</sup>	0,111	0,316	0,012
Zusammenfassender Parameter BVC <sup>3</sup>	-0,256	0,020	0,058

<sup>1</sup>(T2BI+T2FU/disdurBL+disdurFU1), <sup>2</sup>(T1BI+T1FU/disdurBL+disdurFU1), <sup>3</sup>(BVC/disdurFU2) ;BVC = brain volume change; BHR = black hole ratio,

Tabelle 14. Multiple Lineare Regressionsanalyse - MSSS als abhängige Variable

<b>Lineare Regression - Multiples Modell</b>	<b>beta</b>	<b>p-Wert</b>	<b>r<sup>2</sup></b>
enhancement n=78	-0,105	0,371	
Annualisierte Zunahme T2 LV (cm <sup>3</sup> /Jahr)	0,191	0,107	
Annualisierte Zunahme T1 LV (cm <sup>3</sup> /Jahr)	0,135	0,251	
Zusammenfassender Parameter T2 <sup>1</sup>	-0,158	0,204	
Zusammenfassender Parameter T1 <sup>2</sup>	0,005	0,965	
Zusammenfassender Parameter BVC <sup>3</sup>	-0,215	0,035	0,063

<sup>1</sup>(T2BI+T2FU/disdurBL+disdurFU1), <sup>2</sup>(T1BI+T1FU/disdurBL+disdurFU1), <sup>3</sup>(BVC/disdurFU2) ;  
BVC = brain volume change;

Im Rahmen der binären logistischen Regression, welche zur Erfassung eines potentiellen Zusammenhanges zwischen der Konversion (RR zu SP) als abhängiger Variable und den unabhängigen MRT-Parametern dienen sollte, wurde ein ähnliches Modell erstellt. Auch hier wurden zunächst nur die MRT-Werte analysiert und erst im zweiten Schritt die klinischen Merkmale hinzugefügt.

Als stärkster Prädiktor verblieb die BHR zur 1. MRT-Untersuchung im Modell. Durch sie konnten 14,6% der Varianz der Konversion ( $p = 0,012$ ) erklärt werden.

Nach Berücksichtigung der klinischen Merkmale (Alter zu Studienbeginn, EDSS Werte zur BU, Geschlecht) verblieb nur der EDSS zur BU im Modell. Dieser konnte 28,1% der Varianz der Konversion erklären. ( $p = 0,001$ )

### 3.3. Klinische Merkmale

In der Gesamtkohorte lag der mittlere EDSS zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung (BU) bei durchschnittlich 1,6 (0 - 6,0), bei der 1. Kontrolluntersuchung (KU) bei 2,1 und zur 2. Kontrolluntersuchung bei 3,1 (0 - 9).

Der MSSS zeigte zur BU einen Wert von 2,88 (0,21 – 9,74), während der 1. KU 2,95 (0,17 – 9,07) und im Rahmen der 2. KU 3,23 (0,85 – 4,68). Daraus ergibt sich ein mittlerer Anstieg von 0,34 ( $p = 0,29$ ). Betrachtet man die Patienten mit schubförmiger Verlaufsform und jene mit sekundärer Progredienz getrennt, zeigen sich signifikante Unterschiede:

Insgesamt wiesen 22 Patienten zum Zeitpunkt der 2. Kontrolluntersuchung eine sekundäre Progredienz auf, wobei jedoch aus oben genannten Gründen für die Analyse der MSSS Werte die Zahl der im Modell berücksichtigten Patienten auf 20 reduziert wurde.

Der MSSS betrug in dieser Gruppe zur Basisuntersuchung 4,01 (0,71 – 9,74), zum Zeitpunkt der 1. Kontrolluntersuchung 5,07 (0,26 – 9,07) und schlussendlich im Rahmen der 2. Kontrolluntersuchung 6,83 (2,82 – 9,80). Daraus ergibt sich ein MSSS-Anstieg von 2,82 (-2,40 – 6,30), ( $p = 0,001$ ) zwischen Basis- und 2. Kontrolluntersuchung (Intervall: 10,6 Jahre (6,8 - 13,2)). Die mittlere Erkrankungsdauer lag zum Zeitpunkt der BU bei 6,9 Jahren (0,3 - 15,5), zur 1. KU bei 9,1 Jahren (2,3 – 17,5) und zur 2. KU bei 17,2 Jahren (7,6 – 28,2).

Bei Betrachtung der Patienten mit schubförmiger Verlaufsform konnte im Durchschnitt ein geringer „Abfall“ des MSSS beobachtet werden. Bei der Basisuntersuchung lag der durchschnittliche MSSS bei 2,50 (0,21 – 6,58), bei der 1. Kontrolluntersuchung bei 2,22 (0,17 – 6,98) und bei der 2. Kontrolluntersuchung bei 2,03 (0,05 – 6,46). Dies entspricht einem durchschnittlichen „Abfall“ des MSSS zwischen der Basis- und der 2. Kontrolluntersuchung (Intervall: 10,7 Jahre (3,9 - 15,8)) von 0,47 (-5,38 – 3,82). ( $p = 0,12$ )

Die mittlere Erkrankungsdauer in der RR-Gruppe lag zum Zeitpunkt der BU bei 5,2 Jahren (0 – 20,8), zur 1. KU bei 8 Jahren (1,3 – 22,9) und zur 2. KU bei 15,9 Jahren (4,2 – 30,4).

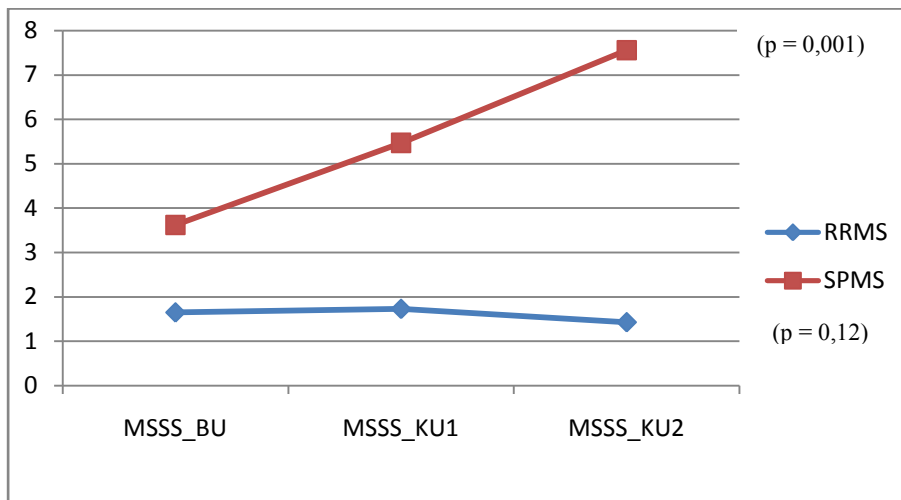
Bezüglich der Krankheitsdauer zeigten sich zu allen Untersuchungszeitpunkten keine

## Ergebnisse

signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch das Untersuchungsintervall zwischen BU und 2. KU war in beiden Gruppen nahezu ident.

In der Korrelations-Analyse nach Spearman zeigte sich ein schwacher Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und dem EDSS zur Basisuntersuchung ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,007$ ).

Abbildung 10. Stabilität des MSSS über die Zeit in Abhängigkeit zum Krankheitsverlauf (RR bzw. SP)



## Ergebnisse

Tabelle 15. Unterschiede der klinischen Parameter zwischen RR- und SP-MS

Parameter	Gesamtkohorte n=80	Median	RR-MS n=60	Median	SP-MS n=20	Median	p-value
Geschlecht weiblich : männlich n (%)	55:25 (68,8 : 31,2)		40:20 (66,7 : 33,3)		15:5 (75 : 25)		0,025 <sup>c</sup>
Alter zu Erkrankungsbeginn (y) MW± SD (Spannweite)	29,4 ± 8,3 (13,0 - 58,0)	29,0	28,6 ± 8,0 (13,0 - 45,0)	28,0	31,7 ± 9,1 (18,0 - 57,0)	31,5	0,715 <sup>b</sup>
Krankheitsdauer zur BU (y) MW± SD (Spannweite)	5,6 ± 5,5 (0 - 20,8)	4,0	5,2 ± 5,6 (0 - 20,8)	6,9	6,9 ± 5,0 (0,3 - 15,5)	7,4	0,804 <sup>b</sup>
MSSS BU MW ± SD (Spannweite)	2,88 ± 2,23 (0,21 - 9,74)	2,39	2,50 ± 2,0 (0,21 - 6,58)	1,65	4,01 ± 2,38 (0,71 - 9,74)	3,62	0,009 <sup>a</sup>
MSSS 1.KU*MW ± SD (Spannweite)	2,95 ± 2,48 (0,17 - 9,07)	2,26	2,22 ± 1,82 (0,17 - 6,98)	1,73	5,07 ± 2,94 (0,26 - 9,07)	5,47	< 0,001 <sup>a</sup>
MSSS 2.KU MW ± SD (Spannweite)	3,23 ± 2,76 (0,85 - 4,68)	2,72	2,03 ± 1,73 (0,05 - 6,46)	1,43	6,83 ± 2,09 (2,82 - 9,80)	7,56	< 0,001 <sup>a</sup>
D_MSSS MW ± SD (Spannweite)	0,34 ± 2,6 (-5,38 - 6,30)	0,19	-0,47 ± 2,1 (-5,38 - 3,82)	-0,18	2,82 ± 2,43 (-2,40 - 6,30)	2,63	< 0,001 <sup>a</sup>
EDSS BU MW ± SD (Spannweite)	1,6 ± 1,2 (0 - 6,0)	1,5	1,3 ± 1,0 (0 - 4,0)	1,2	2,5 ± 1,4 (1,0 - 6,0)	2,0	0,001 <sup>a</sup>
EDSS 1.KU* MW ± SD (Spannweite)	2,0 ± 1,6 (0 - 6,5)	1,5	1,5 ± 1,1 (0 - 5,5)	1,5	3,7 ± 1,8 (1,0 - 6,5)	4,5	< 0,001 <sup>a</sup>
EDSS 2.KU MW ± SD (Spannweite)	3,3 ± 2,4 (0 - 9,0)	3,0	2,3 ± 1,8 (0 - 6,0)	2,0	6,3 ± 1,2 (4,0 - 9,0)	6,5	< 0,001 <sup>a</sup>
Intervall BU – 2.KU (y) MW ± SD (Spannweite)	10,7 ± 2,7 (3,9 - 15,8)	11,0	10,7 ± 3,0 (3,9 - 15,8)	11,2	10,6 ± 1,7 (6,8 - 13,2)	11,2	0,935 <sup>b</sup>
DMT zur BU n (%)	74 (92,5)		56 (93,3)		18 (90)		
DMT zur 2. KU n (%)	50 (62,5)		40 (66,7)		10 (50)		

n = Anzahl; BU= Basisuntersuchung; KU = Kontrolluntersuchung; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; \*n= 78; <sup>a</sup> Mann-Whitney U-Test; <sup>b</sup> T – Test; <sup>c</sup> Chi-Quadrat

## 4. Diskussion

Diese Studie widmete sich der Fragestellung inwieweit verschiedene konventionelle MRT-Parameter den Krankheitsverlauf bei primär als schubförmig klassifizierten und behandelten Multiple Sklerose Patienten prognostizieren können. In der Literatur sind Studien, die ausschließlich eine solche Kohorte untersuchen, selten (Minneboo et al., 2009).

Zusätzlich wurde geprüft, ob eine Konversion zur sekundären Progredienz, welche bei einem Teil des Patientenkollektivs während des circa 11-jährigen Beobachtungszeitraums auftrat, durch die MRT-Parameter erklärt werden kann.

Wenngleich unsere Studie im Großen und Ganzen nur einen relativ schwachen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung, gemessen als MSSS und den MRT-Parametern nachwies, konnte der „Zusammenfassende Parameter“ der Hirnvolumsänderung **BVC** (brain volume change) im multiplen Regressionsmodell als unabhängiger Prädiktor identifiziert werden. Mit Hilfe dieses Parameters war es möglich immerhin **6,3% der Varianz des MSSS** zu erklären.

Beim Vergleich der beiden Verlaufsgruppen (RR:SP) fiel vor allem auf, dass SP-Patienten zum Zeitpunkt der BU noch als schubförmig klassifiziert wurden, obwohl sie schon zu diesem Zeitpunkt einen höheren EDSS 2,5 (1,0 - 6,0) bzw. MSSS 4,01 (0,71 - 9,74) aufwiesen, als Patienten der RR-Gruppe mit niedrigerem EDSS 1,3 (0 - 4,0) bzw. MSSS 2,50 (0,21 - 6,58) Werten ( $p = 0,009$ ).

Da zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Erkrankungsalters, des Alters zu Studienbeginn, des Beobachtungszeitraums und der Therapieform existierten, ergab sich die Frage, ob diese Unterschiede zwischen den zwei Patientengruppen durch konventionelle MRT-Parameter erklärt werden können.

Beim Vergleich der RR-Patienten und der SP-Patienten in der durchgeführten binär logistischen Regression mit der Konversion als abhängiger Variable verblieb **die BHR zur 1. MRT** im Modell. Dadurch konnten **14,6% der Varianz der Konversion** ( $p = 0,012$ ) erklärt werden. Zusätzlich zeigten auch das T1-Läsionsvolumen zur 1. MRT ( $p = 0,041$ ), die BHR der 1.MRT ( $p = 0,007$ ) sowie der jährliche Anstieg des T2-Läsionsvolumen ( $p = 0,023$ )

signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch wenn nicht signifikant, so verzeichnet die SP-Gruppe auch in allen anderen MRT-Parametern höhere Läsionsvolumina. Allerdings konnten in der Korrelationsanalyse keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den MRT-Parametern und den MSSS-Werten zu allen Untersuchungszeitpunkten, weder in der RR-Gruppe noch in der SP-Gruppe, gefunden werden.

Zu den **Stärken** unserer Studie zählt in erster Linie, dass in Bezug auf Verlaufsform und Therapieart (im Vergleich zu anderen Studien) ein relativ homogenes Patientenkollektiv ausgewählt wurde. So wurden zum Zeitpunkt des Studienbeginns ausschließlich Patienten mit schubförmiger Verlaufsform berücksichtigt, von denen circa 93% eine immunmodulierende Therapie erhielten. Trotz des relativ großen Verlustes an Patienten (n=15) im Beobachtungszeitraum, konnten 84 Patienten über einen Zeitraum von fast 11 Jahren beobachtet werden. Hinsichtlich der Patienten, die nachbeobachtet werden konnten und jenen bei denen dies nicht gelang, bestanden zumindest zur BU keine signifikanten Unterschiede in den klinischen Variablen. Freilich kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Kontaktaufnahme mit Einladung zur Folgeuntersuchung deswegen nicht gelang, weil die Patienten schlechtere Verläufe hatten (und anderswo wie zum Beispiel in Pflegeheimen versorgt werden mussten).

Der lange Beobachtungszeitraum lässt auf jeden Fall eine vernünftige Prognose des Erkrankungsverlaufs zu. Vor allem wenn berücksichtigt wird, dass bei Studienbeginn die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei ca. 5 Jahren lag.

Wie im Rahmen dieser Diskussion später noch ausführlicher besprochen wird, wurde bei einigen Patienten ohne aktuelle klinische Untersuchung der EDSS-Wert telefonisch erhoben. Dadurch könnte es jedoch zu einer gewissen Schwankung bezüglich der korrekten Einschätzung des EDSS gekommen sein.

Leider konnte ein möglicher Einfluss der Lokalisation der Läsionen sowie eine eventuelle Beteiligung des Rückenmarks in den MRT-Kontrollen in unserer Studie nicht überprüft werden.

Im Vergleich zu unserer Studie konnten vor allem Minneboo et al. einen etwas stärkeren Einfluss von MRT-Parametern auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit klinisch gesicherter MS über einen Beobachtungszeitraum von 12,4 Jahren zeigen (Minneboo et al., 2009).

## Diskussion

Als stärkster prädiktiver Wert erwies sich in dieser Studie die Zunahme des black hole Läsionsvolumen (BH-LV). Damit konnten 20% der Varianz des MSSS erklärt werden. Das Kollektiv ist mit 43 Patienten jedoch fast um die Hälfte kleiner als in unserer Studie ( $n = 84$ ). Zusätzlich zeigten auch alle anderen MRT-Parameter (BH-LV zur 1.MRT; Ventrikuläre Fraktion = VF zur 1. und 2. MRT; BH-LV zur 2. MRT) in der univariaten Analyse signifikante Zusammenhänge mit dem MSSS als abhängiger Variable.

Neben der geringeren Patientenzahl, liegen die Hauptunterschiede zu unserer Studie vor allem in der Ausprägung der Erkrankungsschwere sowie im Ausmaß der MRT-Veränderungen, die im Folgenden besprochen werden.

Der mediane MSSS hatte in der Minneboo-Studie einen Wert 4,3, in unserer Studie jedoch nur 2,7. Der mediane EDSS stieg in unserer Studie von der Basisuntersuchung von 1,5 auf 3,0 zur 2. Kontrolluntersuchung. Bei Minneboo hingegen lag der mediane EDSS schon zu Studienbeginn bei 2,5 und stieg zur 2. Kontrolluntersuchung auf 4,0 an. Das mediane Alter zu Studienbeginn war in unserer Studie mit 34,5 Jahren etwas niedriger, als bei Minneboo mit 38 Jahren.

Der deutlich niedrigere Schweregrad der Behinderung liegt sicherlich auch daran, dass in unserer Studie alle 84 Patienten zur BU eine schubförmige Verlaufsform aufwiesen, bei Minneboo hingegen, bei fast identischer Krankheitsdauer, 16 der 43 Patienten bereits zu Beginn eine sekundäre Progredienz zeigten. Die Krankheitsdauer zur BU, sowie der Beobachtungszeitraum zwischen BU und 2. KU sind in beiden Studien ähnlich. Bei Minneboo et al. betrug die Beobachtungszeit 12,2 in unserer Studie 11,2 Jahre. Die mediane Krankheitsdauer zur BU lag in unserer Studie bei 5,2 in der Minneboo-Studie bei 5,0 Jahren.

Den milderen Krankheitsverlauf unserer Kohorte zeigt auch ein Vergleich mit der Auswertung des durchschnittlichen MSSS von circa 5 in der Studienkohorte von Roxburgh et al.. Dieser Wert liegt deutlich über dem unserer Patientenkohorte (2,7).

Unterschiede zwischen unserer Studie und der Minneboo-Studie bestehen ebenso bei der Betrachtung der MRT-Parameter. Das mediane T2-Läsionsvolumen lag in unserer Studie bei  $6,9 \text{ cm}^3$ , das T1-LV bei  $0,9 \text{ cm}^3$ . Bei Minneboo lagen das T2-LV bei  $14,1 \text{ cm}^3$  und das T1-LV bei  $3,4 \text{ cm}^3$ , jeweils im Rahmen der 1. MRT. Auch die jährliche mediane Zunahme der T2-LV und T1-LV ist mit nur  $0,2 \text{ cm}^3/\text{Jahr}$  bzw.  $0,0 \text{ cm}^3/\text{Jahr}$  in unserer Studie, gegenüber Minneboo et al. mit einer Zunahme von  $1,4 \text{ cm}^3/\text{Jahr}$  bzw.  $0,5 \text{ cm}^3/\text{Jahr}$  deutlich geringer.

## Diskussion

Die nur schwache Zunahme der Läsionsvolumina sowie der geringere Schweregrad der Erkrankung in unserer Studie sind Zeichen dafür, dass das untersuchte Patientenkollektiv in seiner Gesamtheit eine wesentlich geringere Progredienz der Erkrankung aufweist. Dies ist, wie oben beschrieben, sicherlich auf die Auswahl der Patienten zurückzuführen, spiegelt auf der anderen Seite aber ein repräsentatives Patientenkollektiv wider, dass dem Großteil der MS-Population entspricht, welche regelmäßig die MS-Ambulanz der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Graz aufsucht. Da Therapieoptionen für SP – Patienten beschränkt sind, kommen diese Patienten viel seltener in ambulante Behandlung.

Die relativ geringe Progredienz der MRT-Parameter könnte auch dadurch bedingt sein, dass das Ausmaß der akquirierten fokalen Gewebsschädigung bei Studienbeginn bereits ihren Höhepunkt erreicht hat.

Wie bereits erwähnt gab es in unserer Studie einen relativ großen Verlust an Patienten (n=15) zwischen BU und 2. KU. Da sich diese Patienten bezüglich ihrer klinischen Merkmale sowie der MRT-Parameter, jeweils zur BU und 1. KU, jedoch nicht von jenen der endgültigen Kohorte unterschieden, wurden unsere Ergebnisse also nicht verzerrt, wobei unklar bleibt, was im Intervall zum Letztkontakt geschah.

Die Patientenzahl ist in der Studie von Minneboo et al. zwar wesentlich geringer, jedoch kam es auch zu einem geringeren Verlust von nur 6% der Patienten im Beobachtungszeitraum.

Ein weiterer wichtiger Faktor, der die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien erklären könnte, ist die fehlende Angabe über eine **immunmodulierende Therapie** in der Minneboostudie. In unserer Studie erhielten zum Zeitpunkt der 1. MRT 92,9% der Patienten eine immunmodulierende Therapie, im Rahmen der 2. MRT war dieser Anteil mit 91,7% beinahe unverändert hoch. Auch wenn unterschiedliche Pharmaka eingenommen wurden, sollte der Therapieeinfluss auf die MRT-Parameter sich als einigermaßen robust erweisen.

Bezogen auf die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien, vor allem hinsichtlich der geringeren prognostischen Aussagekraft der MRT-Parameter in unserer Studie, stellt sich die Frage, welche prädiktive Relevanz das MRT bei behandelten Patienten mit milderer Verlaufsform hat.

Der Größeneffekt einer immunmodulierenden Therapie auf die MRT Messwerte wie T2-LV oder BVC kann unter anderem in der Studie von Kappos et al. exemplarisch dargestellt werden. In dieser Studie zeigten Patienten, die zwei Jahre mit Placebo behandelt wurden, ein

um ca. 70% höheres Läsionsvolumen, als Patienten, die über denselben Zeitraum eine Interferon beta Therapie erhalten haben. Nach dem Wechsel der Placebo Gruppe in die Therapiegruppe konnten keine signifikanten Unterschiede im Läsionsvolumen mehr festgestellt werden. Die Abnahme des Hirnvolumens zeigte keine großen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (Kappos et al., 2006).

Vergleiche mit der Literatur zeigen, dass das **Läsionsvolumen** alleine den Schweregrad der Erkrankung nicht ausreichend voraussagen kann. So konnte in mehreren Untersuchungen gezeigt werden, dass Patienten mit benigner Verlaufsform ein ähnlich hohes T2-Läsionsvolumen aufweisen können, wie Patienten mit schubförmiger Verlaufsform (Filippi et al., 1999; Strasser-Fuchs et al., 2008).

Die Veränderung des Hirnvolumens **BVC**, welche in unserer Studie als einziger Prädiktor des MSSS identifiziert werden konnte, dient als Maß für die Hirnatrophie, welche bei MS-Patienten schon in den frühen Stadien der Erkrankung auftritt. Ein Zusammenhang zwischen Atrophierate und Schweregrad der Erkrankung konnte auch in anderen Studien gezeigt werden.

Minneboo et al. konnten nach durchschnittlich 2,2 Jahren Beobachtungszeit, eine signifikant höhere BVC bei Patienten mit progressivem Krankheitsverlauf im Vergleich zu Patienten mit schubförmiger Verlaufsform nachweisen (Minneboo et al., 2008).

Fisher et al. zeigten eine Korrelation zwischen zunehmender Atrophie und Veränderung des EDSS zwischen dem 2. und 8. Jahr des Beobachtungszeitraums auf ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,0005$ ). In dieser Studie wurden allerdings nur RR-MS Patienten untersucht (Fisher et al., 2002).

Dalton et al. untersuchten die Atrophierate (gemessen als Zunahme des Ventrikelvolumens) innerhalb eines Jahres bei insgesamt 94 Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom, schubförmiger und sekundär progredienter Verlaufsform. Eine signifikante Korrelation zeigte der EDSS der Gesamtkohorte mit der Ventrikelgröße am Beginn der Studie ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,00$ ) und der Kontroll-MRT nach 1 Jahr ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,00$ ). Bei der Analyse der Subgruppen zeigte die SP-Gruppe (27 ml) ein deutlich höheres ventrikuläres Volumen, als die RR-Gruppe (10 ml) zum Zeitpunkt der 1. MRT. Bei Betrachtung dieser Studie muss jedoch beachtet werden, dass die Krankheitsdauer der RR-Gruppe bei Studienbeginn mit 7 Jahren wesentlich

geringer ist, als die Krankheitsdauer der SP-Gruppe mit 15 Jahren. Außerdem waren die Patienten in der RR-Kohorte (durchschnittlich 40 Jahre) im Vergleich zur SP-Kohorte (durchschnittlich 47 Jahre) jünger. Diese beiden Faktoren könnten jedoch einen entscheidenden Einfluss auf die Atrophiewerte haben (Dalton et al., 2006).

Paolillo et al. konnten eine signifikante Korrelation zwischen der Zunahme des EDSS und der Abnahme des Hirnvolumens über einen Beobachtungszeitraum von 6 Jahren nachweisen ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,001$ ). Im gleichen Zeitraum wurde beobachtet, dass ein größeres Läsionsvolumen (T2, T1) ebenfalls in Korrelation zum Schweregrad der Behinderung steht (Paolillo et al., 2002).

Kalkers et al. konnten im Gegensatz dazu keine Unterschiede zwischen verschiedenen MS-Subgruppen und Atrophiemarkern nachweisen (Kalkers et al., 2002).

In einigen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem T1-Läsionsvolumen und der Hirnatrophie gezeigt werden (Paolillo et al., 2000; Sailer et al., 2001). Diese Beobachtung konnte in unserer Studie allerdings nicht bestätigt werden.

Im knapp 11-jährigen Beobachtungszeitraum zeigten 22 (26,8%) der insgesamt 84 Patienten zum Zeitpunkt der 2. KU eine **sekundäre Progredienz** mit deutlich höheren MSSS Werten zu allen Untersuchungszeitpunkten gegenüber den Patienten mit schubförmiger Verlaufsform. Die Erkrankungsdauer der SP-Gruppe lag zu diesem Zeitpunkt im Mittel bei 17,2 Jahren. Diese Konversionsrate liegt, verglichen mit den natürlichen Verlaufsstudien (Weinshenker et al., 1989), die eine Konversion von circa 40% nach 10 Jahren beobachteten, eher im unteren Bereich. Dabei muss beachtet werden, dass der Großteil unserer Patienten therapiert wurde und damit ein derartiger Vergleich strikt genommen nicht zulässig ist. Kappos et al. hatten in ihrer Langzeit-Therapiestudie mit einer Beobachtungszeit von 8 Jahren, einen Anteil von 19,7% an sekundär progredienten Patienten (Kappos et al., 2006). In unserer Studie lag der Beobachtungszeitraum im Mittel bei 10,8 Jahren, damit ist die Konversionsrate im Vergleich zu Kappos et al. zwar sogar etwas höher.

Die **BHR** [=  $T1\text{-LV}/T2\text{-LV} \times 100$ ], welche in unserer Studie **14,6% der Varianz der Konversion** erklärte, kann als Maß für einen chronischen Schaden im Sinne einer ausgeprägten fokalen Matrixdestruktion und axonalem Verlust angesehen werden (van

Walderveen et al., 1998; van Waesberghe et al., 1999; Brück et al., 1997).

In der Literatur gibt es Hinweise, dass das T1-Läsionsvolumen eine höhere Wertigkeit in Bezug auf den Schweregrad der Behinderung besitzt (Iannucci et al., 1999; Truyen et al., 1996).

Unterschiede in den Läsionsvolumina zeigten Walderveen et al. im Rahmen einer Untersuchung mit 52 schubförmigen, 44 sekundär progredienten, sowie 42 primär progredienten MS-Patienten. Ähnlich unserer Studie hatten SP-Patienten ein höheres T1- und T2-Läsionsvolumen als RR-Patienten ( $p < 0,01$ ) (van Walderveen et al., 2001). Ebenso wie in unserer Studie war auch die BHR der SP-Patienten signifikant höher als bei der RR-Gruppe ( $p = 0,03$ ). Bezüglich des EDSS konnten keine signifikanten Zusammenhänge zu den MRT-Parametern gestellt werden.

Im Gegensatz zu unserer Studie korrelierte in der RR-Gruppe das Alter zu Erkrankungsbeginn mit dem T1-Läsionsvolumen ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,02$ ) und der BHR ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,01$ ). Auch in der SP-Gruppe gab es signifikante Korrelationen zu den klinischen Parametern. Das T1-Läsionsvolumen zeigte eine Korrelation mit der Krankheitsdauer ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,03$ ) und dem Alter zu Erkrankungsbeginn ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,04$ )

Zu beachten ist, dass die mediane Krankheitsdauer der SP-Patienten mit 10 Jahren (22 – 58), doppelt so hoch war, wie jene der RR-Patienten mit 5 Jahren (0,0 – 30). Dies könnte ein erklärender Faktor für die größeren Läsionsvolumina der SP-Gruppe sein. Durch die Tatsache, dass nur eine MRT-Untersuchung durchgeführt wurde, lässt sich auch kein Verlauf feststellen.

Auch Brex et al. konnten eine moderate Korrelation zwischen dem EDSS, nach einer Verlaufskontrolle von 14,2 Jahren bei 71 Patienten, mit dem T2-Läsionsvolumen feststellen. Dabei korrelierte der EDSS in den ersten 5 Jahren am stärksten mit dem T2-Läsionsvolumen ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ). Nach 10 bis 14 Jahren ließ dieser Zusammenhang nach ( $r = 0,45$   $p < 0,001$ ). Zusätzlich korrelierte die Änderung der EDSS Werte auch mit der Änderung des Läsionsvolumen, insbesondere in den ersten 5 Jahren ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ). Auch diese Studie zeigt deutlich höhere T2-Läsionsvolumina bei sekundär progredienten Patienten im Vergleich zu schubförmigen Patienten (Brex et al., 2002).

In der darauf folgenden Studie konnten Fisniku et al. die Entwicklung der Läsionsvolumina bezüglich der verschiedenen Verlaufsformen nach einer Beobachtungszeit von 20 Jahren dokumentieren. Patienten mit schubförmiger Verlaufsform zeigten eine durchschnittliche jährliche Zunahme des T2-Läsionsvolumen um  $0,80 \text{ cm}^3$ , während bei sekundär progredienten Patienten ein Anstieg von  $2,89 \text{ cm}^3$  pro Jahr gemessen wurde (Fisniku et al.,

2008).

Im Gegensatz zu unserer Studie korrelierte der Schweregrad der Behinderung (in dieser Studie gemessen als EDSS) zu allen Untersuchungszeitpunkten (0, 5, 10, 14, 20 Jahre) mehr oder weniger stark mit den T2-Läsionsvolumina ( $r = 0,48$  bis  $0,67$ ;  $p < 0,001$ ).

Abschließend muss erwähnt werden, dass bei der Erhebung des EDSS bei 10 Patienten, die keinen aktuellen Wert aufwiesen und denen es nicht möglich war die Ambulanz der Neurologie der Medizinischen Universität Graz zu besuchen, der **EDSS telefonisch** erhoben wurde. Dabei wurde ein standardisierter Fragenbogen, welcher von Lechner-Scott et al. entwickelt wurde, benutzt. Der Telefon-EDSS wurde in dieser Studie an 110 Patienten getestet. Der Kappa-Wert für vollständige Übereinstimmung zwischen dem telefonischen Interview und der klinischen Untersuchung betrug  $0,48$ , bei EDSS-Werten mit einer Abweichung  $\pm 0,5 - 1$  lag dieser bei  $0,79-0,90$ . Wegen der fehlenden Möglichkeit EDSS-Werte von  $1,0$  und  $1,5$  telefonisch zu validieren und der schlechten Überprüfbarkeit einzelner „Functional Scores“ lag der Kappa-Wert bei EDSS-Werten unter  $4,5$  lediglich bei  $0,24$ .

Der mittlere EDSS bei den 10 Patienten unserer Studie lag bei  $4,4$  ( $1,0 - 7,0$ ), dadurch kann eine gewisse Schwankung in den EDSS-Werten nicht ausgeschlossen werden, wenngleich dies vorrangig die unteren EDSS Werte betreffen müsste und damit etwaige Korrelationen eher schwächt (Lechner-Scott et al., 2003).

### Diskussion des Multiple Sclerosis Severity Scores (MSSS)

Wie aus der bisherigen Arbeit hervorgeht, verwenden die meisten Autoren als Maß für den Schweregrad der Behinderung den von Kurtzke entwickelten Expanded Disability Status Score (EDSS). Dabei ergibt sich jedoch das Problem der schlechten Vergleichbarkeit der Patientenkohorten untereinander, da der EDSS die unterschiedliche Krankheitsdauer der Patienten nicht berücksichtigt.

Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Arbeit der von Roxburgh et al. entwickelte Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) zur Messung des Schweregrads der Behinderung herangezogen. Dabei stellt sich die Frage, inwieweit der MSSS, der ja nur im Rahmen einer klinischen Untersuchung erhoben wird, stabil bleibt.

In der Gesamtkohorte ( $n = 80$ ) erwies sich der MSSS zwischen der Basisuntersuchung 2,88 (0,21 – 9,74) und der 2. Kontrolluntersuchung 3,23 (0,85 – 4,68), mit einem nur mäßigen mittleren Anstieg von 0,34 (-5,38 – 6,30), als relativ stabil. Bei der Analyse der zwei Gruppen (RR:SP) zeigte sich jedoch ein deutlicher Unterschied im Hinblick auf die Stabilität.

Während sich der MSSS in der RR-Kohorte ( $n = 60$ ) mit einem mittleren Abfall von -0,47 (-5,38 – 3,82) zwischen BU und 2. KU ebenfalls als ziemlich konstant zeigte, konnte im selben Zeitraum in der SP-Gruppe ( $n = 20$ ) ein Anstieg von 2,82 (-2,40 – 6,30) beobachtet werden. Es ist wichtig, noch einmal darauf hinzuweisen, dass die beiden Gruppen bezüglich der klinischen Merkmale, wie Alter zu Erkrankungsbeginn, Beobachtungsintervall und Geschlecht, keine signifikanten Unterschiede aufwiesen.

Wie bereits oben erwähnt, bieten die gemessenen MRT-Parameter nur eine schwache Erklärungsmöglichkeit für die Unterschiede der beiden Gruppen.

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass bei dem Vergleich unterschiedlicher MS-Kohorten, die eine hohe Fallzahl an sekundär progredienten Patienten aufweisen, besondere Vorsicht geboten ist, da die Vergleichbarkeit, vor allem bei unterschiedlicher Krankheitsdauer auf Grund des starken Anstiegs in dieser Gruppe nicht mehr gegeben ist.

Zurzeit existiert nur eine Studie (Pachner & Steiner, 2009), in welcher getestet wurde, ob der MSSS über den individuellen Krankheitsverlauf hinweg stabil bleibt. In dieser Studie wurde ein MSSS bei insgesamt 195 Patienten bestimmt. Zusätzlich wurde anhand von 10 zufällig ausgewählten Patienten mit unterschiedlichem Behinderungsgrad überprüft, ob der MSSS über einen Zeitraum von 5 bis 12 Jahren nach Erkrankungsbeginn stabil bleibt. 5-26

## Diskussion

Einzeluntersuchungen waren pro Patient verfügbar. Der MSSS erwies sich bei 9 von 10 Patienten als stabil. Der durchschnittliche Schwankungsbereich zwischen dem höchsten und niedrigsten MSSS lag bei 1,13 (0,37 – 18,8).

Der durchschnittliche MSSS aller 195 Patienten lag bei 4,8 und entspricht damit dem Wert, der für eine europäische Kohorte erwartet werden kann. Dieser Wert liegt jedoch deutlich über dem MSSS-Wert aus unserer Studie (2,7), sodass dies wiederum auf die schwache Progredienz der Erkrankung in unserer Studie schließen lässt (Pachner & Steiner, 2009).

Aufgrund des Mangels weiterer Studien und vor allem wegen der geringen Patientenzahl in der SP-Gruppe unserer Studie besteht die Notwendigkeit, ähnliche Untersuchungen an größeren Patientenkohorten durchzuführen. Es wäre auch interessant zu sehen, wie sich der MSSS bei Patienten mit primär progressiver Verlaufsform verhält.

## 5. Zusammenfassung

Auch wenn sich der Einfluss der MRT-Parameter auf den Schweregrad der Multiplen Sklerose in unserer Studie weniger stark zeigte als beispielsweise bei Minneboo et al., konnte in unserer Studie der „Zusammenfassende Parameter“ der Hirnvolumsänderung BVC als prädiktiver Parameter identifiziert werden, welcher immerhin 6,3% der Varianz des MSSS (abhängige Variable) erklären konnte. Die Varianz der Konversionsrate von schubförmiger zu sekundär progredienter Verlaufsform konnte teilweise durch die Black Hole Ratio [=  $T1-LV/T2-LV (x 100)$ ] zur 1. MRT mit 14,6% erklärt werden.

Diese Ergebnisse sind in erster Linie darauf zurückzuführen, dass in unserer Studie ausschließlich initial schubförmige Patienten untersucht wurden, welche zum Teil erst im Verlauf des Beobachtungszeitraums eine sekundäre Progredienz aufzeigten. Zusätzlich erhielten 93% der Patienten am Beginn der Studie eine immunmodulierende Therapie, welche die in der Gesamtheit schwächere Progredienz unserer Kohorte, auch verglichen mit anderen europäischen Kollektiven erklären könnte. Dies gibt allerdings ein realistisches Bild der Versorgungssituation an österreichischen MS-Ambulanzen wider.

Bei getrennter Betrachtung der Patienten mit schubförmiger und sekundär progredienter Verlaufsform, konnte mit der BHR zur 1.MRT ein Parameter gefunden werden, der sich gut mit der Vorstellung vereinbaren lässt, dass Patienten mit erhöhtem axonalem Verlust und fokaler Matrixdestruktion eine schlechtere Prognose aufweisen.

## 6. Literaturverzeichnis

- ALONSO, A. and HERNÁN, M. A., 2008. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*, 71 (2), 129–135.
- ALOTAIBI, S. et al., 2004. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 291 (15), 1875–1879.
- AMATO, M. Pia et al., 2006. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *Journal of neurology*, 253 (8), 1054–1059.
- ANDERSSON, P. B. et al., 1999. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Archives of neurology*, 56 (9), 1138–1142.
- ASCHERIO, A. and MUNGER, K. L., 2007. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of neurology*, 61 (4), 288–299.
- BARKHOF, F. et al., 1997. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 120 ( Pt 11), 2059–2069.
- BARKHOF, F. et al., 1992. A correlative trial of gadolinium-DTPA MRI, EDSS, and CSF-MBP in relapsing multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *Neurology*, 42 (1), 63–67.
- BAUMHACKL, U. et al., 2002. Prevalence of multiple sclerosis in Austria. Results of a nationwide survey. *Neuroepidemiology*, 21 (5), 226–234.
- BERGAMASCHI, R. et al., 2001. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *Journal of the neurological sciences*, 189 (1-2), 13–21.
- BODE, M. K. et al., 2001. Isolated neurosarcoidosis - MR findings and pathologic correlation. *Acta radiologica*, 42 (6), 563–567.
- BOOSS, J. et al., 1983. Immunohistological analysis of T lymphocyte subsets in the central nervous system in chronic progressive multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 62 (1-3), 219–232.
- BREX, P. A. et al., 2002. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 346 (3), 158–164.
- BRÜCK, W. et al., 1997. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Annals of neurology*, 42 (5), 783–793.
- CALLEN, D. J. A. et al., 2009. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*, 72 (11), 968–973.
- CERMELLI, C. et al., 2003. High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection. *The Journal of infectious diseases*, 187 (9), 1377–1387.
- COMPSTON, A. and COLES, A., 2008. Multiple sclerosis. *Lancet*, 372 (9648), 1502–1517.

- COMPSTON, A. and MCALPINE, D., 2006. *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed, 1st publ. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
- CONFAVREUX, C. et al., 2000. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 343 (20), 1430–1438.
- COOK, S. D. et al., 1985. Declining incidence of multiple sclerosis in the Orkney Islands. *Neurology*, 35 (4), 545–551.
- COOK, S. D. et al., 1988. Multiple sclerosis in the Shetland Islands: an update. *Acta neurologica Scandinavica*, 77 (2), 148–151.
- COOK, S. D., 2006. *Handbook of multiple sclerosis*. 4th ed. New York: Taylor & Francis.
- COTTRELL, D. A. et al., 1999. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 122 ( Pt 4), 625–639.
- DALE, R. C. and BRANSON, J. A., 2005. Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis? *Archives of disease in childhood*, 90 (6), 636–639.
- DALE, R. C. et al., 2000. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain : a journal of neurology*, 123 Pt 12, 2407–2422.
- DALTON, C. M. et al., 2006. Ventricular enlargement in MS: one-year change at various stages of disease. *Neurology*, 66 (5), 693–698.
- DALTON, C. M. et al., 2003. New T2 lesions enable an earlier diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Annals of neurology*, 53 (5), 673–676.
- DALTON, C. M. et al., 2002. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 52 (1), 47–53.
- DEAN, G. et al., 2002. Multiple sclerosis in Malta in 1999: an update. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 73 (3), 256–260.
- DEAN, G. and KURTZKE, J. F., 1971. On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. *British medical journal*, 3 (5777), 725–729.
- DEBOUVERIE, M. et al., 2008. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 15 (9), 916–921.
- EBERS, G. C., SADOVNICK, A. D. and RISCH, N. J., 1995. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature*, 377 (6545), 150–151.
- ELIAN, M., NIGHTINGALE, S. and DEAN, G., 1990. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 53 (10), 906–911.
- ENZINGER, C. et al., 2004. Accelerated evolution of brain atrophy and "black holes" in MS patients with APOE-epsilon 4. *Annals of neurology*, 55 (4), 563–569.
- ERIKSSON, M., ANDERSEN, O. and RUNMARKER, B., 2003. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 9 (3), 260–274.

- FAZEKAS, F. et al., 1999. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*, 53 (3), 448–456.
- FAZEKAS, F. et al., 1988. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*, 38 (12), 1822–1825.
- FILIPPI, M. et al., 1999. Comparison of MS clinical phenotypes using conventional and magnetization transfer MRI. *Neurology*, 52 (3), 588–594.
- FILIPPI, M. et al., 1996. Quantitative assessment of MRI lesion load in multiple sclerosis. A comparison of conventional spin-echo with fast fluid-attenuated inversion recovery. *Brain: a journal of neurology*, 119 ( Pt 4), 1349–1355.
- FILIPPI, M., Comi, G. and Rovaris, M., 2007. Springer-Italy *Neurodegeneration in Multiple Sclerosis*.
- FISHER, E. et al., 2002. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*, 59 (9), 1412–1420.
- FISNIKU, L. K. et al., 2008. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 131 (Pt 3), 808–817.
- FROHMAN, E. M., RACKE, M. K. and RAINE, C. S., 2006. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *The New England journal of medicine*, 354 (9), 942–955.
- FU, L. et al., 1998. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 121 ( Pt 1), 103–113.
- GRANIERI, E. et al., 1983. The frequency of multiple sclerosis in Mediterranean Europe. An incidence and prevalence study in Barbagia, Sardinia, insular Italy. *Acta neurologica Scandinavica*, 68 (2), 84–89.
- HIRTZ, D. et al., 2007. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*, 68 (5), 326–337.
- HORSFIELD, M. A., 2005. Magnetization transfer imaging in multiple sclerosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 15 (4 Suppl), 58S–67S.
- IANNUCCI, G. et al., 1999. Correlations between clinical and MRI involvement in multiple sclerosis: assessment using T(1), T(2) and MT histograms. *Journal of the neurological sciences*, 171 (2), 121–129.
- JERSILD, C. et al., 1973. Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course. *Lancet*, 2 (7840), 1221–1225.
- KALKERS, N. F. et al., 2001. Optimizing the association between disability and biological markers in MS. *Neurology*, 57 (7), 1253–1258.
- KALKERS, N. F. et al., 2002. Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. *Archives of neurology*, 59 (10), 1572–1576.
- KAPPOS, L. et al., 2006. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*, 67 (6), 944–953.
- KAUFMAN, M. et al., 2002. Is Chlamydia pneumoniae found in spinal fluid samples from multiple sclerosis patients? Conflicting results. *Multiple sclerosis*, 289–294.

- KERMODE, A. G. et al., 1990. Heterogeneity of blood-brain barrier changes in multiple sclerosis: an MRI study with gadolinium-DTPA enhancement. *Neurology*, 40 (2), 229–235.
- KORTEWEG, T. et al., 2005. How to use spinal cord magnetic resonance imaging in the McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 57 (4), 606–607.
- KURTZKE, J. F., 1975. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta neurologica Scandinavica*, 51 (2), 110–136.
- KURTZKE, J. F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33 (11), 1444–1452.
- KUTZELNIGG, A. et al., 2005. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 128 (Pt 11), 2705–2712.
- LASSMANN, H., BRÜCK, W. and LUCCHINETTI, C. F., 2007. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain pathology*, 17 (2), 210–218.
- LAZERON, R. H. C. et al., 2006. Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction. *Multiple sclerosis*, 12 (6), 760–768.
- LECHNER-SCOTT, J. et al., 2003. Can the Expanded Disability Status Scale be assessed by telephone? *Multiple sclerosis*, 9 (2), 154–159.
- LIMMROTH, V. and SINDERN, E., 2004. *Multiple Sklerose. Taschenatlas spezial*. Stuttgart: Thieme.
- LUBLIN, F. D. and REINGOLD, S. C., 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46 (4), 907–911.
- LUCCHINETTI, C. et al., 2000. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of neurology*, 47 (6), 707–717.
- LYCKLAMA, G. et al., 2003a. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet neurology*, 2 (9), 555–562.
- MAMMI, S. et al., 1996. Correlation between brain MRI lesion volume and disability in patients with multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*, 94 (2), 93–96.
- MARRIE, R. Ann, 2004. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet neurology*, 3 (12), 709–718.
- MASUHR, K. F and NEUMANN, M., 2007. *Neurologie. 128 Tabellen*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- MCDONALD, W. I. et al., 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 50 (1), 121–127.
- MENGE, T. et al., 2005. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Archives of neurology*, 62 (11), 1673–1680.
- MIKAELOFF, Y. et al., 2007. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain : a journal of neurology*, 130 (Pt 10), 2589–2595.
- MINNEBOO, A. et al., 2008. Predicting short-term disability progression in early multiple sclerosis: added value of MRI parameters. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79 (8), 917–923.

- MINNEBOO, A. et al., 2009. Association between MRI parameters and the MS severity scale: a 12 year follow-up study. *Multiple sclerosis*, 15 (5), 632–637.
- MINNEBOO, A. et al., 2004. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 61 (2), 217–221.
- MORRISSEY, S. P. et al., 1993. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain : a journal of neurology*, 116 ( Pt 1), 135–146.
- MYHR, K. M. et al., 2001. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Multiple sclerosis*, 7 (1), 59–65.
- NIELSEN, T. Rasmussen et al., 2007. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Archives of neurology*, 64 (1), 72–75.
- NOSEWORTHY, J. H. et al., 2000. Multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 343 (13), 938–952.
- OLEK, M. J., 2004. Multiple Sclerosis: Etiology, Diagnosis, and New Treatment Strategies Current Clinical Neurology: Humana Press; (1 Dec 2004)
- O'RIORDAN, J. I. et al., 1998. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain : a journal of neurology*, 121 ( Pt 3), 495–503.
- O'RIORDAN, S., NOR, A. M. and HUTCHINSON, M., 2002. CADASIL imitating multiple sclerosis: the importance of MRI markers. *Multiple sclerosis*, 8 (5), 430–432.
- ORMEROD, I. E. et al., 1987. The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. A quantitative study. *Brain : a journal of neurology*, 110 ( Pt 6), 1579–1616.
- PACHNER, A. R. and STEINER, I., 2009. The multiple sclerosis severity score (MSSS) predicts disease severity over time. *Journal of the neurological sciences*, 278 (1-2), 66–70.
- PAOLILLO, A. et al., 2000. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship with 'black holes', disease duration and clinical disability. *Journal of the neurological sciences*, 174 (2), 85–91.
- PAOLILLO, A. et al., 2002. A 6-year clinical and MRI follow-up study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with Interferon-beta. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 9 (6), 645–655.
- PATY, D. W. et al., 1988. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*, 38 (2), 180–185.
- PICKUTH, D., SPIELMANN, R. P. and HEYWANG-KÖBRUNNER, S. H., 2000. Role of radiology in the diagnosis of neurosarcoidosis. *European radiology*, 10 (6), 941–944.
- PITTOCK, S. J. et al., 2006. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Archives of neurology*, 63 (3), 390–396.
- POHL, D. et al., 2006. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology*, 67 (11), 2063–2065.

- POLMAN, C. H. et al., 2005. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*, 58 (6), 840–846.
- POSER, C. M. et al., 1983. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology*, 13 (3), 227–231.
- POSER, S., RAUN, N. E. and POSER, W., 1982. Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*, 66 (3), 355–362.
- PRETORIUS, P. M. and QUAGHEBEUR, G., 2003. The role of MRI in the diagnosis of MS. *Clinical radiology*, 58 (6), 434–448.
- RIISE, T. et al., 1992. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta neurologica Scandinavica*, 85 (3), 212–218.
- ROTHWELL, P. M. and CHARLTON, D., 1998. High incidence and prevalence of multiple sclerosis in south east Scotland: evidence of a genetic predisposition. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 64 (6), 730–735.
- ROVARIS, M. et al., 2009. MRI features of benign multiple sclerosis: toward a new definition of this disease phenotype. *Neurology*, 72 (19), 1693–1701.
- ROVIRA, A. and LEÓN, A., 2008. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *European journal of radiology*, 67 (3), 409–414.
- ROXBURGH, R. H. S. R. et al., 2005. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*, 64 (7), 1144–1151.
- RUDICK, R. A. et al., 2006. Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: A 13-year longitudinal study. *Annals of neurology*, 60 (2), 236–242.
- SADOVNICK, A. D., BAIRD, P. A. and WARD, R. H., 1988. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *American journal of medical genetics*, 29 (3), 533–541.
- SAILER, M. et al., 2001. T1 lesion load and cerebral atrophy as a marker for clinical progression in patients with multiple sclerosis. A prospective 18 months follow-up study. *European journal of neurology*, 8 (1), 37–42.
- SASTRE-GARRIGA, J. et al., 2004. Specificity of Barkhof criteria in predicting conversion to multiple sclerosis when applied to clinically isolated brainstem syndromes. *Archives of neurology*, 61 (2), 222–224.
- SAYAO, A.-L., DEVONSHIRE, V. and TREMLETT, H., 2007. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology*, 68 (7), 496–500.
- SAHRAIAN, M. A and RADUE, E.-W., 2008. *MRI atlas of MS Lesions*. Berlin: Springer.
- SCHMIDT, R. Manfred et al., 2006. *Multiple Sklerose*. 4., neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer.
- SCHWARZ, S. et al., 2001. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology*, 56 (10), 1313–1318.
- SICOTTE, N. L. et al., 2003. Comparison of multiple sclerosis lesions at 1.5 and 3.0 Tesla. *Investigative radiology*, 38 (7), 423–427.
- SRIRAM, S. et al., 1999. Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 46 (1), 6–14.
- SOLDAN, S. S. et al., 1997. Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nature medicine*, 3 (12), 1394–1397.

- SOLDAN, S. S. and JACOBSON, S., 2001. Role of viruses in etiology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Advances in virus research*, 56, 517–555.
- STRASSER-FUCHS, S. et al., 2008. Clinically benign multiple sclerosis despite large T2 lesion load: can we explain this paradox? *Multiple sclerosis*, 14 (2), 205–211.
- SWANTON, J. K. et al., 2006. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 77 (7), 830–833.
- SWANTON, J. K. et al., 2007. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet neurology*, 6 (8), 677–686.
- TARTAGLINO, L. M. et al., 1995. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology*, 195 (3), 725–732.
- TENEMBAUM, S., CHAMOLES, N. and FEJERMAN, N., 2002. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*, 59 (8), 1224–1231.
- THOMPSON, A. J. et al., 1990. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 300 (6725), 631–634.
- THURNHER, M. M. et al., 2001. Initial and follow-up MR imaging findings in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy treated with highly active antiretroviral therapy. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 22 (5), 977–984.
- TINTORÉ, M. et al., 2000. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 21 (4), 702–706.
- TINTORÉ, M. et al., 2003. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*, 60 (1), 27–30.
- TINTORÉ, M. et al., 2006. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*, 67 (6), 968–972.
- TRUYEN, L. et al., 1996. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 47 (6), 1469–1476.
- VAN WAESBERGHE, J. H. et al., 1999. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Annals of neurology*, 46 (5), 747–754.
- VAN WAESBERGHE, J. H. et al., 1998. Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 19 (4), 675–683.
- VAN WALDERVEEN, M. A. et al., 1998. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology*, 50 (5), 1282–1288.
- VAN WALDERVEEN, M. A. et al., 2001. Hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging: relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 58 (1), 76–81.
- WEINSHENKER, B. G. et al., 1989. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain : a journal of neurology*, 112 ( Pt 1), 133–146.

- WEINSHENKER, B. G., 2003. Neuromyelitis optica: what it is and what it might be. *Lancet*, 361 (9361), 889–890.
- WHITEMAN, M. L. et al., 1993. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology*, 187 (1), 233–240.
- WILLER, C. J. et al., 2003. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100 (22), 12877–12882.
- WILLOUGHBY, E. W. et al., 1989. Serial magnetic resonance scanning in multiple sclerosis: a second prospective study in relapsing patients. *Annals of neurology*, 25 (1), 43–49.
- ZAJICEK, J. P. et al., 1999. Central nervous system sarcoidosis--diagnosis and management. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 92 (2), 103–117.
- ZETTL, U. K., 2001. *Multiple Sklerose. Kausalorientierte, symptomatische und rehabilitative Therapie*. Berlin: Springer.

## 7. Curriculum vitae

Alexander PICHLER

**Alberstraße 5**

**8010 Graz**

**Tel.: 0043/660 810 0476**

**e-mail: [alexander.pichler@stud.meduni-graz.at](mailto:alexander.pichler@stud.meduni-graz.at)**



Geburtstag: 5. Oktober 1983

Geburtsort: Klagenfurt, Austria

### Ausbildung

---

- Seit 10/2003 **Studium der Humanmedizin**, Medizinische Universität, Graz (Österreich)  
Diplomarbeit: Der prädiktive Wert der konventionellen Magnetresonanztomographie in Bezug auf den Langzeitverlauf der Multiplen Sklerose  
Beendigung des Studiums: Juni 2010
- 10/2002 – 10/2003 **Zivildienst**, Rotes Kreuz, Klagenfurt  
Ausbildung zum Rettungssanitäter
- 09/1994 – 06/2002 **Lerchenfeld-Gymnasium** (Sprachen), Klagenfurt

### Zusätzliche Ausbildung

---

- 11/2007 - 01/2008 Vergleichende konventionelle, computer- und kernspintomographische Diagnostik cardiopulmonaler Erkrankungen, Medizinische Universität Graz
- 09/2007 - 01/2008 Seminar aus Innerer Medizin (1 Semester), Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz
- 11/2008 Ringvorlesung Notfallmedizin, Medizinische Universität Graz
- 10/2004 – 05/2005 Grundlagen der Akupunktur 1 + 2 (2 Semester), Medizinische Universität Graz
- 10/2004 – 06/2005 Grundlagen der Homöopathie (2 Semester), Medizinische Universität Graz

### **Praktische Ausbildung im Rahmen der 16-wöchigen Pflichtfamulatur**

---

10/2008	Abteilung für Neurologie, Medizinische Universität Graz, 5 Wochen
02/2008	Abteilung für Pulmologie, LKH, Klagenfurt 2 Wochen
09/2007	Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt, 4 Wochen
02/2006	Unfallkrankenhaus, Klagenfurt, 2 Wochen
09/2005	Unfallkrankenhaus, Klagenfurt, 4 Wochen

### **Computer und Sprachen**

---

Microsoft Office (Excel, Word)

SPSS 16 (Grundlagen)

Internet, E-mail

Deutsch:	Muttersprache
Englisch:	Fließend (8 Jahre AHS)
Italienisch:	Durchschnitt (6 Jahre AHS)
Französisch:	Grundlagen (EU level A2)
Spanisch:	Grundlagen (EU level A1)

### **Auslandsaufenthalte**

---

07/2005 – 08/2005 Spanischkurs in Alicante, Spanien

### **Persönliche Interessen**

---

Sport (Laufen, Mountainbiken, Rennrad, Skifahren)

Reisen

Lesen

Graz, 18. Dezember, 2009