

Neurozentrum des
Universitätsklinikums Hamburg – Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. C. Gerloff

**Hirnatrophie und Neuropsychologie
als prognostische Parameter
bei Optikusneuritiden**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doctor Medicinae
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Ann-Christine Hennig
aus Hamburg

Hamburg 2007

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 14.12.2007

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. C. Heesen
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. St. Moritz
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. J. Fiehler

Inhaltsverzeichnis

1. Problemstellung	4
2. Einleitung	5
2.1 Definition	5
2.2 Epidemiologie und Verlaufsformen	6
2.3 Ätiologie und Pathogenese	8
2.4 Klinische Manifestation der MS-Erkrankung und Therapiemöglichkeiten	10
2.5 Diagnosekriterien	13
2.5.1 Diagnosestellung	13
2.5.2 Liquordiagnostik	15
2.5.3 Evozierte Potentiale	16
2.6 Prognose	16
2.6.1 Bedeutung der Erstmanifestation	16
2.6.2 Prognostische Aussagekraft der MRT-Befunde	17
2.7 Fragestellung und Hypothesen	18
3. Methodik	20
3.1 Patienten	20
3.2 Übersicht über den zeitlichen Ablauf	20
3.3 Klassifikation der Patienten	22
3.4 MRT-Sequenzen	24
3.5 Segmentierung des Gehirnparenchyms	24
3.6 Errechnung der Volumina	26
3.7 Neuropsychologische Testverfahren	27
3.7.1 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	28
3.7.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)	28
3.7.3 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)	29
3.7.4 Wortschatztest (WST)	30
3.7.5 Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)	30
3.7.6 Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	30
3.7.7 Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS)	31
3.7.8 Allgemeine Depressionsskala (ADS)	31
3.8 Gruppeneinteilung und Statistik	32

4. Ergebnisse	34
4.1 MRT-Befunde bei Vorstellung	34
4.2 Beziehungen zwischen Veränderungen der Volumenwerte und klinischer Präsentation	37
4.2.1 Veränderungen der Hirnvolumina: Darstellung der Unterschiede zwischen MS- und OKN-Gruppe	39
4.2.2 Veränderungen der Hirnvolumina: Darstellung der Unterschiede zwischen der Gruppe mit Läsionen und der Gruppe ohne Läsionen	42
4.3 Korrelation von Hirnvolumenveränderung und Neuropsychologie	45
4.4 Korrelation von Hirnvolumenveränderung und Läsionszahl	53
4.5 Neuropsychologische Testung	55
4.5.1 Leistungen in der neuropsychologischen Testung: Darstellung der Unterschiede zwischen MS- und OKN-Gruppe	55
4.5.2 Leistungen in der neuropsychologischen Testung: Darstellung der Unterschiede zwischen der Gruppe mit Läsionen und der Gruppe ohne Läsionen	59
5. Diskussion	63
6. Zusammenfassung	80
7. Literaturverzeichnis	81
8. Anhang	97
8.1 Rohdaten	97
8.1.1 Läsionszahl sowie Anzahl der Kontrastmittel anreichernden Läsionen	97
8.1.2 Rohdaten der Hirnvolumetriemessung	98
8.1.3 Rohdaten der Neuropsychologischen Testung	99
8.2 Statistische Auswertung der Rohdaten	104
8.2.1 Hirnvolumetrie	104
8.2.1.1 Absolute Hirnvolumenveränderungen im 12-Monats-Zeitraum	104
8.2.1.2 Mann-Whitney-U-Test (Volumetrie)	105
8.2.1.3 Varianzanalyse (Greenhouse-Geisser)	106
8.2.1.4 Spearman-Korrelation (Volumetrie)	107
8.2.2 Neuropsychologie	108
8.2.2.1 Mann-Whitney-U-Test (Neuropsychologie)	108
8.2.2.2 Spearman-Korrelation (Neuropsychologie)	109

9. Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge	110
10. Danksagung	112
11. Lebenslauf	113
12. Erklärung	114

1. Problemstellung

Die Multiple Sklerose (MS), auch als Encephalitis disseminata bezeichnet, zählt zu den Erkrankungen des neuroimmunologischen Formenkreises (Giovannoni u. Hartung 1996). Mit einer Prävalenz von mehr als 30 Fällen auf 100.000 Personen stellt die MS eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen des jungen Erwachsenenalters in Nordeuropa, Südastralien und Nordamerika dar (Noseworthy et al. 2000). Dabei führt eine autoimmune Reaktion gegen Bestandteile des zentralen Nervensystems zu einer lokalen Entzündungsreaktion mit Markscheidendegeneration bis hin zum vollständigen Myelinverlust und zu Affektionen von Axonen und Axonläsionen, wobei letztere irreparabel sein können (Giovannoni u. Hartung 1996). Die unklare Ätiologie in Verbindung mit der Mannigfaltigkeit der klinischen Symptome und Verläufe erschwert die frühzeitige Differentialdiagnose und prognostische Einschätzung der MS. Dies bedingt sowohl auf Seiten der Patienten als auch der Therapeuten hinsichtlich des individuellen Verlaufs des aktuellen Erkrankungsgeschehens deutliche Unsicherheiten, die durch prognostisch aussagekräftigere Parameter gemindert werden könnten. Auch wird seit Kürzerem postuliert, dass der frühzeitige Beginn einer medikamentösen Therapie die Prognose der MS verbessern kann, was einer frühen Diagnosefindung zunehmend Relevanz gibt. Daher besteht ein hohes Interesse an der Entwicklung spezieller Methoden, die der genaueren und schnelleren Diagnosefindung dienen können. In der Magnetresonanztomographie (MRT), die einen entscheidenden Bestandteil der Diagnostik ausmacht (McDonald et al. 2001), ergeben sich durch neuere und genauere Bildgebungs- und Analysemöglichkeiten unterschiedliche Ansätze für das Auffinden von Parametern, die eine bessere Beziehung zu der Manifestation der Erkrankung an sich und auch zu dem jeweiligen individuellen Verlauf der Erkrankung aufweisen könnten. Daran orientiert beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der Fragestellung, ob sich eine statistisch signifikante Veränderung des Hirnvolumens in einem Kollektiv von Patienten im Frühstadium einer möglichen oder gesicherten MS im zeitlichen Verlauf erkennen lässt und ob sich in Korrelation dieser Hirnatrophieraten mit parallel erhobenen neuropsychologischen Befunden eine verbesserte Methode der Erfassung früher Schädigungen der Hirnsubstanz finden lässt.

2. Einleitung

2.1 Definition

Die MS zählt zu den neuroimmunologischen Erkrankungen, bei der eine Autoimmunreaktion gegen Bestandteile des zentralen Nervensystems (ZNS) als pathogenetisch bedeutsam angesehen wird (Giovannoni u. Hartung 1996).

Sie ist mit einer Prävalenz von 30 Fällen auf 100.000 Personen die häufigste der neurologischen Erkrankungen des jungen Erwachsenenalters in Nordeuropa (Noseworthy et al. 2000).

Als mögliche Zielstrukturen der Autoimmunreaktion bei MS fungieren offenbar myelinassoziierte Antigene, die eine entzündliche Entmarkungsreaktion auslösen, wobei diese Entmarkungsherde in allen Abschnitten der weißen Substanz des Zentralnervensystems auftreten können (Giovannoni u. Hartung 1996). Diese umschriebenen Entmarkungsreaktionen treten in den meisten Fällen schubweise und mit daran anschließenden Remissionsphasen auf:

Die MS beginnt in 80-90% der Fälle mit einem schubförmig remittierenden Erkrankungsverlauf. Ein primär progredienter Verlauf wird in etwa 10-20% der Erkrankungsfälle gesehen (Kremenutzky et al. 1999).

Die klinischen Symptome der MS sind äußerst vielfältig und betreffen motorische, visuelle und kognitive Funktionseinheiten (Poser 1986).

Neuropsychologische und neuropsychiatrische Symptome können sich sowohl in den Frühstadien der Erkrankung als auch im weiteren Verlauf manifestieren (Diaz-Olavarrieta et al. 1999).

Es scheint entscheidend für die Schwere und Prognose der MS-Erkrankung zu sein, dass sich neben der Demyelinisierung auch axonale Läsionen unterschiedlicher Schweregrade zeigen (Bitsch et al. 2000), und zwar sowohl innerhalb der Demyelinisierungsherde als auch in der diese Herde umgebenden normal erscheinenden weißen Hirnsubstanz (normal appearing white matter, NAWM) (Bjartmar et al. 2001).

Zudem wird bereits seit dem 19. Jahrhundert vermutet, dass es im Verlauf der MS zu einer verstärkten Atrophie des Gehirngewebes und des Rückenmarks kommen kann: Carswell beschreibt schon 1838 im Zusammenhang mit der MS-

Erkrankung eine noch nicht näher spezifizierte Atrophie des Gehirns im Bereich der Läsionen (Carswell 1838). Möglicherweise hat die frühe Hirnatrophie eine prognostische Bedeutung (Simon 2001).

2.2 Epidemiologie und Verlaufsformen

Die MS zeigt in ihrer weltweiten Verbreitung einige geographische Besonderheiten. Die Prävalenz der Erkrankung nimmt sowohl in südlicher als auch in nördlicher Richtung mit zunehmendem Abstand vom Äquator von Werten von unter 10 pro 100.000 Einwohner auf Werte von 50-100 pro 100.000 Einwohner zu.

Während die Erkrankung unter der schwarzen Bevölkerung Afrikas nahezu unbekannt ist, werden in Skandinavien und Nordamerika die höchsten Prävalenzwerte erreicht (Kurtzke 1980).

Für Deutschland wird eine Prävalenz von 68-89 pro 100.000 Einwohner angegeben, wobei die jährliche Inzidenz bei 2,03 – 2,41 pro 100.000 Einwohner liegt (Weinshenker 1996). Die Erkrankung manifestiert sich meist im jungen Erwachsenenalter (20. bis 30. Lebensjahr), wobei Frauen etwa zweimal häufiger betroffen sind als Männer (Noseworthy et al. 2000).

Die MS zeigt unterschiedliche Verlaufsformen, wobei in einem Erkrankungsverlauf häufig mehrere Formen nacheinander auftreten.

In über 80% der Erkrankungsfälle beginnt die MS mit Schüben.

Ein MS-typischer Schub ist definiert als neu auftretende oder verstärkte neurologische Ausfälle oder Symptome, die mindestens 24 Stunden anhalten, mit einem Zeitintervall von 30 oder mehr Tagen zu Beginn eines vorausgegangenen Schubes auftreten und nicht durch Veränderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder durch Infektionen hervorgerufen werden (MSTKG 2002).

Ein solcher Schub kann Tage bis Wochen andauern, wobei offenbar gilt, dass eine kürzere Schubdauer mit einer besseren Remission einhergeht, als sie sich bei lang andauernden Schüben zeigt (Weinshenker et al. 1989b).

Es werden nach Lublin und Reingold folgende Verlaufsformen der Multiplen Sklerose unterschieden:

- schubförmig mit vollständigen oder unvollständigen Remissionen (schubförmig-remittierend)
- sekundär chronisch progredient, mit Schüben zu Beginn der Erkrankung und darauf folgender kontinuierlicher Progression mit oder ohne Schübe
- primär chronisch progredient, mit kontinuierlicher, mehr oder weniger schnell fortschreitender Progression von Beginn an (10 – 15% der Erkrankungsfälle, das Erkrankungsalter der betroffenen Individuen liegt bei der Erstmanifestation meist etwa 10 Jahre höher als das durchschnittliche Erkrankungsalter, das zwischen dem 20. bis 40. Lebensjahr liegt)

(Lublin u. Reingold 1996)

Mit zunehmender Krankheitsdauer wird der Übergang in eine sekundär chronisch progrediente Verlaufsform immer wahrscheinlicher.

Nach 15 Jahren befinden sich etwa 58% der Patienten in einem sekundär chronisch progredienten Verlauf, nach 25 Jahren etwa 66% der Patienten und nach mehr als 25 bis zu 40 Krankheitsjahren etwa 89% der Patienten (Weinshenker et al. 1989a).

Eine benigne Form der MS, die in einem Zeitraum von mehr als 20 Jahren zu keinen oder nur wenigen Beeinträchtigungen führt, zeigt sich bei etwa 10% der Patienten (Weinshenker et al. 1989a).

Eine zunächst benigne erscheinende Verlaufsform der MS geht jedoch bei etwa 50% der Patienten nach einem Zeitraum von 10 Jahren in einen schubförmig-remittierenden Verlauf über (Hawkins u. McDonnell 1999).

Maligne Verläufe der MS, die in den ersten 5 Jahren der Erkrankung zu schwerster Behinderung oder Tod führen, werden bei etwa 3 – 5% der Patienten beobachtet.

Eine rasche Schubabfolge in Verbindung mit unvollständiger Remission, ein später Erkrankungsbeginn (nach dem 40. Lebensjahr) oder ein primär chronisch progredienter Verlauf der Erkrankung werden mit einer ungünstigen Prognose in Verbindung gebracht; konkrete klinische prognostische Kriterien existieren allerdings nicht (Weinshenker et al. 1989b).

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Für die MS wird eine Autoimmunreaktion gegen Bestandteile des ZNS als pathogenetisch bedeutsam angesehen (Giovannoni u. Hartung 1996). Die Ätiologie dieses Geschehens muss nach wie vor als ungeklärt angesehen werden. Es existieren diesbezüglich unterschiedliche Hypothesen, die auf Forschungsergebnissen im Bereich der Epidemiologie, der Genetik, der Virologie und der Immunologie beruhen. Als auslösendes Agens werden beispielsweise zahlreiche Umweltfaktoren diskutiert, wobei insbesondere ein Zusammenhang mit einer vorangegangenen Virusinfektion vermutet wird (Sibley et al. 1985); daneben werden erbliche Faktoren in Betracht gezogen (Ebers et al. 1995).

Die für die MS typischen Demyelinisierungsherde werden makroskopisch als scharf begrenzte, umschriebene „Plaques“ gesehen, die praktisch im gesamten Gehirn und Rückenmark gefunden werden können. Es gibt gewisse Regionen, die als Prädilektionsstellen für diese Demyelinisierungsherde gelten, so die periventrikuläre weiße Substanz, subkortikale Areale der Rinden-Mark-Grenze, die graue Substanz um den Aquäduktus cerebri, der Boden des vierten Ventrikels, das Corpus callosum, die tiefen Marklager der Kleinhirnhemisphären, der Hirnstamm, der Sehnerv und die Sehbahn (Offenbacher et al. 1993).

Anhand von Biopsien von MS-Läsionen und Autopsien von MS-Patienten lassen sich verschiedene histopathologische Muster der demyelinisierenden Vorgänge finden: Es werden sowohl T-Lymphozyten- und makrophagenvermittelte als auch antikörpervermittelte Demyelinisierungsvorgänge gesehen (Lassman et al. 2001).

Aktive Demyelinisierung ist mit einer von T-Lymphozyten und Makrophagen dominierten Entzündungsreaktion assoziiert, wobei sich hier Demyelinisierungsvorgänge mit Ablagerung von Antikörpern (wie beispielsweise IgG) von solchen ohne Antikörperablagerungen unterscheiden lassen. Diese Läsionen sind um Venen oder Venolen angeordnet. Demgegenüber lassen sich auch Läsionen finden, die ebenfalls entzündlich von T-Lymphozyten und Makrophagen infiltriert sind, aber keine Anordnung um Venen oder Venolen zeigen. Auch eine Antikörperablagerung ist dabei nicht sichtbar. Hier kann in einigen Läsionen

zusätzlich zu den Demyelinisierungsvorgängen ein durch DNA-Fragmentierung hervorgerufener Oligodendrozytentod gesehen werden, der nicht mit den morphologischen Kennzeichen eines Apoptosevorganges einhergeht (Lucchinetti et al. 2000).

Die fortschreitende Markscheidendegeneration in den Demyelinisierungsherden kann im weiteren Verlauf zu einem vollständigen Myelinverlust führen (Giovannoni u. Hartung 1996).

Auch axonale Läsionen sind sowohl in jüngeren als auch in älteren Läsionen bei nahezu allen MS-Patienten nachweisbar, wobei die axonale Läsion sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann; von geringgradigen Affektionen bis hin zu einer Wallerschen Degeneration sind alle Erscheinungsformen möglich (Trapp et al. 1998; Ferguson et al. 1997). Diese axonalen Schädigungen manifestieren sich nicht nur innerhalb der MS-typischen Läsionen, sondern auch in der NAWM (Evangelou et al. 2000). Das Ausmaß der axonalen Schädigungen erscheint individuell sehr verschieden und es ist vermutlich unabhängig von den parallel dazu verlaufenden Demyelinisierungsvorgängen (Bitsch et al. 2000).

Der irreversible axonale Verlust stellt möglicherweise die eigentliche Ursache von bleibender Behinderung im Verlauf einer MS-Erkrankung dar (Trapp et al. 1998).

Differentialdiagnostisch ist zu beachten, dass beispielsweise die nicht pathologischen Virchow-Robin-Räume oder vaskuläre Läsionen bei zerebraler Mikroangiopathie in der Bildgebung morphologisch MS-typischen Läsionen ähneln können (Poeck u. Hacke 2001).

Rudick et al. zeigen zudem, dass MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollindividuen ein geringeres Volumen des gesamten Hirngewebes (brain parenchymal fraction, BPF) präsentieren (Rudick et al. 1999), wobei Sastre-Garriga et al. darauf hinweisen, dass sowohl das Volumen der weißen Hirnsubstanz (white matter fraction, WMF) als auch das der grauen Hirnsubstanz (grey matter fraction, gmf) in einem Kollektiv von an der primär-progredienten Form der MS erkrankten Patienten von dieser Reduktion betroffen sind (Sastre-Garriga et al. 2004).

Die Pathogenese und das tatsächliche morphologische Korrelat der Atrophie von Gehirngewebe und Rückenmark bei MS-Patienten sind ungeklärt.

Ursächlich wird eine Kombination aus axonalem Untergang und fortschreitender Demyelinisierung vermutet (Miller et al. 2002).

2.4 Klinische Manifestation der MS-Erkrankung und Therapiemöglichkeiten

Die Symptome der MS-Erkrankung sind äußerst vielfältig; verschiedenste neurologische und neuropsychologische Funktionsstörungen unterschiedlicher Schweregrade können sich im Erkrankungsverlauf manifestieren (Poser 1986).

Die MS zeigt in ihrer Frühmanifestation bei 85-90% der Erkrankten klinisch isolierte Symptome, wie zum Beispiel Optikusneuritis (OKN), isolierte Hirnstamm- oder Rückenmarkssyndrome (Brex et al. 2002). Es wird derzeit davon ausgegangen, dass sich bei 60-80% der Patienten mit MS-verdächtigen isolierten klinischen Symptomen (clinically isolated syndrome, CIS) und sichtbaren Hirnläsionen in der MRT im weiteren Verlauf eine MS-Erkrankung entwickelt (Beck et al. 2003).

Trotz der Mannigfaltigkeit der Symptome hat sich gezeigt, dass sich die MS relativ häufig mit bestimmten somatischen Symptomen manifestiert, die in nachfolgender Tabelle mit ihren jeweiligen Auftretshäufigkeiten zum Zeitpunkt der Erstmanifestation und im weiteren Krankheitsverlauf dargestellt werden:

Tabelle 1: Häufigkeit somatischer MS-Symptome (Poser 1986)

<i>Klinisches Symptom</i>	<i>Auftreten bei Erstmanifestation</i>	<i>Auftreten im weiteren Verlauf</i>
Paresen	44 %	81 %
Spastik, Babinski-Phänomen	28 %	79 %
Sensible Störungen	42 %	83 %
Optikusstörungen	33 %	60 %
Gleichgewichts-/Koordinationsstörungen	24 %	75 %
Augenmotilitätsstörungen	14 %	34 %
Trigeminus-, Facialisirritationen	10 %	29 %
Blasen-, Darm-, Sexualstörungen	9 %	57 %

Die Angaben für die Anzahl MS-Erkrankter, die an neuropsychologischen Symptomen leiden, differieren zwischen 43% (Rao et al. 1991) bis 95% (Diaz-Olavarrieta et al. 1999).

Sehr häufig wird von MS-Patienten die Fatigue beschrieben, ein Erschöpfungsgefühl, das sich nach motorischer oder mentaler Aktivität einstellt und das von bis zu 40% aller Patienten als schwerwiegendste Beeinträchtigung bezeichnet wird (Murray 1985).

Die kognitiven Defizite im Rahmen der MS-Erkrankung sind meist auf Teilbereiche der kognitiven Fähigkeiten beschränkt, sie sind demnach nicht mit einem generellen dementiellen Abbau vergleichbar. Häufig finden sich eine verminderte Leistungsfähigkeit des Kurzzeitgedächtnisses und eine reduzierte Aufmerksamkeitsspanne, die zu vorzeitiger intellektueller Ermüdung führt. Die Verständnisfähigkeit im Bereich der Sprache ist selten beeinträchtigt, häufig ist hingegen eine Verminderung der Wortflüssigkeit. Auch im Bereich der Informationsverarbeitung lässt sich eine Verlangsamung sehen (Rao et al. 1991).

Die visuell-räumliche Wahrnehmungsfähigkeit ist meist intakt (Rao et al 1991). Nur in Ausnahmefällen können rapide kognitive Abbauprozesse gesehen werden. Haben sich bestimmte kognitive Defizite manifestiert, sind sie meist nicht mehr rückläufig; sie können in einigen wenigen Fällen stabil persistieren, meist schreitet der Abbau aber langsam fort.

Das Ausmaß der physischen Beeinträchtigung des Patienten scheint nicht mit dem Ausmaß der neuropsychologischen Beeinträchtigung korreliert zu sein (Rao et al. 1991).

Es ist bisher nicht gelungen, diese neuropsychologischen Defizite zufriedenstellend mit leicht zu erfassenden Parametern wie der in der kranialen MRT sichtbaren Läsionslast zu korrelieren, eine höhere Korrelation wird für die Atrophie des Hirngewebes vermutet (Zivadinov et al. 2001).

Tabelle 2: Häufigkeit kognitiver Beeinträchtigungen (Rao et al. 1991)

<i>Neuropsychologische Befunde</i>	<i>Häufigkeit</i>
Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses	25%
Reduzierte Aufmerksamkeitsspanne	25%
Verminderte Wortflüssigkeit	25%
Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung	20%

Eine kausale Therapie der MS ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt, aber es existieren unterschiedliche therapeutische Ansätze, die den Erkrankungsverlauf positiv beeinflussen könnten. Dabei wird dem frühzeitigen Therapiebeginn in neueren Studien immer mehr Bedeutung beigemessen (Comi et al. 2001).

Im akuten Schub werden seit vielen Jahren Glucocorticoide eingesetzt, um die Schubdauer zu verkürzen (Miller et al. 1961).

Mit immunsuppressiven und immunmodulierenden Therapieverfahren soll zum einen den Schüben und zum anderen der Krankheitsprogression vorgebeugt werden.

So wird im schubförmigen Verlauf rekombinantes Beta-Interferon (IFN β) verwendet. Die Schubrate kann offenbar durch diese Präparate reduziert werden und es werden weniger neue Herde in der MRT nachgewiesen. Die Blut-Hirn-Schranke scheint unter einer IFN β -Therapie zumindest zeitweilig stabil zu sein (Stone et al. 1995).

Azathioprin wird seit Ende der 1960er Jahre in der Therapie der MS eingesetzt. Es zeigt mit einer Latenz von mindestens 2-5 Monaten Wirkung und soll sowohl die Schubrate als auch die Progression der Erkrankung günstig beeinflussen. Die diesbezüglichen überwiegend älteren Studien haben jedoch keine sichere Wirksamkeit nachweisen können. Es kann, als bislang einziges Medikament der Dauertherapie, oral appliziert werden (Goodkin et al. 1991, MSTKG 1999). Bei rascher Progredienz werden intensiver immunsuppressiv wirkende Substanzen eingesetzt, wie Cyclophosphamid oder Mitoxantron (MSTKG 1999).

Die chronisch progredienten und insbesondere die primär progredienten Verläufe sind derzeit noch am wenigsten therapierbar (MSTKG 2002).

Die bei der MS auftretende Spastik wird symptomatisch mit Spasmolytika wie Baclofen therapiert, ebenso sind Behandlungen mit Tizanidin und Clonidin möglich.

Depressionen und andere affektive Störungen werden häufig bei MS-Patienten gesehen. Es wird je nach klinischem Bild eine Kombination aus Psychopharmakologischer Therapie und Psychotherapie angestrebt (Bagert et al. 2002).

2.5 Diagnosekriterien

2.5.1 Diagnosestellung

Eine frühzeitige, sichere Diagnosestellung und verlässliche Aussagen bezüglich der individuellen Prognose sind nicht nur aus psychologischer Sicht für die Betroffenen relevant, sondern können auch hinsichtlich einer eventuellen Therapieplanung entscheidend sein. Um die Verdachtsdiagnose einer MS zu stellen, müssen zwei grundlegende Prinzipien dieser Erkrankung anamnestisch und durch den neurologischen Befund belegt sein: Zum einen die Dissemination der Erkrankung in der Zeitachse, die beispielsweise durch mindestens zwei Schübe oder durch Progredienz der Erkrankung über mehr als ein halbes Jahr gegeben ist, und zum anderen die örtliche Dissemination, die sich daraus ergibt, dass mindestens zwei von einander unabhängige Bereiche innerhalb des Zentralnervensystems betroffen sein müssen (McDonald et al. 2001).

Es existieren unterschiedliche Methoden und Verfahren, um sich der Diagnose der MS anzunähern; ein singulärer diagnostischer Test existiert nicht. Es handelt sich stets um eine Kombination klinischer und paraklinischer Befunde, die auf eine MS hindeuten und die Stellung einer Verdachtsdiagnose erlauben. Durch die erweiterten Möglichkeiten der Diagnosefindung, die sich durch die fortschreitende Entwicklung der MRT ergeben, haben sich die als McDonald-Kriterien bezeichneten Kategorien im klinischen Alltag etabliert (McDonald et al. 2001), die eine Weiterentwicklung und Ergänzung der bereits 1997 veröffentlichten Barkhof-Kriterien darstellen (Barkhof et al. 1997).

Ein MS-typisches MRT erfüllt nach Barkhof et al. mindestens drei der vier folgenden Kriterien:

- 1 gadoliniumanreichernde Läsion oder 9 hyperintense Läsionen in der T2-Wichtung
- mindestens 1 infratentorielle Läsion
- mindestens 1 juxtacortikale Läsion
- mindestens 3 periventrikuläre Läsionen

(Barkhof et al. 1997)

Für die Diagnose MS fordern die McDonald-Kriterien eine bestimmte Kombination klinischer Befunde und notwendiger Zusatzbefunde:

Tabelle 3: McDonald-Kriterien (McDonald et al. 2001)

<i>Klinische Präsentation</i>	<i>Notwendige Zusatzbefunde</i>
≥ 2 Schübe, objektive klinische Befunde für ≥ 2 Läsionen	Keine
≥ 2 Schübe, objektive klinische Befunde für 1 Läsion	Dissemination im Raum (MRT) <i>oder</i> Nachweis von ≥ 2 MS-typischen Läsionen (MRT) + verdächtiger Liquorbefund <i>oder</i> weiterer Schub (Dissemination)
1 Schub, objektive klinische Befunde für ≥ 2 Läsionen	Dissemination in der Zeit (MS-typisches MRT oder 2. Schub)
1 Schub, objektiver klinischer Befund für 1 Läsion mit mono- symptomatischer Präsentation, klinisch isoliertes Syndrom	Dissemination im Raum (MRT) <i>oder</i> Nachweis von ≥ 2 MS-typischen Läsionen (MRT) + verdächtiger Liquorbefund und Dissemination in Zeit (MS- typisches MRT oder 2. Schub)
Schleichende neurologische Progression mit MS-verdächtiger Symptomatik	Verdächtiger Liquorbefund und Dissemination im Raum, nachgewiesen durch: ≥ 9 T2-Läsionen im Hirn <i>oder</i> ≥ 2 Läsionen im Rückenmark <i>oder</i> 4-8 Hirnläsionen + 1 Rückenmarksläsion <i>oder</i> verdächtige visuell evozierte Potentiale (VEP) + 4-8 Läsionen <i>oder</i> < 4 Hirnläsionen + 1 Rückenmarksläsion und Dissemination in der Zeit (MRT oder kontinuierliche Progression über 1 Jahr)

Basierend auf den McDonald-Kriterien hat die Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) folgende, leicht abgewandelte diagnostische Kriterien zusammengestellt:

- MS-typische neurologische Symptome
- positive oligoklonale Banden im Liquor
- 6 MS-typische Läsionen im MRT
- 1 Kontrastmittel (Gadolinium) aufnehmende Läsion
- Ausschluss anderer Erkrankungen, welche entsprechende Symptome bei Individuen vor dem 50. Lebensjahr auslösen können

(MSTKG 2001, 2002)

2.5.2 Liquordiagnostik

Um die Differentialdiagnose zu erleichtern, kann mittels Liquorbefunden eine entzündliche Genese der Erkrankung bestätigt werden. Die MSTKG fordert für die Diagnosestellung den Nachweis einer chronischen Entzündung im Liquorraum durch die Darstellung selektiver oligoklonaler Banden (MSTKG 2001; Petereit u. Heiss 2002). Davon abweichend ist nach den McDonald-Kriterien ein entsprechender Liquorbefund für die MS-Diagnose nicht zwingend notwendig, wenn in der MRT zwei Befundkonstellationen der schubförmigen MS nachweisbar sind (McDonald 2002; Zettl et al. 2004).

Bei etwa 50% der MS-Patienten findet sich eine leichte lymphozytäre Pleozytose mit Nachweis von Plasmazellen im Liquor, wobei das Gesamteiweiß normal bis leicht erhöht ist (Poser 1983).

Die lymphozytäre Pleozytose bewegt sich bei Werten unterhalb von 50 Zellen pro mm³ (McDonald et al. 2001).

Die oligoklonalen Banden werden als Hinweis darauf gewertet, dass im ZNS eine chronische humorale Abwehrreaktion des Immunsystems stattfindet (Petereit u. Heiss 2002), die möglicherweise Ausdruck einer verminderten Regulationsfähigkeit des Immunsystems ist. Auch das bei MS-Patienten beobachtete vermehrte Vorkommen von Virusantikörpern im Liquor kann auf eine solche Regulationsstörung hinweisen.

Das Auffinden oligoklonaler Banden im Liquor kann eine MS jedoch nicht beweisen, sondern nur die Verdachtsdiagnose unterstützen (Zettl et al. 2004).

2.5.3 Evozierte Potentiale

Die Messung zentraler Reizleitungszeiten kann ebenfalls die Verdachtsdiagnose der MS unterstützen, wie beispielsweise durch die Messung der visuell evozierten Potentiale (VEP) und der magnetisch evozierten motorischen Potentiale (MEP). MS-Patienten können mitunter signifikant verlängerte Reizleitungszeiten zeigen (Fuhr u. Kappos 2001). Wichtigste Zusatzuntersuchung für die Diagnostik der akuten Optikusneuritis, die als CIS der MS fungieren kann, ist die Bestimmung der VEP (Zettl u. Mix 2004).

2.6 Prognose

2.6.1 Bedeutung der Erstmanifestation

Nach Brex et al. stellen sich etwa 90% der MS-Patienten primär mit einem CIS vor, das MS-verdächtig einzustufen ist (Brex et al. 2002), beispielsweise mit einer OKN, die nach Ghezzi et al. in etwa 20% aller Fälle die klinische Erstmanifestation einer MS ist (Ghezzi et al. 1999).

Für etwa 75% der Patienten, die sich mit einer OKN präsentieren, wird vermutet, dass sie in den nächsten 15 Jahren eine MS entwickeln (Brex et al. 2002).

Tintoré et al. vermuten, dass die OKN unter den CIS eine besonders günstige Prognose hinsichtlich der Manifestation einer MS-Erkrankung hat; es wird aber auch betont, dass die Art der CIS diesbezüglich keine verlässlichen Aussagen zulässt (Tintoré et al. 2005).

Möglicherweise haben die zerebrale MRT und insbesondere die Befunde der ersten MRT-Untersuchung einen höheren prädiktiven Wert für die Entwicklung und Prognose einer MS als die Art der Erstmanifestation. Dies gilt auch im Vergleich zu der Liquoruntersuchung und der Messung evozierter Potentiale (Ghezzi et al. 1999, Tintoré et al. 2005).

2.6.2 Prognostische Aussagekraft der MRT-Befunde

Viele Patienten mit CIS zeigen in den darauf folgenden MRT der nächsten fünf Jahre eine moderate Korrelation zwischen der Zunahme der Läsionslast und dem Grad der auftretenden funktionalen Defizite. Diese Korrelation verringert sich in den darauf folgenden fünf Jahren (Brex et al. 2002).

Da die Verwendung der T2-Läsionslast als prognostischer Marker zum einen durch den damit verbundenen Zeitaufwand und die unter Umständen mangelnde Reproduzierbarkeit (Miller et al. 1998) und zum anderen durch die offenbar nur begrenzte Korrelation mit dem Ausmaß der erkrankungsbedingten Beschwerden der Patienten eingeschränkt ist, wird vermehrt versucht, einen engeren Zusammenhang zwischen spinaler und zerebraler Atrophie, die vermutlich zu einem großen Anteil axonale Verluste repräsentiert, und klinischer Symptomatik aufzuzeigen (Fox et al. 2000).

Fisher et al. zeigen in einem Beobachtungszeitraum von 8 Jahren, dass die Zunahme der Hirnatrophie bei Patienten in einem späteren Stadium der Erkrankung deutlich mit vermehrter körperlicher oder intellektueller Beeinträchtigung einhergeht. Es werden allerdings dabei nur relativ geringe Werte von einer Abnahme des Hirnvolumens um etwa 2-3% in diesem Beobachtungszeitraum angegeben. Die Autoren versuchen diese niedrige Rate mit der Vermutung zu erklären, dass die Atrophie in späteren Stadien der Erkrankung langsamer fortschreite (Fisher et al. 2002).

Andere Studien zeigen beispielsweise Atrophieraten von 3,9% bei Patienten mit klinisch gesicherter MS in einem Beobachtungszeitraum von lediglich 3 Jahren (Molineux et al. 2000) und es scheint auch gerade in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung zu einer im Vergleich zu Gesunden deutlich höheren Atrophie zumindest im Bereich des Hirnstamms (-16,4%) und des Cerebellums (-10,1%) zu kommen (Edwards et al. 1999).

Es wird vermutet, dass möglicherweise auch in frühen Erkrankungsphasen eine erhöhte Atrophie des Gehirnparenchyms sowohl mit der Manifestation der MS nach CIS an sich (Dalton et al. 2004) als auch mit der Entwicklung der früh im Erkrankungsverlauf auftretenden kognitiven Defizite (Zivadinov et al. 2001) einhergeht.

2.7 Fragestellung und Hypothesen

Angesichts des Fehlens zuverlässiger diagnostischer und prognostischer Parameter ist das Auftreten eines CIS, das möglicherweise die Erstmanifestation einer MS-Erkrankung darstellt, ein schwer einzuordnendes Ereignis in der individuellen Krankengeschichte des einzelnen Patienten. Für den Therapeuten ist in jedem Einzelfall abzuwägen, inwieweit hier die Notwendigkeit zu engmaschigen diagnostischen Kontrollen und auch zu weiterer Aufklärung des Patienten mit der zu erwartenden emotionalen Belastung besteht; zudem stellt sich die Frage, wann der Beginn einer medikamentösen Therapie zur Schubprophylaxe sinnvoll ist.

Seit mit Hilfe der MRT konkrete Richtlinien bezüglich der endgültigen Diagnose MS entwickelt werden konnten (McDonald-Kriterien, McDonald et al. 2001), besteht die Hoffnung, mittels bildgebender Verfahren bereits zu einem früheren Zeitpunkt, beispielsweise bei Auftreten eines CIS, zuverlässige Aussagen bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer zu erwartenden MS-Manifestation und ihrer Prognose tätigen zu können. Hier steht neben der Beurteilung der Läsionslast insbesondere die Entwicklung der Hirnatrophie als wichtiger Parameter einer frühen Schädigung der Hirnsubstanz im Vordergrund (Dalton 2004). Ebenso wurde in Erwägung gezogen, dass sich durch eine frühzeitige neuropsychologische Testung entsprechende Symptome einer MS-Erkrankung, die bereits früh im Erkrankungsverlauf in Erscheinung treten sollen, als Diagnose- und Prognosemarker detektieren lassen könnten (Zivadinov et al. 2001).

Im Folgenden werden diese Methoden an einem Kollektiv von Patienten, die mit einem CIS erstmals neurologisch auffällig werden, dahingehend geprüft, ob sich tatsächlich eine erhoffte Verbesserung im Bereich der frühzeitigen Prognoseeinschätzung ergibt. Dazu erfolgt zum einen bei jedem Patienten die Messung des Hirnvolumens zum Zeitpunkt der Manifestation des CIS, nach 6 und nach 12 Monaten, um den Grad einer möglichen Hirnatrophie in diesem Zeitraum aufzeigen zu können. Zum anderen werden kurz nach dem Auftreten des CIS neuropsychologische Befunde erhoben, um eventuell bereits bestehende, diesbezügliche Symptome zu ermitteln. Nach 12 Monaten ist eine Unterteilung des Gesamtkollektivs in Patienten mit nach den McDonald-

Kriterien (McDonald et al. 2001) bestätigter MS und in Patienten ohne oder nur mit geringfügigem Verdacht auf MS möglich. Eine zusätzliche, davon abweichende Einteilung wird anhand der MRT-Befunde in Individuen mit Läsionen und Individuen ohne Läsionen vorgenommen.

Des Weiteren erfolgt eine statistische Prüfung der erhobenen Befunde dahingehend, ob die ermittelte Hirnatrophie zwischen den klinisch verschiedenen Gruppen signifikant differiert und ob sich durch die Korrelation der neuropsychologischen Befunde mit den detektierten Hirnatrophieraten signifikante Unterschiede, die den klinisch verschiedenen Verlauf widerspiegeln, aufzeigen lassen.

Die vorgeschlagenen Instrumente zur Messung der Hirnatrophie und neuropsychologischer Diagnostik werden somit in der konkreten Situation eines neu aufgetretenen CIS daraufhin geprüft, ob sie den tatsächlichen individuellen klinischen Verlauf innerhalb eines 12-Monats-Zeitraumes bereits frühzeitig vorhersagen können. Dies ist entscheidend für die Beantwortung der Frage, welche diagnostischen Maßnahmen in den ersten Monaten nach CIS sowohl für Patienten als auch Therapeuten sinnvoll und aussagekräftig sind, um zügig eine der individuellen Situation angemessene Behandlungsstrategie zu entwickeln.

3. Methodik

3.1 Patienten

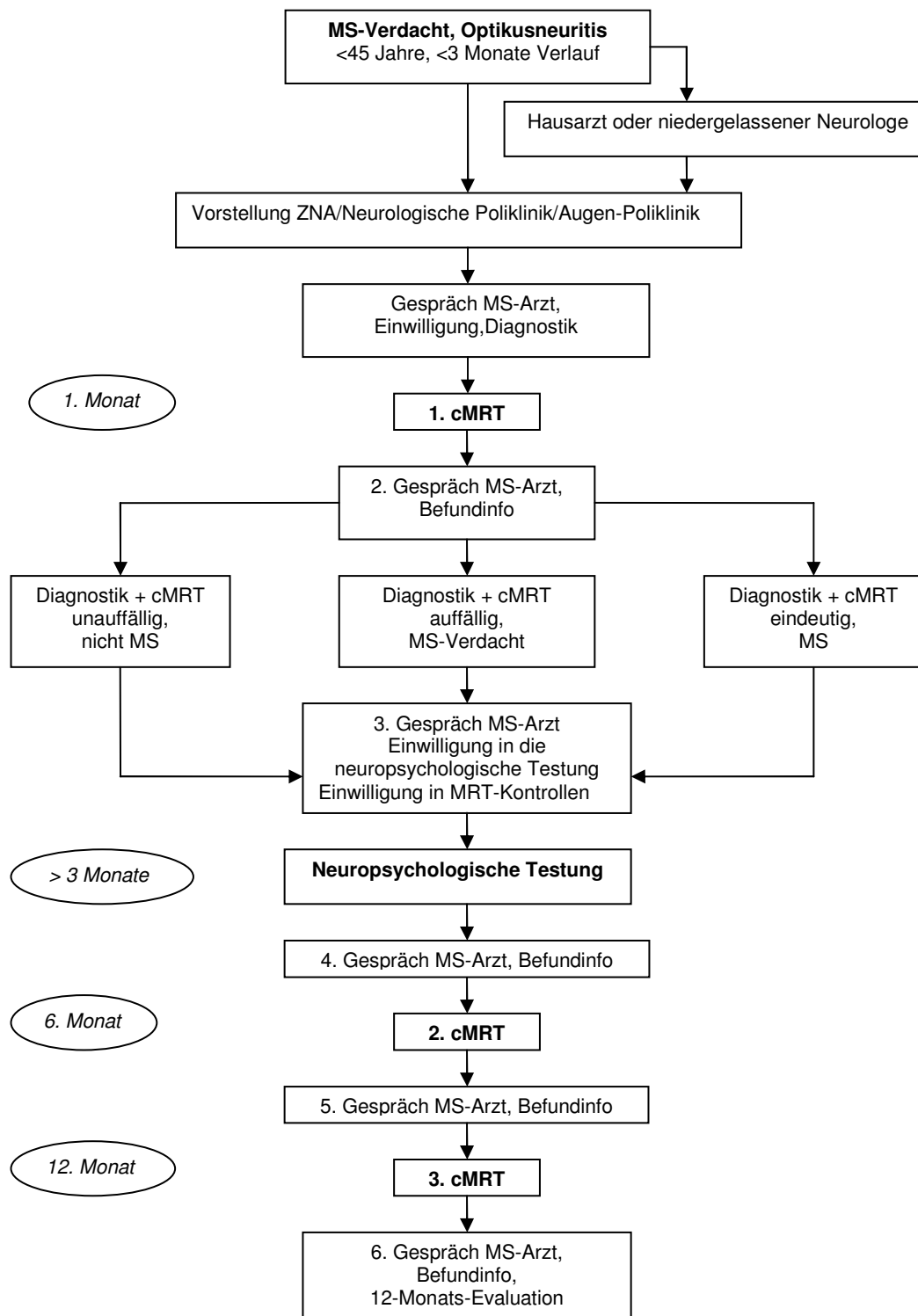
Personen, die sich mit dem MS-verdächtigen Frühsymptom einer Optikusneuritis (OKN) in der Zentralen Notaufnahme, der Neurologischen Poliklinik oder der Augenpoliklinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf vorstellen, sind im Zuge der weiteren Diagnostik nach Einwilligung in diese prospektive Studie aufgenommen worden. 22 Patienten, 17 weibliche und 5 männliche, im Alter von 21 bis 45 Jahren (Median 28 Jahre), wurden 2002 und 2003 in die Studie eingeschlossen; sie werden weiterhin in der Neurologischen Poliklinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf betreut. Die Studie ist von der lokalen Ethikkommission genehmigt worden.

3.2 Übersicht über den zeitlichen Ablauf

Im Rahmen der medizinisch-neurologischen Versorgung sind bei jedem der Patienten drei kraniale MRT mit gadoliniumhaltigem Kontrastmittel durchgeführt worden: Das 1. MRT nach Diagnose der OKN (Zeitpunkt 1 innerhalb des 1. Monats nach Stellung der Verdachtsdiagnose), 6 Monate darauf das 2. MRT (Zeitpunkt 2 nach 6 Monaten) und weitere 6 Monate darauf das 3. MRT (Zeitpunkt 3 nach 12 Monaten), so dass nach insgesamt 12 Monaten der entsprechende Datensatz komplettiert ist.

Zudem sind die Patienten über die Erhebung der neuropsychologischen Daten und die Verwendung dieser Daten in anonymisierter Form in dieser Studie aufgeklärt worden. Falls die Patienten ihre Einwilligung zu der neuropsychologischen Testung gegeben haben, ist diese nach dem 3. und vor dem 6. Monat der Studie durchgeführt worden.

Abbildung 1: zeitlicher Ablauf der Studie



3.3 Klassifikation der Patienten

Die Patienten werden in der Neurologischen Poliklinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf medizinisch betreut. Im Rahmen der klinischen Diagnostik haben sich innerhalb der beobachteten Patientengruppe im Verlauf von 12 Monaten folgende Befunde ergeben:

Nach den McDonald-Kriterien (McDonald et al. 2001) hat sich bei 12 Patienten (10 weibliche, 2 männliche) nach diesen 12 Monaten eine MS durch die Manifestation eines CIS mit pathologischen Befunden und zeitlicher Dissemination im MRT im Verlauf bestätigt, was 55% der Gesamtzahl der Individuen entspricht. Oligoklonale Banden sind bei 11 der 12 MS-Patienten nachweisbar.

Bei den übrigen 10 Patienten ergibt sich folgender Befund: 4 Patienten (2 weibliche, 2 männliche) zeigen in der bildgebenden Diagnostik keine MS-typischen Läsionen nach 12 Monaten (18% der Gesamtzahl der Individuen), 2 dieser Patienten zeigen oligoklonale Banden im Liquor.

Bei 6 Patienten (5 weibliche, 1 männlicher; 27% der Gesamtzahl der Individuen) lassen sich zwar Läsionen in geringer Anzahl (maximal 5) in der MRT nachweisen, allerdings ohne Erfüllung der McDonald-Kriterien, da sich keine Anzeichen der zeitlichen Dissemination ergeben.

Hier kann nach wie vor der bislang noch unbestätigte Verdacht einer MS postuliert werden. 4 dieser 6 Patienten präsentieren Läsionen im 1. MRT, 1 Patient zeigt im 2. MRT erstmalig Läsionen, die im weiteren Verlauf keine Progression zeigen, 1 Patient präsentiert im 3. MRT erstmalig eine Läsion, die aber eher als Leukarioseherd gewertet wird.

Der Befund oligoklonaler Banden im Liquor zeigt sich bei 4 dieser 6 Patienten und lässt den Verdacht auf ein entzündliches Geschehen im ZNS bestehen. Aufgrund fehlender Progression ist jedoch nicht zu erwarten, dass sich die McDonald-Kriterien in naher Zukunft erfüllen.

Im Folgenden erfolgt unter zu Hilfenahme der erhobenen Befunde eine vergleichende Gegenüberstellung der einzelnen Gruppen.

Die bereits nach den McDonald-Kriterien bestätigten 12 MS-Fälle werden in einer Gruppe zusammengefasst (= Gruppe MS; 10 weibliche, 2 männliche Individuen).

Demgegenüber stehen die 10 Individuen (7 weibliche, 3 männliche), bei denen die Entwicklung einer MS derzeit unbestätigt und zudem unwahrscheinlich ist, da sich in der MRT keine MS-verdächtigen Läsionen oder nur eine geringe Anzahl Läsionen ohne Progression zeigen. Es bleiben die OKN und gegebenenfalls die Liquorbefunde als Hinweis auf eine MS (= Gruppe OKN). Hier sind zum einen die 4 Patienten subsumiert, die in der MRT keine Läsionen zeigen und die zum jetzigen Zeitpunkt als Gesunde nach der Manifestation eines CIS gelten können (= OKN-Untergruppe ohne Läsionen), zum anderen lassen sich hier die übrigen 6 Patienten mit geringer Läsionszahl ohne Progression und somit ohne Erfüllung der Mc-Donald-Kriterien einordnen (OKN-Untergruppe mit Läsionen).

Das Einverständnis für die neuropsychologische Testung haben 15 Individuen gegeben, wobei 8 Individuen (2 männliche, 6 weibliche) der Gruppe MS zuzuordnen sind, 7 Individuen (3 männliche, 4 weibliche) der Gruppe OKN.

Durch die Unterteilung der OKN-Gruppe ergibt sich folgende Verteilung: In der OKN-Untergruppe ohne Läsionen nehmen 3 Patienten an der neuropsychologischen Testung teil, in der OKN-Untergruppe mit Läsionen sind es 4 Patienten.

Durch Einbeziehung des Schulabschlusses kann Rückschluss auf den Bildungsstand gezogen werden, der möglicherweise die Leistung in neuropsychologischen Tests beeinflusst. In der MS-Gruppe besitzen 4 Patienten die Allgemeine Hochschulreife und 4 Patienten einen Realschulabschluss. In der OKN-Gruppe besitzt 1 Patient die Allgemeine Hochschulreife, 3 Patienten besitzen einen Realschulabschluss und 3 Patienten einen Hauptschulabschluss. Aufgrund dieser Verteilung kann ein Bildungsvorteil der MS-Gruppe vermutet werden.

3.4 MRT-Sequenzen

Die Magnetresonanztomographie des Gehirns wird mit einem 1,5 Tesla Gerät in der Neuroradiologie des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Technisch wird eine axiale Schichtführung in Protonen-, T2-, FLAIR- und T1-Wichtung nach intravenöser Gabe von Gadolinium als Kontrastmittel ausgeführt. Für die Errechnung der Volumetriedaten wird aus dem MRT-Protokoll jeweils die T1-gewichtete Sequenz ausgewählt, die 160 Schichten umfasst (repetition time: TR = 1900 ms; echo time: TE 3,93 ms). Eine Schicht hat dabei eine Dicke von 1,1mm; ein Voxel setzt sich aus 1,0mm x 0,9mm x 1,1mm zusammen. Die Läsionszahl der einzelnen Patienten zu den unterschiedlichen Zeitpunkten wird von einem Neuroradiologen des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf bestimmt.

3.5 Segmentierung des Gehirnparenchyms

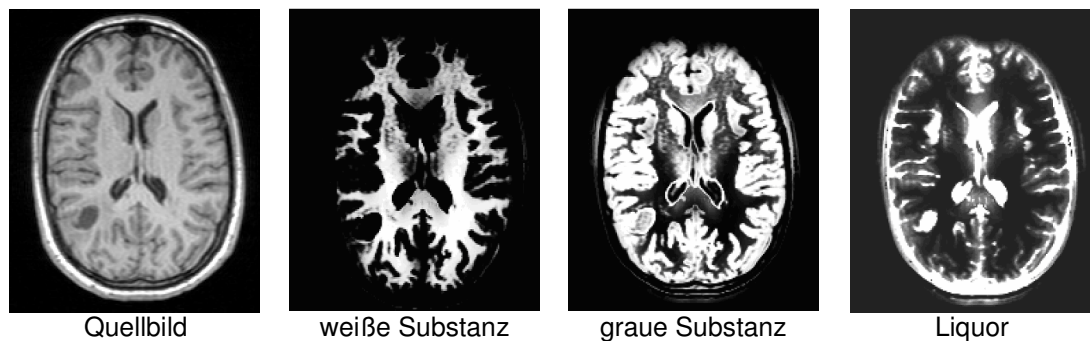
Aus den MRT-Daten eines jeden Patienten werden jeweils zum Zeitpunkt 1, 2 und 3 die entsprechenden hochauflösenden T1-Sequenzen ausgewählt und die Bilder software-unterstützt in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor segmentiert. Die Segmentierung wird vollständig automatisiert mit Hilfe der Software SPM99 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) durchgeführt (Chard et al. 2002a).

Die entstandenen segmentierten Darstellungen repräsentieren die Wahrscheinlichkeit in Prozent ($P=100\%$ entspricht $P=1$) für jeden vorgegebenen Voxel, graue Substanz (gray matter fraction, GMF), weiße Substanz (white matter fraction, WMF) oder Liquor darzustellen. Die Intensität des Kontrastes des dargestellten Gewebes in den jeweils dazu gehörigen segmentierten Bildern entspricht der Wahrscheinlichkeit des betrachteten Voxels, das ausgewählte Gewebe darzustellen. Dies bedeutet, je heller die Darstellung eines bestimmten Voxels auf dem segmentierten Bild erscheint, desto wahrscheinlicher ist die Zugehörigkeit des dargestellten Voxels zu der betrachteten Substanz.

Es ist dadurch möglich, eine Wahrscheinlichkeitsgrenze zu wählen, jenseits derer die Wahrscheinlichkeit, dass der betrachtete Voxel dem entsprechenden Gewebe angehört, zu gering ist, als dass dieser Voxel in die weiteren Betrachtungen dieses Gewebeanteils mit aufgenommen werden kann. In der vorliegenden Arbeit werden nur die Voxel als entsprechendes Gewebe gewertet, für die eine Wahrscheinlichkeit, tatsächlich dieses Gewebe darzustellen, von mindestens $p=90\%$ (entspricht $p=0,9$) angegeben wird.

Da sich Läsionen in der Segmentierung wenig kontrastintensiv darstellen, verhindert der hohe p-Wert den entsprechenden unerwünschten Volumeneffekt. Das Läsionsvolumen geht nicht in die Berechnungen mit ein.

Abbildung 2: Segmentierung



Von Interesse sind der jeweilige prozentuale Volumenanteil des gesamten Gehirnparenchyms (brain parenchymal fraction = BPF) an dem dargestellten Gewebe, ferner der jeweilige prozentuale Volumenanteil der weißen Substanz (WMF) an dem gesamten Gehirnparenchym und der jeweilige prozentuale Volumenanteil der grauen Substanz (GMF) an dem gesamten Gehirnparenchym.

3.6 Errechnung der Volumina

Aus den Segmentierungen werden mit Hilfe der Software MATLAB (The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) die Volumenanteile der BPF, der GMF und der WMF am dargestellten Gesamtparenchym errechnet, wobei sich die BPF aus GMF+WMF ergibt. Gewertet werden jeweils die Voxel, die mit einer Wahrscheinlichkeit von $P=90\%$ oder mehr auch tatsächlich das jeweilige Parenchym darstellen.

Somit ergeben sich pro MRT und pro Patient jeweils 3 Prozentwerte, je einer für BPF, WMF und GMF. Das bedeutet demnach, dass nach 12 Monaten pro Patient insgesamt 9 Volumenanteilstwerte in Prozent vorliegen. Jeder dieser Werte gibt näherungsweise den Anteil an, den das dazugehörige Gewebe prozentual an der Gesamtmasse des Gehirns hat.

3.7 Neuropsychologische Testverfahren

Die Korrelation neuropsychologischer Defizite im Verlauf einer MS-Erkrankung mit Parametern wie der Erkrankungsdauer oder der physischen Beeinträchtigung zeigt keine klaren Zusammenhänge. Parameter, die Axonverlust und zentralnervöse Atrophie aufzeigen, haben offenbar eine höhere Aussagekraft in Bezug auf die Entwicklung und Prognose kognitiver Defizite als Parameter des aktuellen entzündlichen Geschehens.

Rudick et al. (1996) stellen den Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) und den Symbol Digit Modalities Test (SDMT) als sensitive neuropsychologische Testverfahren bei MS vor.

Diese und weitere Testverfahren, die in dieser Studie zum Einsatz kommen (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), Wortschatztest (WST), Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS), Allgemeine Depressionsskala (ADS)), werden im Folgenden kurz beschrieben.

Die neuropsychologische Leistung wird dabei in VLMT, TAP, RWT, WST und SDMT als transformierter Z-Wert angegeben. Der Z-Wert zeigt die Abweichung vom Mittelwert einer Normstichprobe, ein negativer Z-Wert bedeutet dabei eine geringere Leistung als die zu erwartende Leistung innerhalb eines Normalkollektivs. Im PASAT wird die Standardabweichung vom Mittelwert einer Normstichprobe angegeben, so dass hier ebenfalls negative Werte eine geringere Leistung als die zu erwartende Leistung innerhalb eines Normalkollektivs bedeuten.

3.7.1 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Entwickelt von C. Helmstaedter et al. befasst sich dieser Test mit der Prüfung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses sowie der Lernleistung. Die Funktionsfähigkeit der Prozesse des Speicherns und Wiedererkennens verbaler Informationen kann so eingeschätzt werden. Der VLMT besteht aus zwei Wortlisten, die jeweils 15 Worte enthalten, und einer Wiedererkennungsliste, die diese 30 Worte zusammen mit 20 weiteren Worten, die als Distraktoren dienen, enthält. Die Wortliste wird mit nachfolgender Distraction erlernt und danach abgerufen. Ein erneuter Abruf erfolgt nach 30 min. Dazu kommt ein Durchgang zum Wiedererkennen der zuvor erlernten Wortliste mit Hilfe der Wiedererkennungsliste. Daraus resultieren ein Parameter für die Gesamtlernleistung (VLMT-Gesamtlernleistung = vlmt-ges), für die Erinnerungsleistung nach verzögertem Abruf (VLMT-Verzögerung = vlmt-ver), für die Abrufleistung aus dem Langzeitgedächtnis (VLMT-Langzeitgedächtnis = vlmt-lz) und für die Wiedererkennungsleistung (VLMT-Wiedererkennungsleistung = vlmt-wie) (Helmstaedter et al. 2001).

3.7.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Dieser von Zimmermann und Fimm erarbeitete Test dient der Erfassung von Aufmerksamkeitsstörungen, wobei die Differenzierung in Teilleistungsgebiete eine genauere Charakterisierung dieser Störungen ermöglicht. Das Testdesign ermöglicht eine Erfassung der Testleistung, die weitgehend unbeeinflusst von Gedächtnis- und Sprachstörungen ist. Allerdings können sich motorische Ausfälle negativ auf die Testleistung auswirken, was die Aussagekraft der TAP unter Umständen einschränkt. Im Rahmen dieser Studie werden insbesondere die Teilbereiche verwendet, die sich mit der Beurteilung der phasischen und der tonischen Alertness (tap-phas und tap-ton), mit der Beurteilung der Fähigkeit zum Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus (Reaktionswechsel = tap-reak) und mit der Beurteilung der geteilten Aufmerksamkeit befassen (tap-geteilt).

Der Test ist ein für MS-DOS entwickeltes Softwareprodukt von Psyttest (Siemens AG, Bonn, Deutschland); zur Testdurchführung wird ein Standard-PC benötigt. Die tonische Alertness beschreibt die Aufmerksamkeitsaktivierung, die

durch den physiologischen Zustand des Organismus beeinflusst wird; als phasische Alertness wird die Fähigkeit beschrieben, in Erwartung eines Reizes hoher Priorität dieses Aufmerksamkeitsniveau zu steigern und zu halten. Es wird dabei die Reaktionszeit auf einen visuellen Reiz auf dem Bildschirm erfasst. Dieser visuelle Reiz wird zunächst ohne akustischen Reiz angeboten; in einem weiteren Durchgang folgt eine Verknüpfung von akustischem Warnreiz und visuellem Reiz. Bestimmt werden damit sowohl die einfache, tonische Reaktionszeit als auch die phasische Alertnessreaktion durch die Differenz der mittleren Reaktionszeit bei Durchgängen mit und ohne Warnreiz. Die Fähigkeit zum Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus (Reaktionswechsel) wird anhand links und rechts des Fixationspunktes auf dem Bildschirm dargebotener, konkurrierender Reize getestet, wobei jeweils die Taste auf der Seite zu drücken ist, auf der sich der Zielreiz befindet. Als Zielreize werden Buchstaben und Zahlen verwendet, wobei im Wechsel Buchstabe und Zahl erscheinen. Die Aufgabe besteht darin, zwischen den zwei Klassen von Zielreizen (Buchstabe, Zahl, Buchstabe, Zahl etc.) zu alternieren und somit den Fokus der Aufmerksamkeit zu wechseln. Die Fähigkeit, gleichzeitig mehrere Aufgaben zu bearbeiten und mehr als eine Reizquelle beachten zu können, wird als geteilte Aufmerksamkeit bezeichnet. Die Testung erfolgt mit der zeitgleichen Darbietung akustischer (Töne) und visueller Reize (Quadrate), wobei als kritische Reize, die eine Reaktion der Testperson erfordern, zwei aufeinander folgende gleiche Töne sowie durch benachbarte Kreuze gebildete Quadrate fungieren (Zimmermann u. Fimm 1994).

3.7.3 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Aschenbrenner et al. ermöglichen mit diesem Test die Beurteilung der Wortflüssigkeit, wobei sowohl die formallexikalische als auch die semantische Wortflüssigkeit erfasst werden. Die Aufgabe der Patienten besteht darin, über einen Zeitraum von ein oder zwei Minuten Worte mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben zu generieren (Aschenbrenner et al. 2000).

3.7.4 Wortschatztest (WST)

Mit Hilfe dieses Testverfahrens, entwickelt von Schmidt und Metzler, sollen sowohl das verbale Intelligenzniveau als auch das Sprachverständnis beurteilt werden. Der Test besteht aus 40 Aufgaben zur Wiedererkennung von Worten, wobei jede Testaufgabe jeweils das Zielwort, das erkannt werden soll, und fünf Distraktoren enthält. Der Schwierigkeitsgrad ist dabei kontinuierlich ansteigend. Es ist anzumerken, dass die Testleistung bei höherem Schul- oder Berufsabschluss der Testperson ansteigt (Schmidt und Metzler 1992).

3.7.5 Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

Dieser von Gronwall entwickelte Test dient der Beurteilung der Dauer der Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung und der Informationsverarbeitung und ist als sensitiver neuropsychologischer Screeningtest bei MS etabliert (Cutter et al. 1999). Es werden 60 aufeinander folgende Einzelzahlen vom Tonband abgespielt, wobei zwischen den einzelnen Zahlen kurze Pausen bestehen, in denen der Patient die Antwort geben soll. Die Aufgabe besteht darin, jeweils zwei aufeinander folgende Zahlen zu addieren, wobei die 1.Zahl mit der 2.Zahl addiert wird, das Ergebnis laut auszusprechen ist, die 3.Zahl angesagt wird und diese mit der 2.Zahl addiert wird und das Ergebnis wieder laut auszusprechen ist. Die 4.Zahl wird angesagt und mit der 3.Zahl addiert etc. Der Patient muss sich neben der Additionsleistung demnach jeweils eine Zahl merken, die mit der nächsten Zahl addiert werden soll (Gronwall 1977).

3.7.6 Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Der SDMT, entwickelt von Smith, dient ähnlich dem PASAT der Erfassung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Die Fähigkeit, visuelle Eindrücke schnell zu verarbeiten, wird mithilfe eines Arbeitsblattes geprüft, auf dem unterschiedliche Symbole präsentiert werden. Eine Verschlüsselungsleiste über den Symbolen ordnet jedem Symbol eine bestimmte Zahl zu. Der Patient hat die Aufgabe, in 90 Sekunden möglichst viele Symbole in den Zahlencode zu übersetzen. Der sich daraus ergebende Punktwert entspricht der Anzahl korrekt

übersetzter Symbole als Anteil der bearbeiteten Symbole insgesamt. Dadurch können sowohl Geschwindigkeit als auch Korrektheit der Bearbeitung quantifiziert werden (Smith 1995).

3.7.7 Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS)

Um eine objektive Evaluierung der Fatigue bei MS-Patienten zu ermöglichen, hat die Arbeitsgruppe des amerikanischen Multiple Sclerosis Councils die MFIS erarbeitet. 21 Aussagen, die jeweils Teilbereiche der Fatiguesymptomatik beschreiben, werden dabei von den Patienten mit fünf Kategorien bewertet (nie, selten, manchmal, häufig, fast immer), wobei jeder Kategorie ein bestimmter Punktwert (0-4 Punkte) zugeordnet ist. Die niedrigste Gesamtpunktzahl des MFIS beträgt 0 Punkte, die höchste Gesamtpunktzahl 84 Punkte. Je höher der Punktwert, desto deutlicher zeigen sich bei dem jeweiligen Patienten die Symptome der Fatigue. Neben der Gesamtauswertung lassen sich durch die Kombination der Punktwerte entsprechender Fragen noch drei Teilbereiche der Fatigue erfassen: Es werden die physische Subskala (0-36 Punkte), die kognitive Subskala (0-40 Punkte) und die psychosoziale Subskala (0-8 Punkte) unterschieden (Multiple Sclerosis Council 1998).

3.7.8 Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Die ADS ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, das nach dem Vorhandensein depressiver Affekte, körperlicher Beschwerden, negativer Denkmuster und nach der Dauer der Beeinträchtigungen fragt. 20 diesbezügliche Aussagen werden dabei von den Patienten mit vier Kategorien bewertet (selten/überhaupt nicht, manchmal, öfter, meistens/die ganze Zeit), wobei je nach Aussage und angegebener Kategorie ein Punktwert gezählt wird (je Aussage 0-3 Punkte). Die niedrigste Gesamtpunktzahl beträgt 0 Punkte, die höchste 60 Punkte; je höher die Punktzahl, desto deutlicher sind die depressiven Symptome (Hautzinger und Bailer 1993). Der ADS im deutsch-sprachigen Raum entspricht die englischsprachige Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D Scale) (Radloff 1977), die sich auch bei MS als valide erwiesen hat (Caracciolo u. Giaquinto 2002).

3.8 Gruppeneinteilung und Statistik

Die Patienten werden anhand ihres klinischen Status nach 12 Monaten in die bereits unter 3.3 erläuterten beiden Hauptgruppen unterteilt.

Die Gruppe MS (12 Individuen) setzt sich aus den Patienten zusammen, bei denen nach den McDonald-Kriterien (McDonald et al. 2001) sowohl die klinische als auch die bildgebende Diagnostik Befunde zeigen, die eine MS bestätigen (Manifestation eines CIS, pathologisches MRT und zeitliche Dissemination im MRT).

Die Gruppe OKN (10 Individuen) setzt sich aus den Patienten zusammen, bei denen lediglich die Diagnose einer Optikusneuritis (OKN) gestellt ist, ohne dass sich zum jetzigen Zeitpunkt weitere Hinweise auf die Entwicklung einer MS aufgrund unauffälliger Befunde im MRT beziehungsweise fehlender Progression der Befunde im MRT ergeben haben. Die OKN-Gruppe lässt sich des Weiteren in zwei Untergruppen aufteilen: Die 4 Individuen mit unauffälligen MRT-Befunden können als eine Untergruppe ohne Läsionen (zum jetzigen Zeitpunkt keine MS) gesehen werden, die übrigen 6 Individuen mit Auffälligkeiten in der Bildgebung bilden die andere Untergruppe mit Läsionen (zum jetzigen Zeitpunkt MS-Verdacht). Anhand dieser Unterteilung der OKN-Gruppe ist eine Differenzierung des Gesamtkollektivs in eine Gruppe mit Läsionen (= MS-Gruppe + OKN-Untergruppe mit Läsionen, n=18) und eine Gruppe ohne Läsionen (= OKN-Untergruppe ohne Läsionen, n=4) möglich.

Bei den folgenden statistischen Testverfahren wird die Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,05$ gesetzt.

Die Volumenveränderungen der BPF, GMF und WMF zum Zeitpunkt des 1., 2. und 3. MRT werden mithilfe des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests auf signifikante Unterschiede zum einen zwischen den beiden Gruppen MS und OKN untersucht, zum anderen zwischen der Gruppe mit Läsionen und der Gruppe ohne Läsionen; mithilfe der Varianzanalyse mit Messwiederholung wird nach Unterschieden in der Volumenentwicklung innerhalb des Gesamtzeitraumes geforscht.

Zusätzlich erfolgt eine Korrelation von Hirnatrophierate und Läsionszahl im 3. MRT, um einen möglicherweise signifikanten Zusammenhang mittels Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten zu detektieren.

Aus den Daten der neuropsychologischen Testung in VLMT, TAP, SDMT, RWT und WST werden für jeden Patienten die jeweiligen Z-Werte beziehungsweise die Standardabweichung im PASAT ermittelt, die ein Maß für den Grad der Abweichungen von den neuropsychologischen Leistungen einer Normalpopulation darstellen. Die Ergebnisse in MFIS und ADS sind die tatsächlich erreichten Punktwerte in den Tests, wobei gilt, dass ein höherer Punktwert eine höhere Beeinträchtigung widerspiegelt (siehe 3.7.7 und 3.7.8). Auf Gruppenunterschiede wird erneut mithilfe des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests geprüft.

Die Korrelation zwischen Hirnvolumenveränderungen innerhalb von 12 Monaten und den Leistungen in den neuropsychologischen Tests wird mittels Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1 MRT-Befunde bei Vorstellung

der Patienten (Baseline) und im weiteren Verlauf

Bei 14 Patienten (64%) sind in der 1. MRT-Untersuchung bereits eine oder mehr signalintensive, MS-verdächtige Läsionen darstellbar.

10 dieser 14 Patienten präsentieren nach 12 Monaten eine nach den McDonald-Kriterien klinisch manifeste MS (McDonald et al. 2001). Bei 7 dieser 10 Patienten zeigen sich bereits im 2. MRT nach 6 Monaten die Merkmale einer zeitlichen Dissemination.

4 Patienten der 14 Patienten mit Läsionen zeigen weder in der klinischen noch in der bildgebenden Diagnostik eine Entwicklung, die einen Verdacht auf MS nahe legt, weder nach 6 noch nach 12 Monaten.

Das bedeutet, dass aus der Gruppe der Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der OKN, die als eventuelle Erstmanifestation einer MS gewertet wird, MS-typische Läsionen im MRT zeigen, 71% nach 12 Monaten eine nach den McDonald-Kriterien manifeste MS präsentieren.

Bei 8 Patienten (36%) liefert die Bildgebung zum Zeitpunkt der ersten MRT-Untersuchung keine MS-verdächtigen Befunde.

Im weiteren Verlauf präsentieren 2 dieser Patienten in der MRT-Untersuchung nach 6 Monaten bereits MS-verdächtige Befunde und zeigen im 3. MRT nach 12 Monaten eine MS-typische Progression.

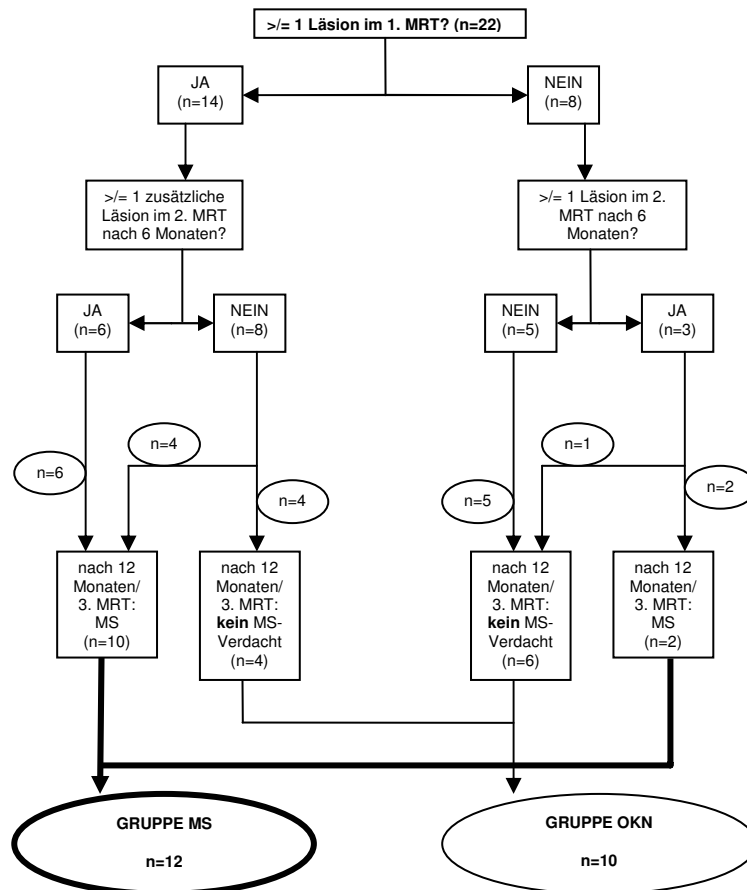
Für die übrigen 6 dieser 8 Patienten mit unauffälligen MRT-Befunden im 1. MRT gilt, dass sich bei 1 Patienten nach 6 Monaten 2 Läsionen in der Balkenstrahlung finden lassen, ohne dass sich im weiteren Verlauf in der MRT Hinweise auf die Entwicklung einer MS ergeben. Ein weiterer Patient zeigt im 3. MRT nach 12 Monaten erstmalig eine Läsion, die neuroradiologisch als Leukarioseherd gewertet wird.

Die anderen 4 Patienten präsentieren weder nach 6 noch nach 12 Monaten Auffälligkeiten im MRT, die den Verdacht auf eine MS nahe legen.

Es kann also anhand der MRT-Befunde eine Unterteilung in die MS-Gruppe (n=12) und die OKN-Gruppe (n=10) erfolgen, wobei die OKN-Gruppe in die

OKN-Untergruppe mit Läsionen (n=6) und die OKN-Untergruppe ohne Läsionen (n=4) zu unterteilen ist.

Abbildung 3: MRT-Befunde



22 Patienten nehmen am 1. MRT teil (n=22). Im 2. MRT fehlen die Volumetriedaten von 2 Patienten aus der OKN-Gruppe (n=20), wobei 1 Patient den Termin nach 6 Monaten nicht wahrgenommen hat, der andere Patient ohne die für diese Volumetrieauswertung notwendige MRT-Sequenz untersucht wurde. Allerdings kann für letzteren Patienten die Läsionslast im 2. MRT bestimmt werden. Diese beiden Patienten nehmen nach 12 Monaten am 3. MRT teil. Am 3. MRT nach 6 Monaten nehmen insgesamt 4 Patienten nicht teil (n=18), wobei 2 Patienten der MS- und 2 Patienten der OKN-Gruppe zugeordnet werden können. Die 2 Patienten der MS-Gruppe zeigen multiple Läsionen bereits im 1. und 2. MRT. Die 2 Patienten der OKN-Gruppe zeigen in den ersten beiden MRT keine MS-typischen Befunde.

4 Patienten (OKN-Gruppe) zeigen keine in der MRT sichtbaren Läsionen nach 12 Monaten (= OKN-Untergruppe ohne Läsionen). Die übrigen 6 Patienten der

OKN-Gruppe zeigen Auffälligkeiten in der Bildgebung ohne Progression, und werden daher von der vorangehenden Untergruppe abgegrenzt und als OKN-Untergruppe mit Läsionen bezeichnet. In der entsprechenden Bildgebung zeigen sich folgende Befunde:

1 unspezifische Läsion, neuroradiologisch als Leukarioseherd gewertet, kann im 3. MRT bei 1 Patienten gesehen werden. 2 Signalanhebungen in der Balkenstrahlung ohne Hinweis auf eine Schrankenstörung können bei 1 Patienten erstmals im 2. MRT gesehen werden. 2 unspezifische Läsionen ohne Progression zeigen sich bei 1 Patienten bereits im 1. MRT. 1 weiterer Patient zeigt 3 unspezifische Läsionen ohne Progression im 1. MRT. 2 Patienten zeigen 5 unspezifische Läsionen ohne Progression bereits im 1. MRT. Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass 5 Läsionen das Maximum in der OKN-Gruppe darstellen und sich diese ohne im MRT sichtbare Progression präsentieren.

Minimum in der MS-Gruppe sind 4 Läsionen nach 12 Monaten, gesehen bei 1 Patienten, die sich über 12 Monate entwickelt haben (Befund im 1. MRT: 1 Läsion). 2 weitere Patienten der MS-Gruppe zeigen im 1. MRT keine Läsionen, allerdings zeigen sich in beiden Fällen bereits nach 6 Monaten Läsionen in MS-typischer Verteilung im MRT mit einer weiteren Zunahme der Läsionszahl nach 12 Monaten. 2 weitere Patienten der MS-Gruppe zeigen innerhalb von 6 Monaten eine Läsionszahl von 7, bzw. 16 Läsionen in MS-typischer Lokalisation, nehmen allerdings am MRT nach 12 Monaten nicht teil. Die verbleibenden 7 Patienten der MS-Gruppe zeigen eine kontinuierliche Zunahme der Läsionszahl vom 1. zum 3. MRT, wobei die Läsionszahl zwischen 6 und 90 Läsionen im 3. MRT zwischen den Patienten differiert (siehe auch Anhang, Tabelle 7, bzw. Abbildung 4).

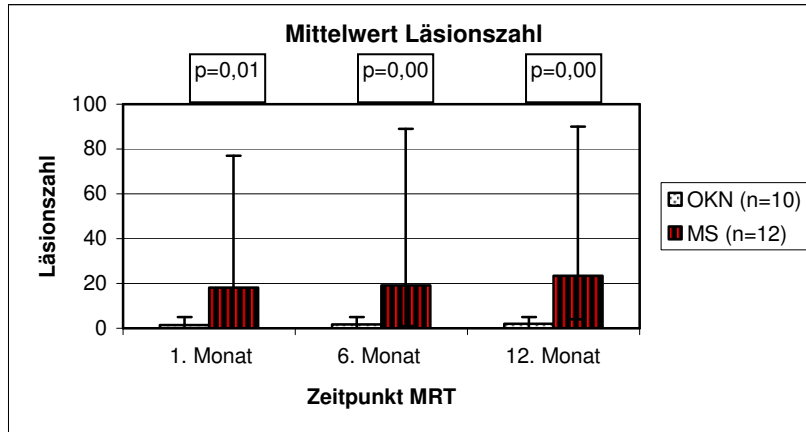
In Abbildung 4 wird die mittlere Läsionszahl zu den drei Messzeitpunkten in der MS- und der OKN-Gruppe dargestellt. Durchgehend zeigt sich in der MS-Gruppe eine höhere Läsionszahl.

Abbildung 4: Darstellung der Läsionszahlen (Mittelwert mit Streuung)

in der OKN- und der MS-Gruppe.

Die p-Werte zeigen die exakten Signifikanzen der Unterschiede zwischen der MS- und der OKN-Gruppe im 1., 2. und 3. MRT, ermittelt im nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test.

Die entsprechenden Rohwerte sind im Anhang, Tabelle 7, angegeben.



4.2 Beziehungen zwischen Veränderungen der Volumenwerte und klinischer Präsentation

Die medianen Volumenwerte für die verschiedenen Patientengruppen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie (1. MRT), nach 6 (2. MRT) und nach 12 Monaten (3. MRT) mit den entsprechenden Streuungswerten werden in Tabelle 4 gezeigt. Erfasst sind BPF, GMF und WMF. Die entsprechenden Rohdaten sind dem Anhang, Tabelle 8 (BPF), Tabelle 9 (WMF) und Tabelle 10 (GMF) zu entnehmen. In allen Patientengruppen zeigen sich Veränderungen in allen ermittelten Hirnvolumina (BPF, WMF, GMF) zwischen den einzelnen Messzeitpunkten.

Tabelle 4: Volumenwerte: BPF, GMF und WMF (Median und Streuungsmaße)

	Gesamt Median (Streuung)	MS Median (Streuung)	OKN Median (Streuung)	Gruppe ohne Läsionen Median (Streuung)	Gruppe mit Läsionen Median (Streuung)
<i>BPF 1. MRT</i>	0,942 (0,853-0,981) (n=22)	0,946 (0,853-0,972) (n=12)	0,937 (0,907-0,981) (n=10)	0,928 (0,924-0,947) (n=4)	0,944 (0,853-0,981) (n=18)
<i>BPF 2. MRT</i>	0,933 (0,841-0,986) (n=20)	0,933 (0,841-0,959) (n=12)	0,933 (0,913-0,986) (n=8)	0,918 (0,913-0,961) (n=3)	0,935 (0,841-0,986) (n=17)
<i>BPF 3. MRT</i>	0,931 (0,841-0,967) (n=18)	0,936 (0,841-0,967) (n=10)	0,931 (0,891-0,949) (n=8)	0,931 (0,891-0,949) (n=3)	0,930 (0,841-0,967) (n=15)
<i>WMF 1. MRT</i>	0,248 (0,154-0,394) (n=22)	0,249 (0,154-0,293) (n=12)	0,248 (0,190-0,394) (n=10)	0,274 (0,252-0,297) (n=4)	0,240 (0,154-0,394) (n=18)
<i>WMF 2. MRT</i>	0,249 (0,175-0,518) (n=20)	0,241 (0,175-0,284) (n=12)	0,257 (0,227-0,518) (n=8)	0,267 (0,261-0,288) (n=3)	0,244 (0,175-0,518) (n=17)
<i>WMF 3. MRT</i>	0,239 (0,196-0,286) (n=18)	0,233 (0,199-0,286) (n=10)	0,253 (0,196-0,278) (n=8)	0,268 (0,267-0,278) (n=3)	0,233 (0,196-0,286) (n=15)
<i>GMF 1. MRT</i>	0,698 (0,587-0,754) (n=22)	0,700 (0,638-0,750) (n=12)	0,687 (0,587-0,754) (n=10)	0,660 (0,632-0,678) (n=4)	0,700 (0,587-0,754) (n=18)
<i>GMF 2. MRT</i>	0,690 (0,468-0,751) (n=20)	0,697 (0,650-0,751) (n=12)	0,672 (0,468-0,708) (n=8)	0,652 (0,629-0,694) (n=3)	0,693 (0,468-0,751) (n=17)
<i>GMF 3. MRT</i>	0,687 (0,643-0,730) (n=18)	0,696 (0,643-0,728) (n=10)	0,677 (0,653-0,730) (n=8)	0,663 (0,653-0,682) (n=3)	0,694 (0,643-0,730) (n=15)

4.2.1 Veränderungen der Hirnvolumina:

Darstellung der Unterschiede zwischen MS- und OKN-Gruppe

Tabelle 5 zeigt die prozentualen Veränderungen vom Median bezüglich der unterschiedlichen Hirnvolumina innerhalb der gesamten Gruppe und der beiden Hauptgruppen MS und OKN im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. Die absoluten Hirnvolumenveränderungen sind dem Anhang, Tabelle 20, zu entnehmen.

Deskriptiv lässt sich hier nach 12 Monaten anhand der Veränderungen von BPF, WMF und GMF in Bezug auf die Werte der Baseline feststellen, dass in der Gruppe MS eine kontinuierliche Abnahme der Volumina gesehen werden kann, während sich dies in der Gruppe OKN nicht darstellt.

Prozentual werden in der Gruppe MS innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten, auf die Mediane bezogen, die stärksten Volumenverluste in der WMF mit -6,43% gesehen, gefolgt von Verlusten in der BPF mit -1,06% und geringeren Verlusten in der GMF mit -0,57%.

In der Gruppe OKN, auf die Mediane bezogen, zeigen sich die stärksten Volumenverluste in der GMF mit -1,46%, gefolgt von geringeren Verlusten in der BPF mit -0,64%. Im Gegensatz zu der Gruppe MS zeigen sich in der Gruppe OKN in der WMF keine Verluste, sondern eine Zunahme des Volumenwertes um +2,02%.

Mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung, adjustiert nach Greenhouse-Geisser, zeigt sich jedoch weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Volumenwerte und dem Zeitfaktor noch zwischen den Veränderungen der Volumenwerte und der Kombination der Faktoren Zeit und Gruppenzugehörigkeit (Tabelle 5).

Tabelle 5: Prozentuale Veränderungen in BPF, GMF und WMF (Median)

im 12-Monats-Zeitraum, bezogen auf die Werte der Baseline, gezeigt für die gesamte Gruppe, die MS- und die OKN-Gruppe.

Zusätzlich Angabe der aus der Varianzanalyse mit Messwiederholung

(adjustiert nach Greenhouse-Geisser) ermittelten p-Werte, um die

Volumenveränderungen innerhalb BPF, WMF und GMF zum einen auf Signifikanz

durch den Einfluß des Zeitfaktors und zum anderen auf Signifikanz durch die

Kombination der Faktoren Zeit und Gruppenzugehörigkeit zu prüfen.

	Gesamt	MS	OKN	Effekt der Zeit:	Effekt von Zeit und Gruppe:
	Median	Median	Median	Signifikanz	Signifikanz
<i>BPF</i>	-1,17%	-1,06%	-0,64%	0,15	0,55
<i>WMF</i>	-3,63%	-6,43%	+2,02%	0,21	0,16
<i>GMF</i>	-1,58%	-0,57%	-1,46%	0,27	0,13

In Abbildung 5 werden MS- und OKN-Gruppe einander gegenübergestellt. Es wird die Entwicklung der Mediane über den Zeitraum von 12 Monaten gezeigt.

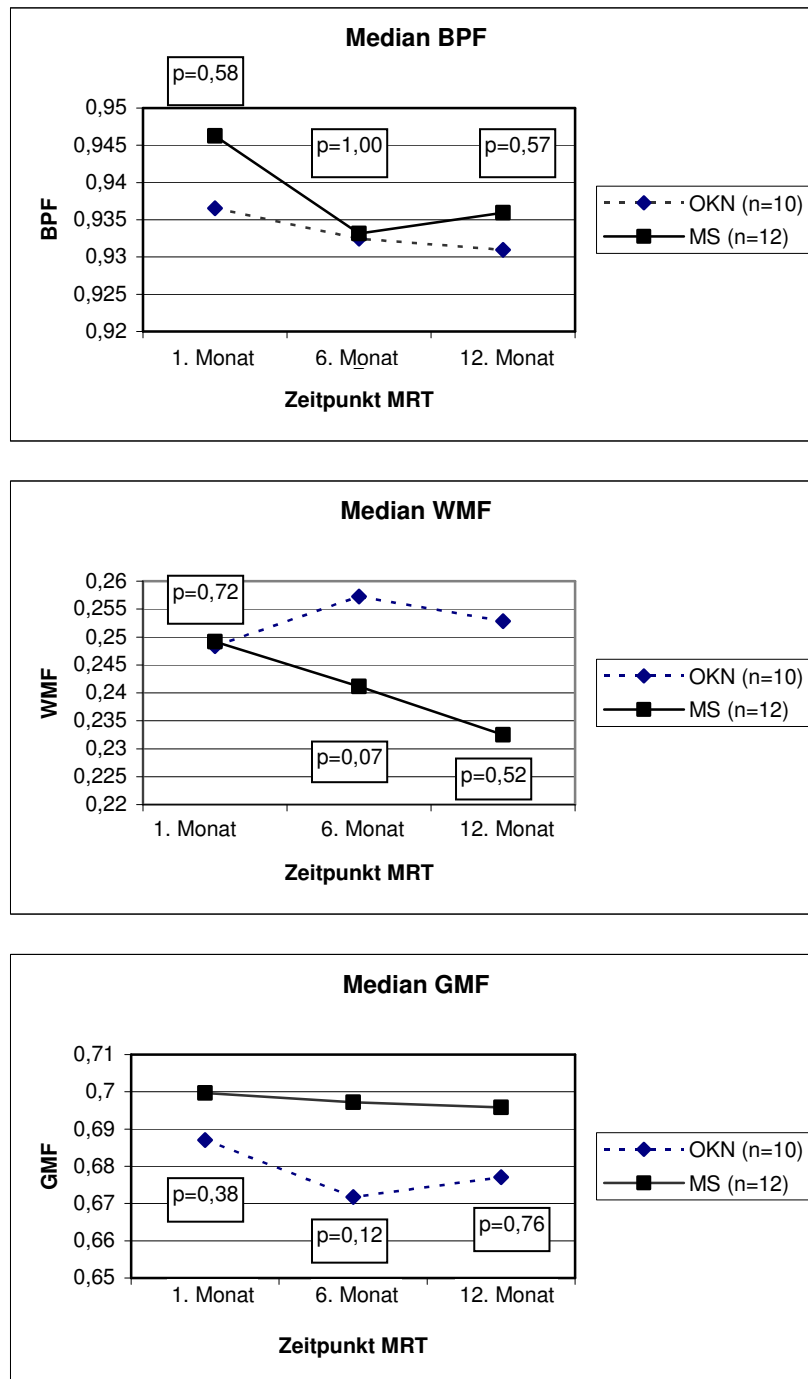
Anhand des graphischen Verlaufs ist deskriptiv in der MS-Gruppe die kontinuierliche Abnahme der Hirnvolumina zu sehen, während sich dies in der OKN-Gruppe so nicht nachvollziehen lässt, hier variieren Abfälle und Anstiege des Medians.

Exploratorisch werden darüber hinaus Vergleiche der beiden Kollektive zu den jeweiligen Messzeitpunkten mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Es lässt sich lediglich im Bereich der WMF im 2. MRT ein Trend zeigen.

An den übrigen Messzeitpunkten für BPF, WMF und GMF kann innerhalb des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Abbildung 5: Entwicklung der Mediane von BPF, WMF und GMF im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten (MS- versus OKN-Gruppe). Die p-Werte zeigen die exakten Signifikanzen der Unterschiede zwischen der MS- und der OKN-Gruppe im 1., 2. und 3. MRT, ermittelt im nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test. Die dazu gehörigen Streuungsmaße sind in Tabelle 4 angegeben.



4.2.2 Veränderungen der Hirnvolumina:

Darstellung der Unterschiede zwischen der Gruppe mit Läsionen und der Gruppe ohne Läsionen

Tabelle 6 stellt die prozentualen Veränderungen von Mittelwert und Median bezüglich der unterschiedlichen Hirnvolumina im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten innerhalb der Gruppe mit Läsionen den Hirnvoluminawerten der Gruppe ohne Läsionen gegenüber.

Die absoluten Hirnvolumenveränderungen sind dem Anhang, Tabelle 20, zu entnehmen.

Auch hier lässt sich deskriptiv beschreiben, dass in der Gruppe mit Läsionen eine kontinuierliche Verringerung der Hirnvolumina gesehen wird, während dies in der Gruppe ohne Läsionen so nicht aufzuzeigen ist. Prozentual werden in der Gruppe mit Läsionen die stärksten Volumenveränderungen in der WMF mit -2,92% gesehen, gefolgt von Verlusten in der BPF mit -1,48% und geringeren Verlusten in der GMF mit -0,86%. Wie in Tabelle 5 gezeigt, verhält es sich bei reiner Betrachtung der MS-Gruppe ähnlich: Stärkste Volumenverluste in der WMF, darauf folgend Verluste in der BPF und geringe Verluste in der GMF.

In der Gruppe ohne Läsionen zeigen sich lediglich Volumenverluste in der WMF von -2,19%. Sowohl im Bereich der BPF mit +0,32% als auch im Bereich der GMF mit +0,46% zeigen sich jedoch eine Zunahme der Volumenwerte. Bei reiner Betrachtung der OKN-Gruppe (Tabelle 5) stellt sich dies anders dar; in der Gruppe ohne Läsionen scheint die Zunahme der Hirnvolumenwerte zu überwiegen.

Nach statistischer Prüfung mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung, adjustiert nach Greenhouse-Geisser, zeigt sich jedoch weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Volumenwerte und dem Zeitfaktor noch zwischen den Veränderungen der Volumenwerte und der Kombination der Faktoren Zeit und Gruppenzugehörigkeit (Tabelle 6).

Tabelle 6: Prozentuale Veränderungen in BPF, GMF und WMF (Median)

im 12-Monats-Zeitraum, bezogen auf die Werte der Baseline, gezeigt für die Gruppe mit Läsionen und die Gruppe ohne Läsionen.

Zusätzlich Angabe der aus der Varianzanalyse mit Messwiederholung (adjustiert nach Greenhouse-Geisser) ermittelten p-Werte, um die Volumenveränderungen innerhalb BPF, WMF und GMF zum einen auf Signifikanz durch den Einfluß des Zeitfaktors und zum anderen auf Signifikanz durch die Kombination der Faktoren Zeit und Gruppenzugehörigkeit zu prüfen.

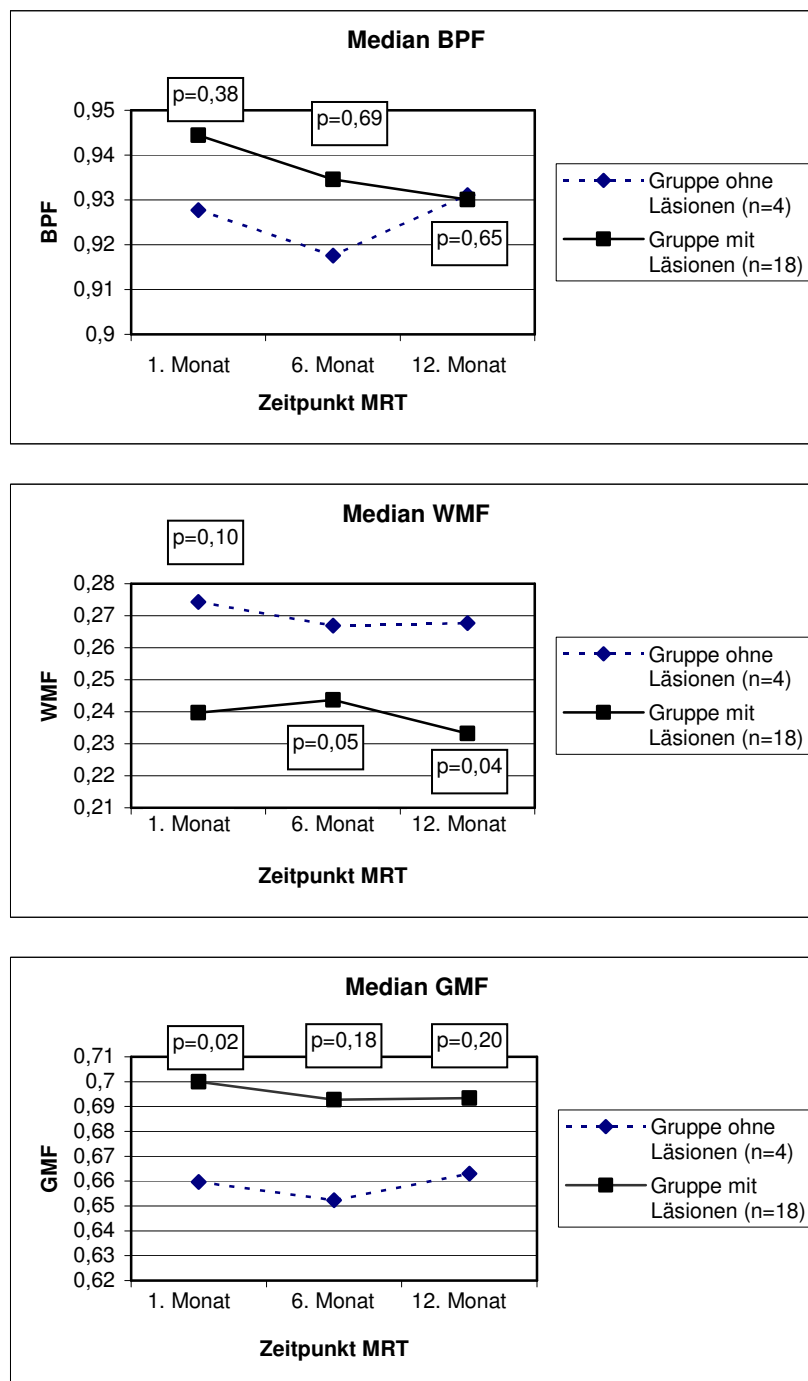
	Gruppe ohne Läsionen	Gruppe mit Läsionen	Effekt der Zeit:	Effekt von Zeit und Gruppe:
	Median	Median	Signifikanz	Signifikanz
<i>BPF</i>	+ 0,32%	-1,48%	0,79	0,53
<i>WMF</i>	-2,19%	-2,92%	0,52	0,72
<i>GMF</i>	+0,46%	-0,86%	0,54	0,44

In Abbildung 6 wird die Gruppe mit Läsionen der Gruppe ohne Läsionen gegenübergestellt. Es wird die Entwicklung der Mediane über den Zeitraum von 12 Monaten gezeigt.

Vergleichbar mit der Entwicklung des Medians der MS-Gruppe in Abbildung 5 ist hier deskriptiv anhand des graphischen Verlaufes bei der Gruppe mit Läsionen die kontinuierliche Abnahme der Hirnvolumina zu sehen, während sich dies in der Gruppe ohne Läsionen so nicht nachvollziehen lässt, hier variieren, wie in Abbildung 5 bei der OKN-Gruppe, Abfälle und Anstiege des Medians.

Auch hier werden exploratorisch darüber hinaus Vergleiche der beiden Kollektive zu den jeweiligen Messzeitpunkten mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Veränderung der Hirnvolumina kann sowohl für die WMF im 2. und 3. MRT als auch für die GMF im 1. MRT gesehen werden. An den übrigen Messzeitpunkten für BPF und GMF kann innerhalb des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten nach Manifestation der OKN zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Entwicklung der Hirnvolumina mittels des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Abbildung 6: Entwicklung der Mediane von BPF, WMF und GMF im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten (Gruppe mit Läsionen versus Gruppe ohne Läsionen). Die p-Werte zeigen die exakten Signifikanzen der Unterschiede zwischen der Gruppe mit Läsionen (= MS-Gruppe + OKN-Untergruppe mit Läsionen), und der Gruppe ohne Läsionen (= OKN-Untergruppe ohne Läsionen) im 1., 2. und 3. MRT, ermittelt im nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test. Die dazu gehörigen Streuungsmaße sind in Tabelle 4 angegeben.



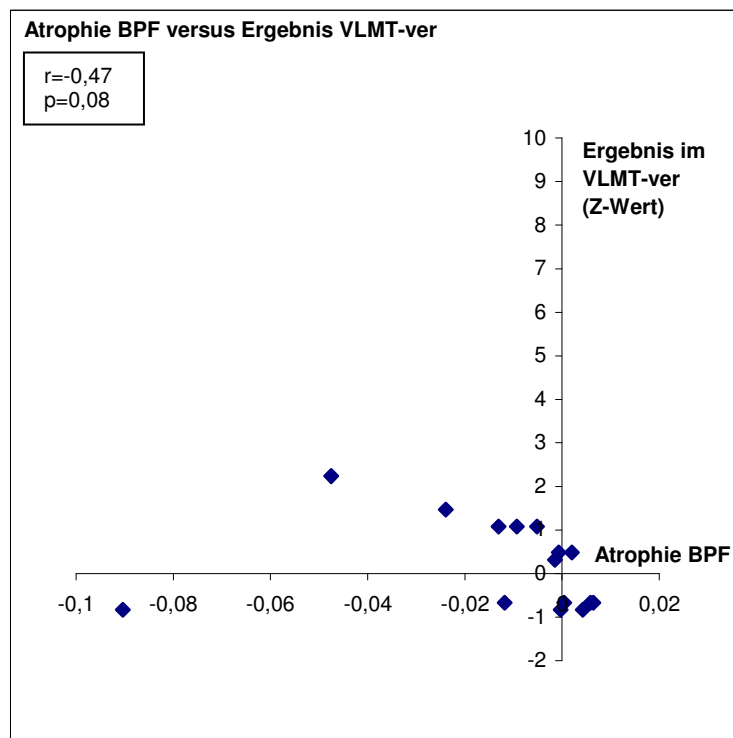
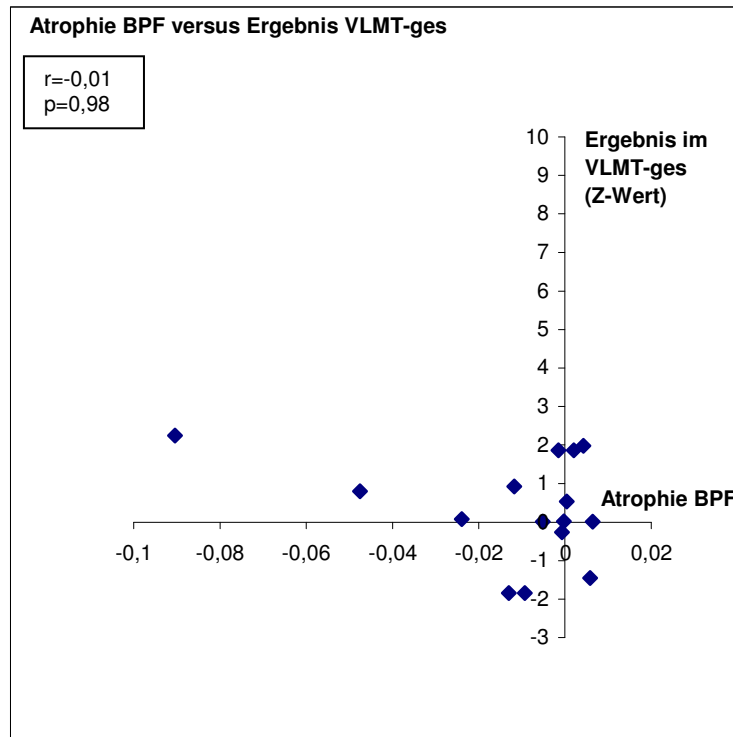
4.3 Korrelation von Hirnvolumenveränderung und Neuropsychologie

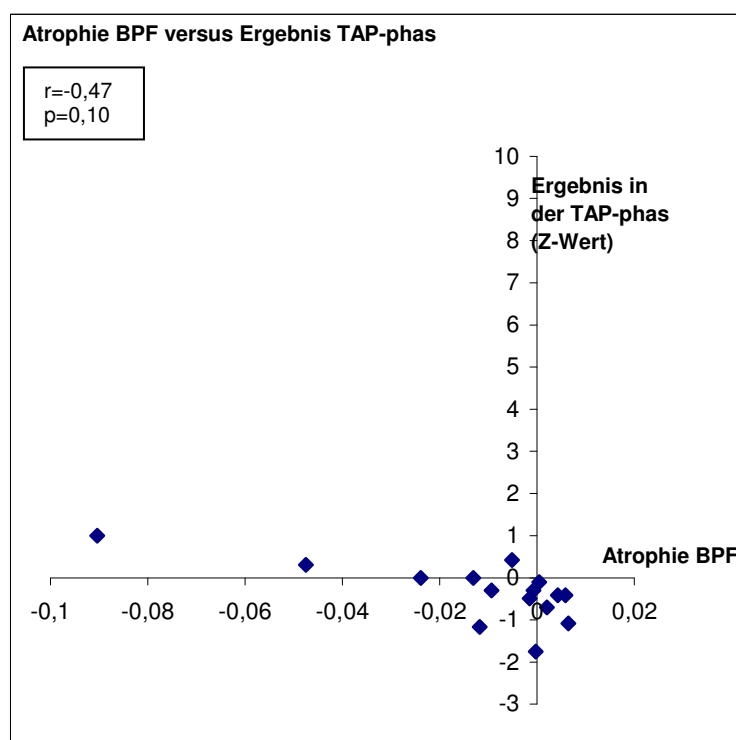
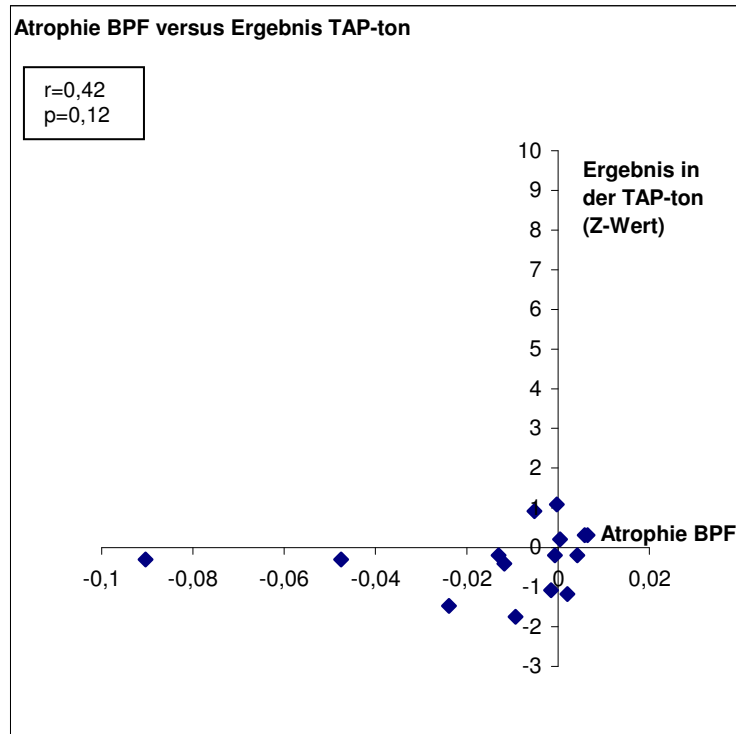
Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit erfolgt die Korrelation der Hirnatrophie nach 12 Monaten mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung in VLMT, TAP, PASAT, SDMT und MFIS in Abbildung 7, um einen relevanten Zusammenhang zwischen Hirnatrophie und neuropsychologischer Leistung zu detektieren. Es lässt sich jedoch mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten keine signifikante Korrelation der Hirnatrophierate und der Ergebnisse in der neuropsychologischen Testung zeigen.

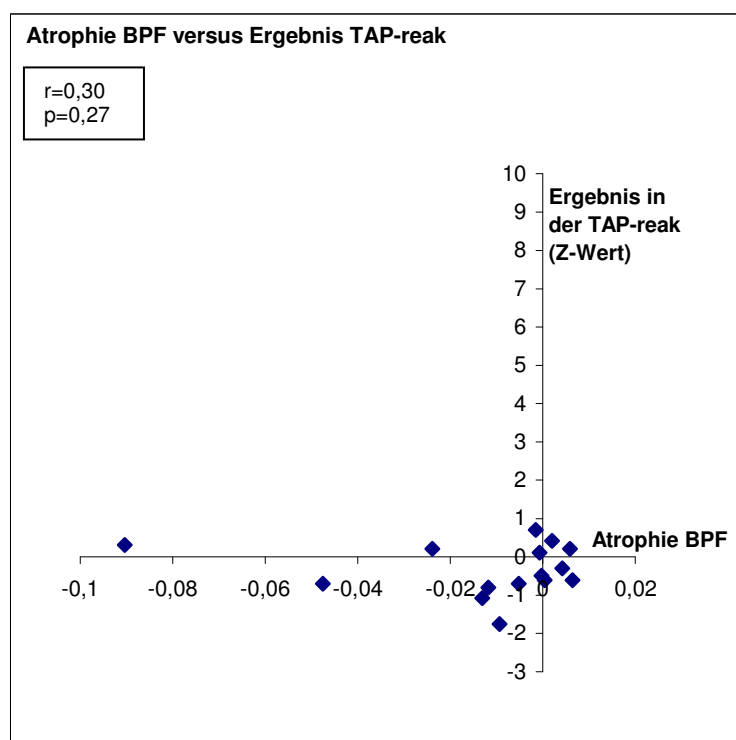
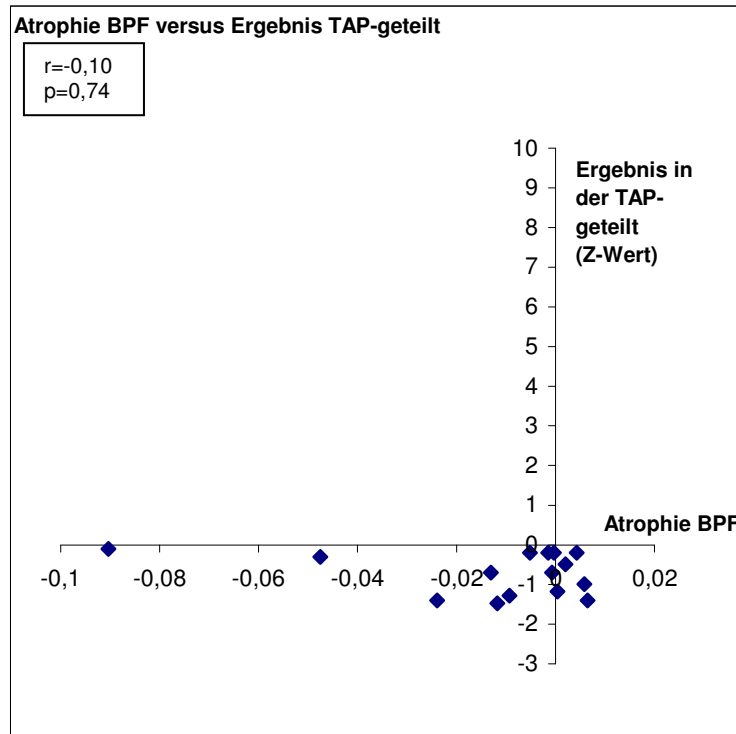
Auch im RWT ($r=-0,22$, Signifikanz $p=0,42$), im WST ($r=-0,23$, Signifikanz $p=0,42$) und in der ADS ($r=0,38$, Signifikanz $p=0,16$) lassen sich keine signifikanten Korrelation zwischen Hirnatrophie und neuropsychologischen Tests zeigen.

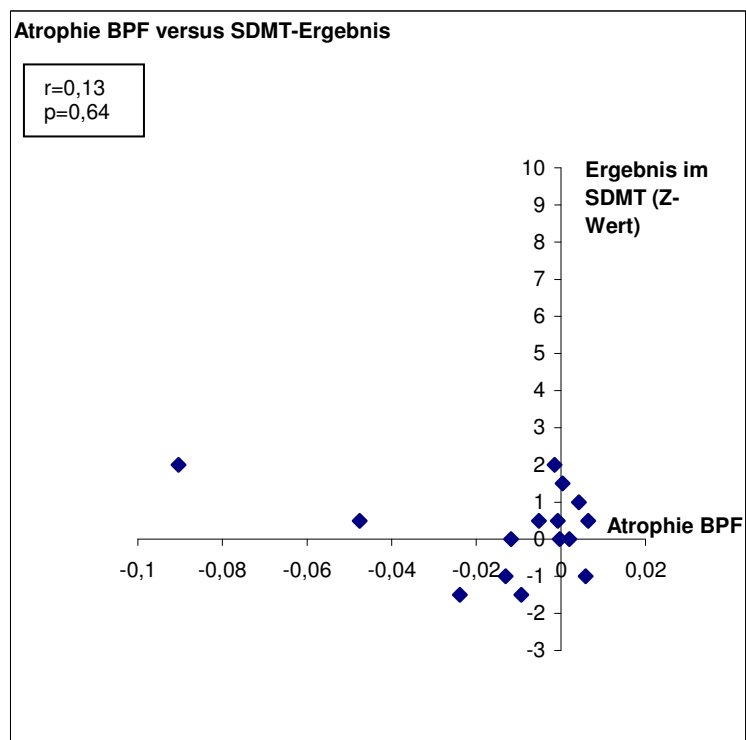
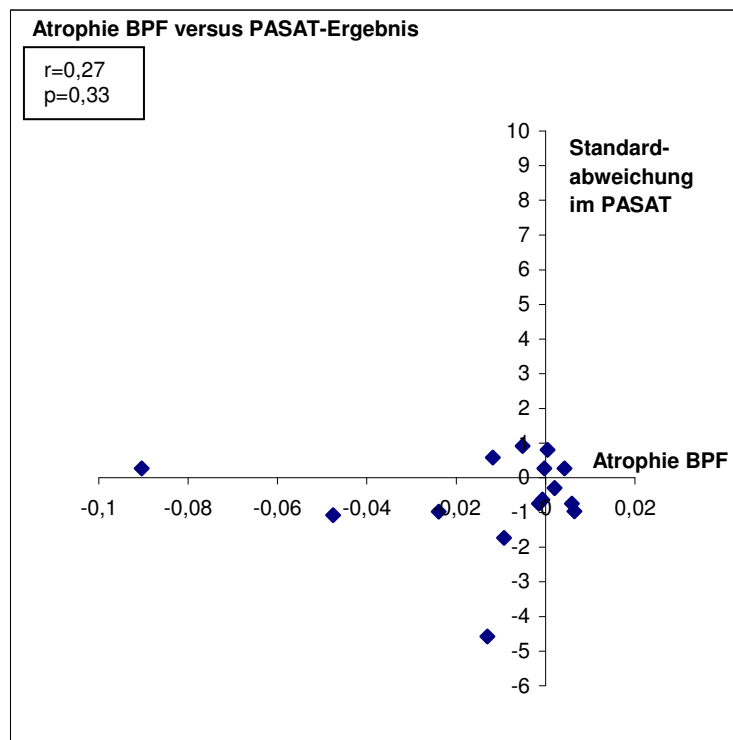
Sowohl für den VLMT/Lernleistung nach Verzögerung (VLMT-ver) als auch für die TAP/phasische Aufmerksamkeit (TAP-phas) zeigt der Spearman-Korrelationskoeffizient mit Werten um -0,5, dass hohe Werte in der Hirnatrophie mit entsprechend niedrigen Werten in der neuropsychologischen Testung einhergehen. Diese Korrelation ist als Trend zu werten (VLMT-ver $r=-0,47$, Signifikanz $p=0,08$; TAP-phas $r=-0,47$, Signifikanz $p=0,1$).

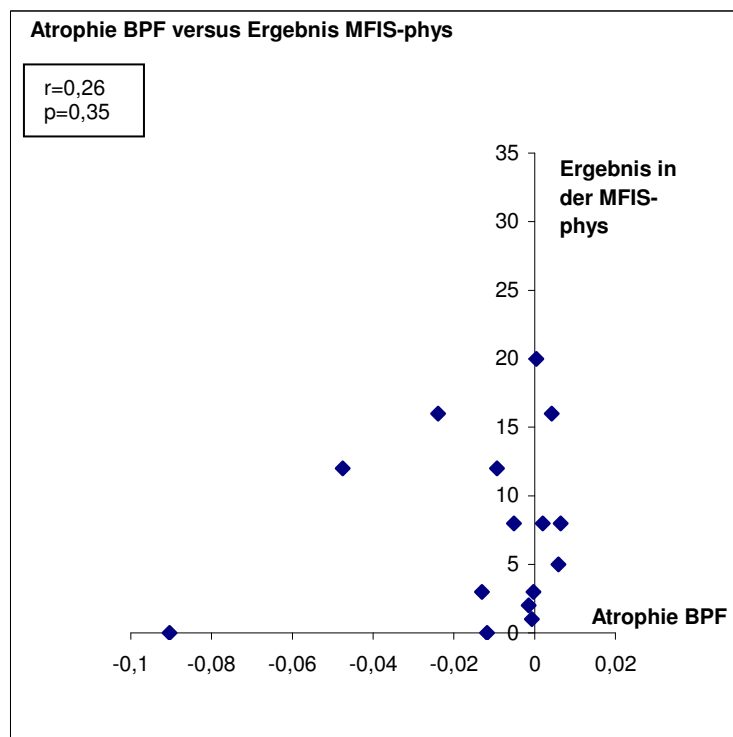
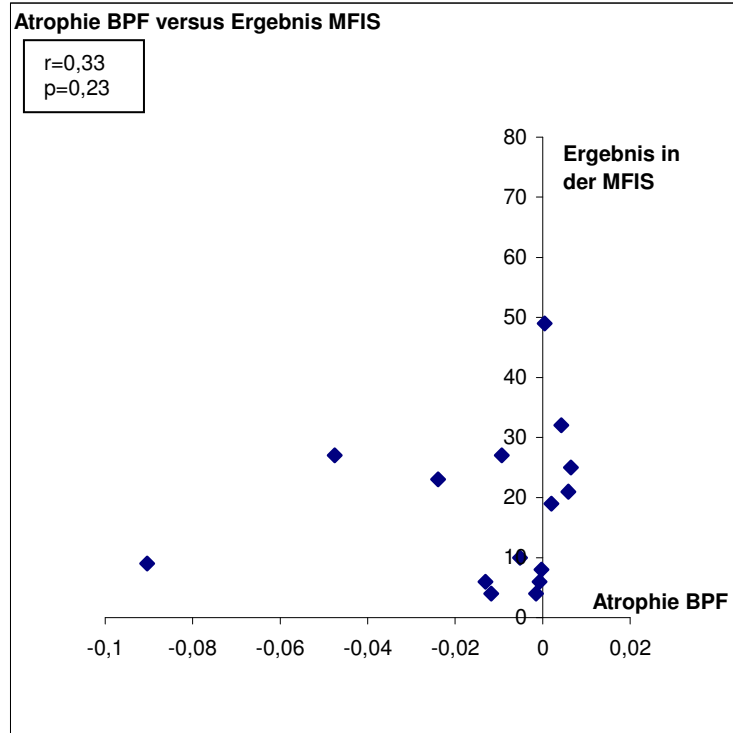
Abbildung 7: Graphische Darstellung des Zusammenhangs von Hirnvolumenveränderungen innerhalb des 12-Monatszeitraumes und den Leistungen in der neuropsychologischen Testung (n=15) in VLMT, TAP, PASAT, SDMT, MFIS mit Angabe des dazugehörigen Spearman-Korrelationskoeffizienten und der entsprechenden Signifikanz

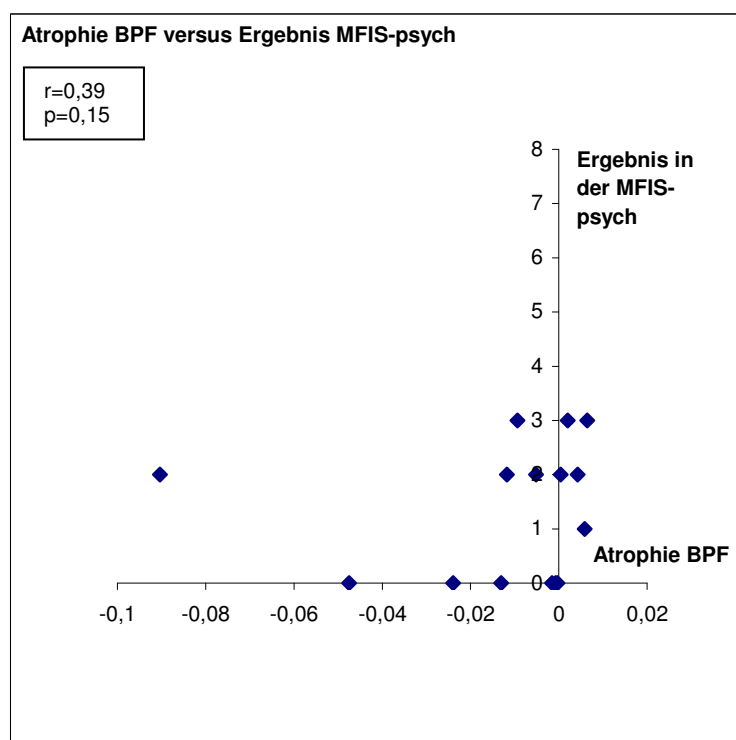
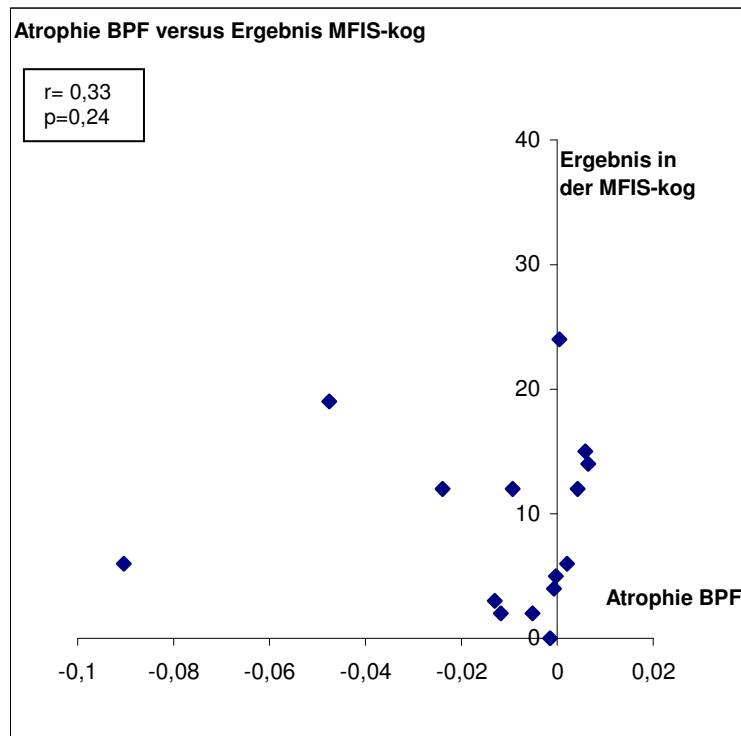








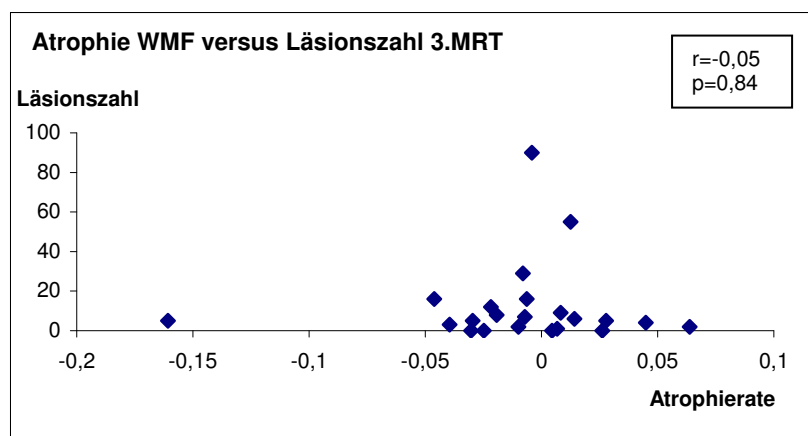
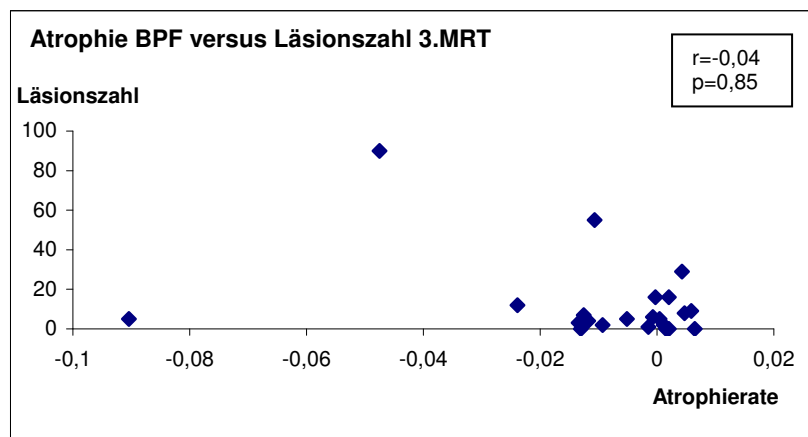


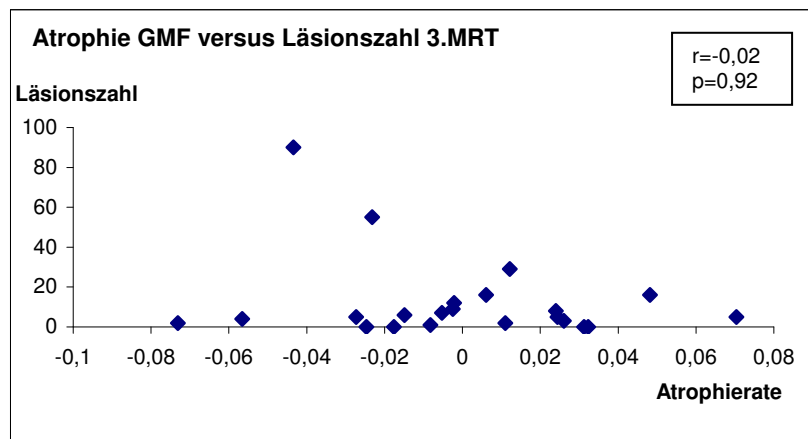


4.4 Korrelation von Hirnvolumenveränderung und Läsionszahl

Ebenfalls unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit erfolgt die Korrelation der Hirnatrophie nach 12 Monaten mit der in der MRT sichtbaren Läsionszahl nach 12 Monaten (3.MRT, bzw. 2.MRT bei fehlenden Daten im 3.MRT), um einen möglicherweise signifikanten Zusammenhang zwischen Hirnatrophie und Läsionszahl zu detektieren (Abbildung 8). Es lässt sich jedoch mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten keine signifikante Korrelation der Hirnatrophierate und der Läsionszahl zeigen. Auch ein entsprechender Trend zeichnet sich nicht ab.

Abbildung 8: Graphische Darstellung des Zusammenhangs von Hirnvolumenveränderungen innerhalb des 12-Monatszeitraumes und der Läsionszahl nach 12 Monaten (3. MRT, bzw. 2. MRT bei fehlenden Daten im 3. MRT) mit Angabe des dazugehörigen Spearman-Korrelationskoeffizienten und der entsprechenden Signifikanz





4.5 Neuropsychologische Testung

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung sind als Rohwerte dem Anhang, Tabelle 11 – 18, zu entnehmen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung zwischen den jeweiligen Gruppen auf signifikante Unterschiede untersucht. Die Abbildungen 9 und 10 stellen die Leistungen der einzelnen Gruppen in VLMT, TAP, PASAT, MFIS und SDMT dar. Zudem erfolgt die Prüfung auf signifikante Unterschiede mit Hilfe des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests.

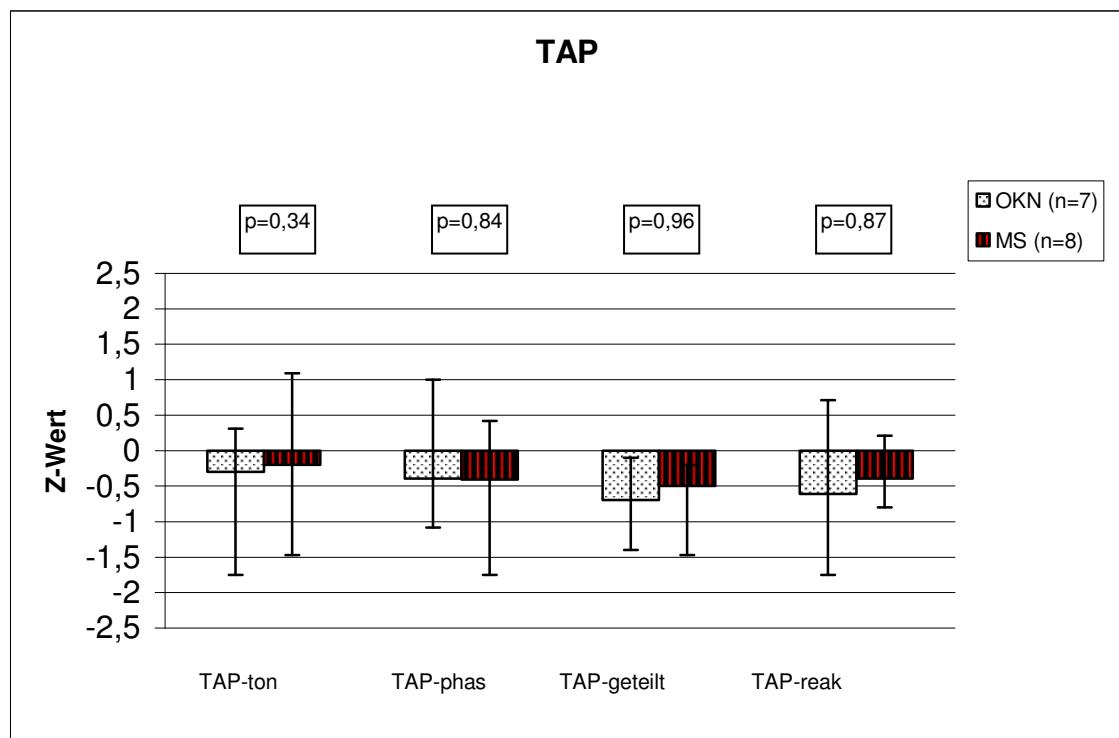
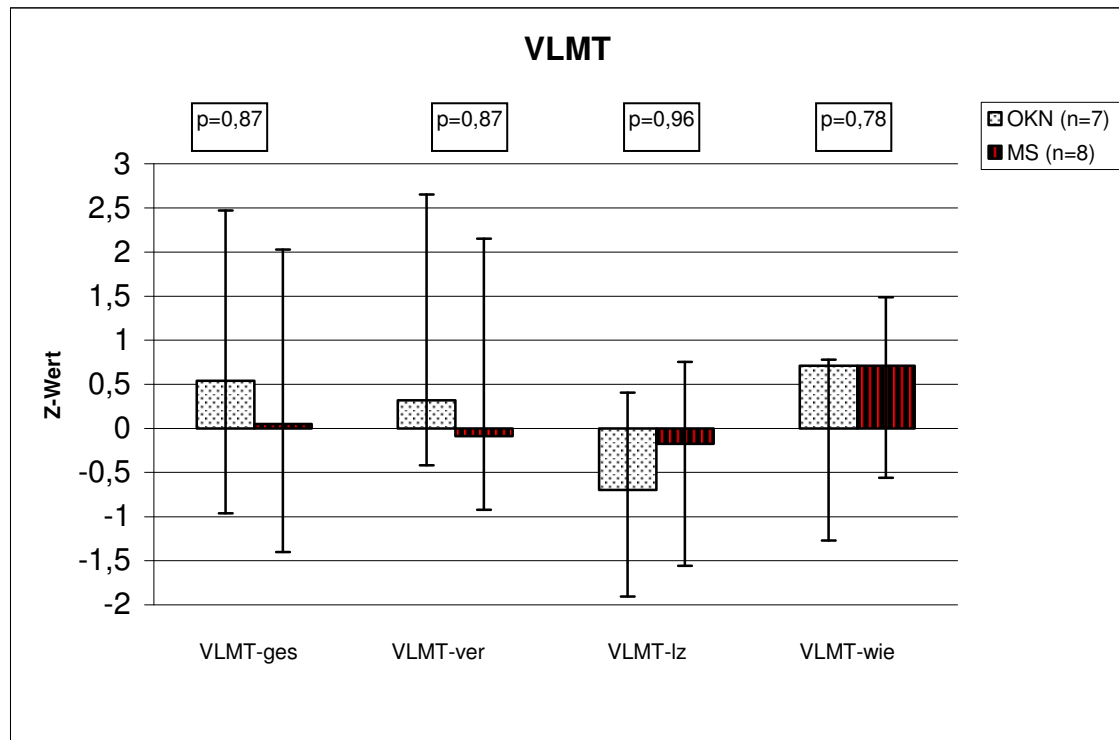
4.5.1 Leistungen in der neuropsychologischen Testung:

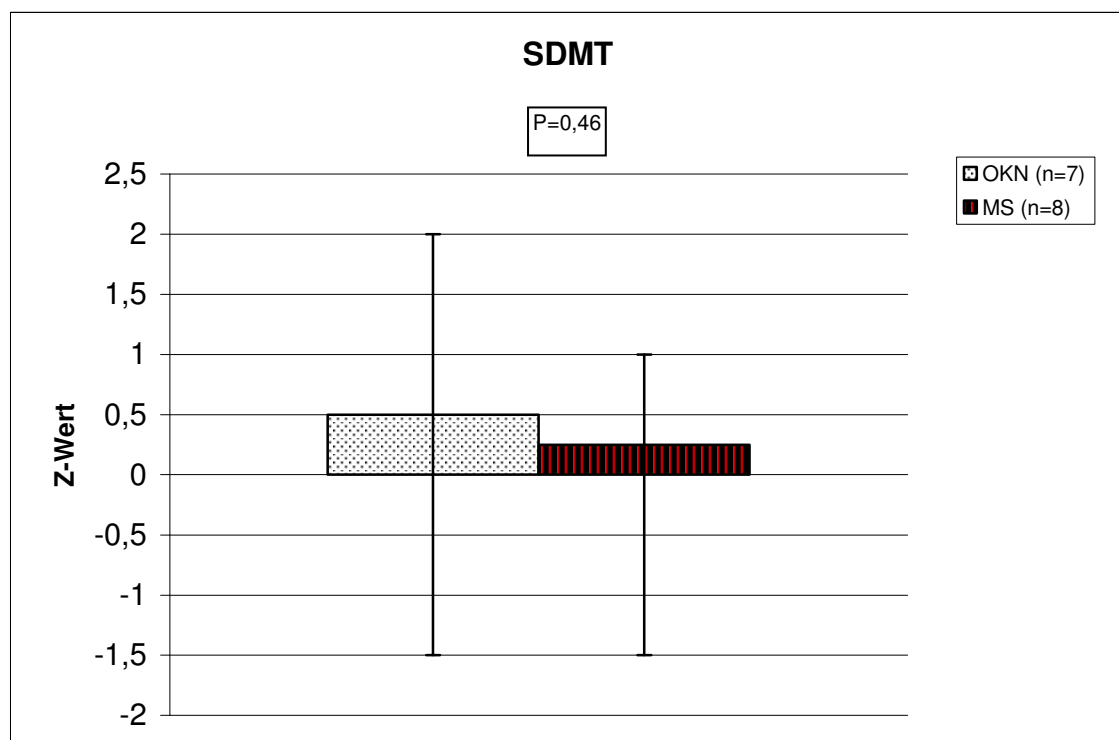
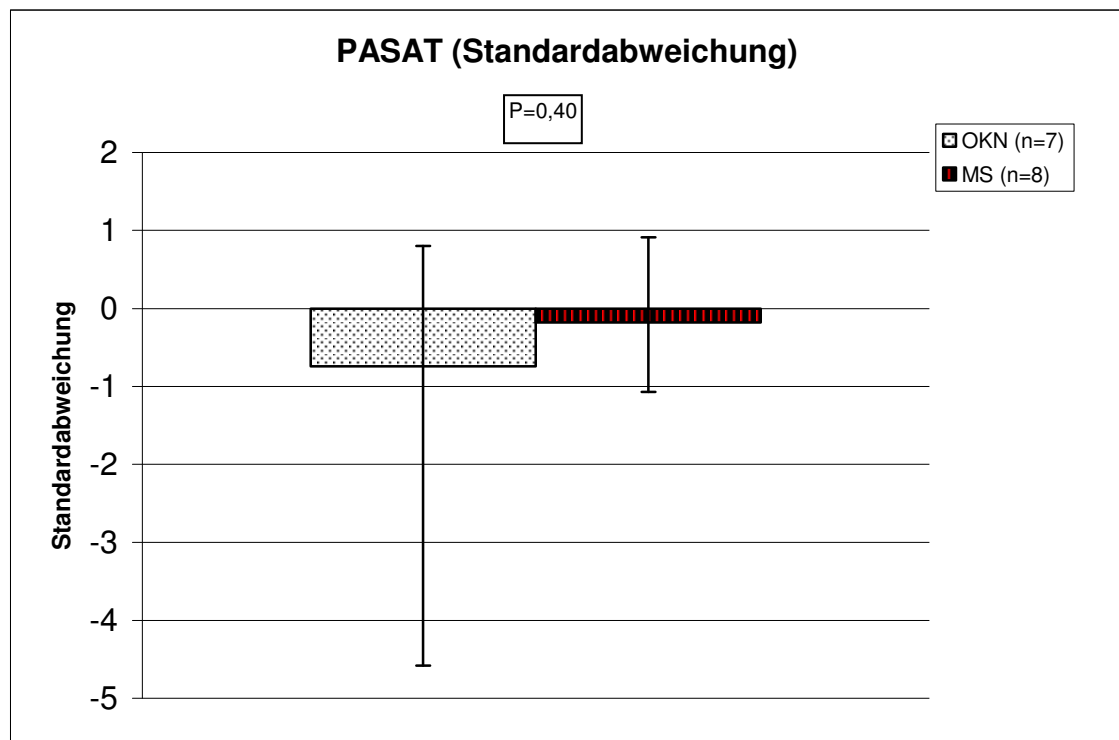
Darstellung der Unterschiede zwischen MS- und OKN-Gruppe

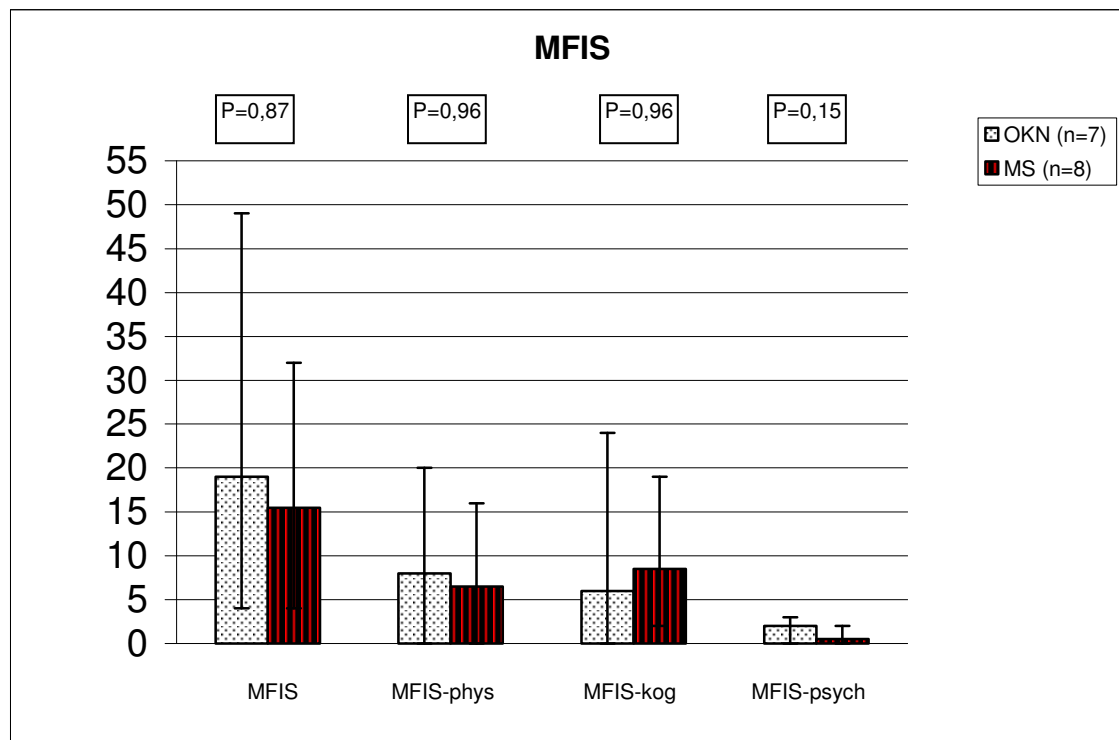
Die neuropsychologischen Testergebnisse der MS- und der OKN-Gruppe werden in Abbildung 9 gezeigt. Hier lassen sich mit Hilfe des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen der MS- und der OKN-Gruppe in der neuropsychologischen Testung zeigen.

Deskriptiv lässt sich bei der VLMT/Gesamtlernleistung (Median Z-Wert MS-Gruppe: 0,05; Median Z-Wert OKN-Gruppe: 0,54) und dem Kognitionsteilbereich der MFIS (Median Wert MS-Gruppe: 8,5; Median Wert OKN-Gruppe: 6) eine gering reduzierte Leistung der MS-Gruppe im Vergleich zu der OKN-Gruppe sehen; erkennbar sind eher schlechte Ergebnisse im kognitiven Bereich innerhalb der MS-Gruppe auch im SDMT (Median Z-Wert MS-Gruppe: 0,25; Median Z-Wert OKN-Gruppe: 0,5). Die Leistungen im RWT und WST sind innerhalb der MS-Gruppe tendenziell besser als in der OKN-Gruppe (Median Z-Wert MS-Gruppe: RWT=0,315 und WST=0,56; Median Z-Wert OKN-Gruppe: RWT=-0,1 und WST=0,1; RWT: $p=0,68$, WST: $p=0,46$), was unter Umständen durch einen höheren Bildungsstand der MS-Gruppe zu erklären ist. Anzumerken ist, dass sich die OKN-Gruppe mit dem Selbstbewertungsinstrument der ADS als depressiver einschätzt als die MS-Gruppe (Median Wert OKN-Gruppe: 14; Median Wert MS-Gruppe: 9). Auch dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,96$).

Abbildung 9: Ergebnisse der neuropsychologischen Testung der MS- und der OKN-Gruppe in VLMT, TAP, PASAT, SDMT, MFIS (Darstellung der Mediane). Streuwerte siehe Anhang, Tabelle 19. Die p-Werte zeigen die Signifikanzen für die Unterschiede zwischen der MS- und der OKN-Gruppe in VLMT, TAP, PASAT, MFIS und SDMT, ermittelt im nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test.







4.5.2 Leistungen in der neuropsychologischen Testung:

Darstellung der Unterschiede zwischen der Gruppe mit Läsionen und der Gruppe ohne Läsionen

In Abbildung 10 werden die neuropsychologischen Testleistungen der Gruppe mit Läsionen den Leistungen der Gruppe ohne Läsionen gegenüber gestellt.

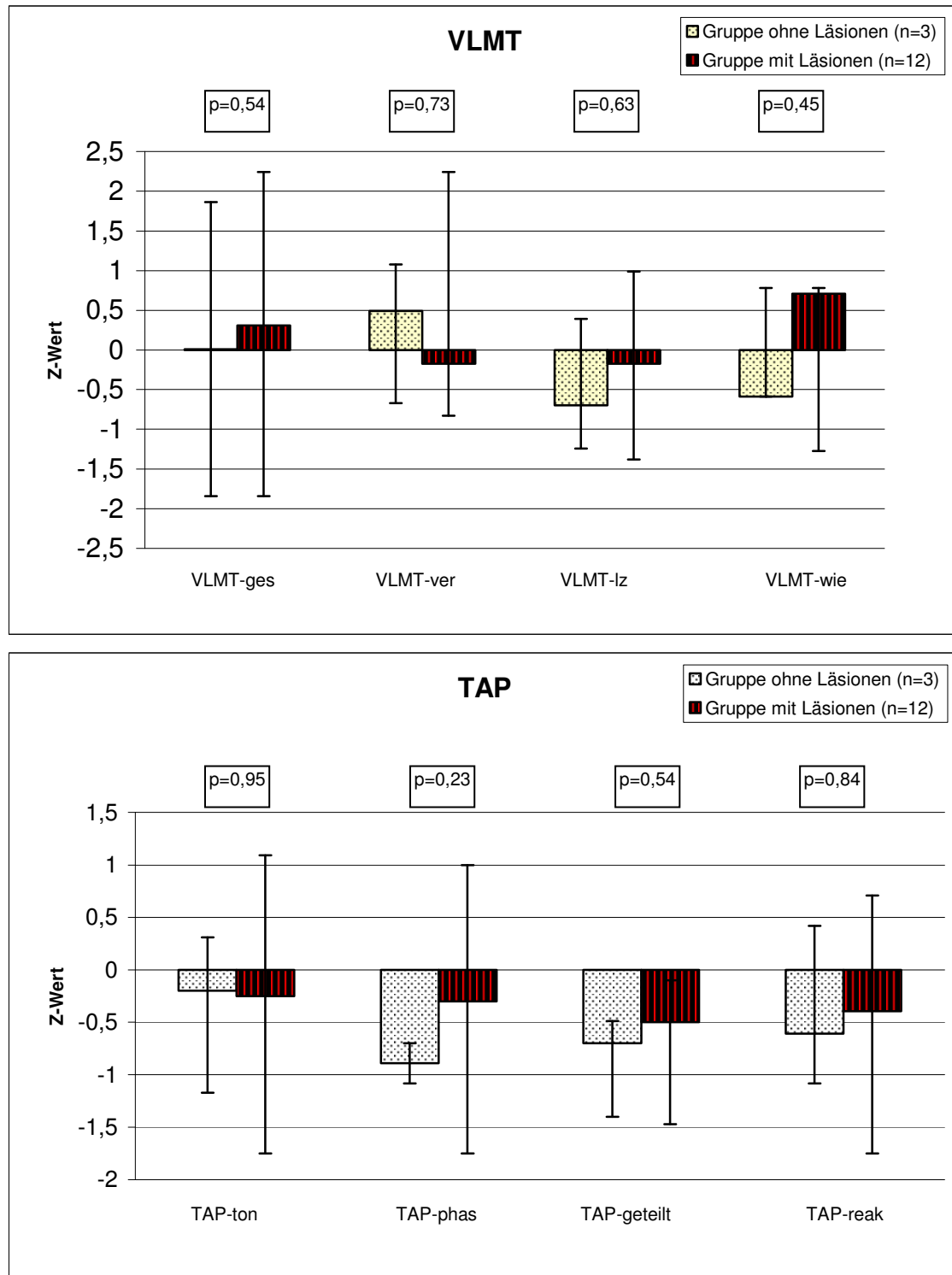
Auch hier lassen sich mit Hilfe des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in der neuropsychologischen Testung zeigen.

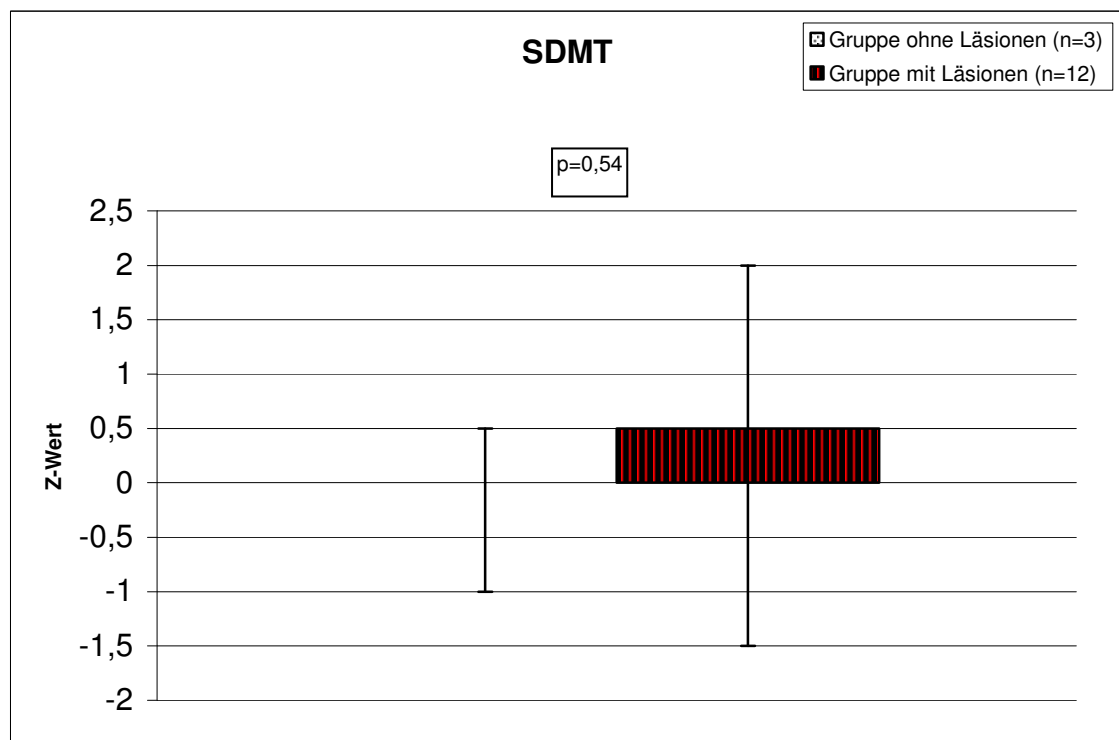
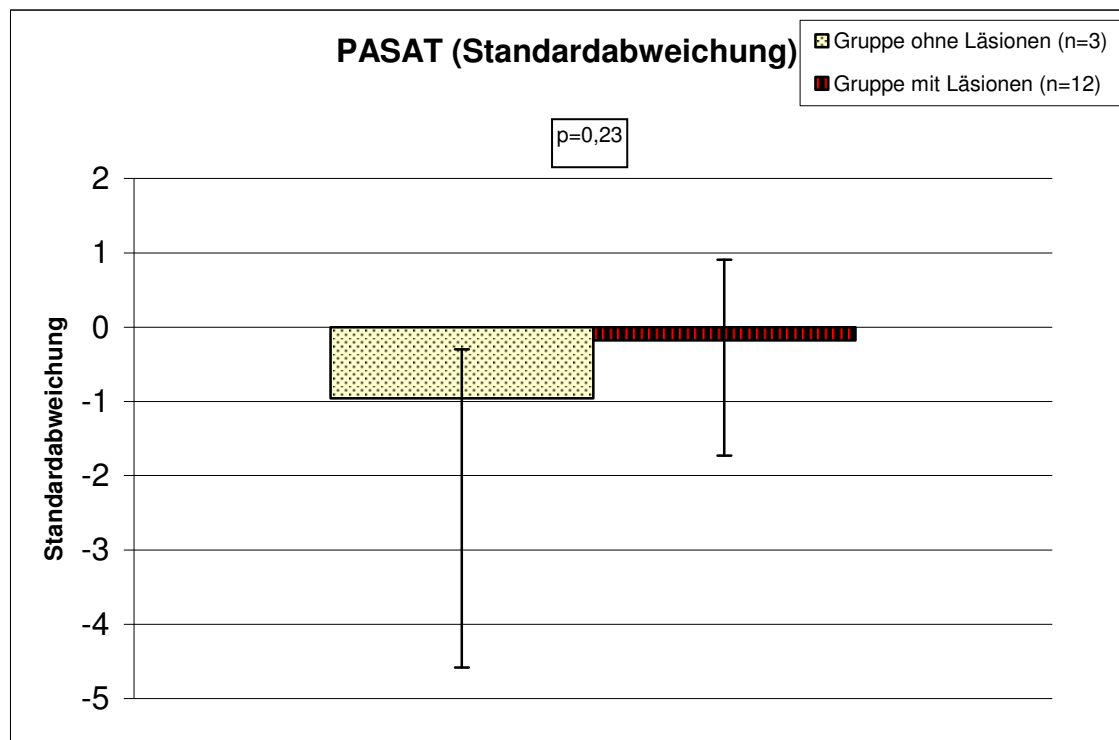
Deskriptiv ist keine geringere Leistung der Gruppe mit Läsionen, verglichen mit der Gruppe ohne Läsionen, nachzuvollziehen. Vielmehr erscheint die Gruppe ohne Läsionen in mehreren neuropsychologischen Teilbereichen unterlegen zu sein.

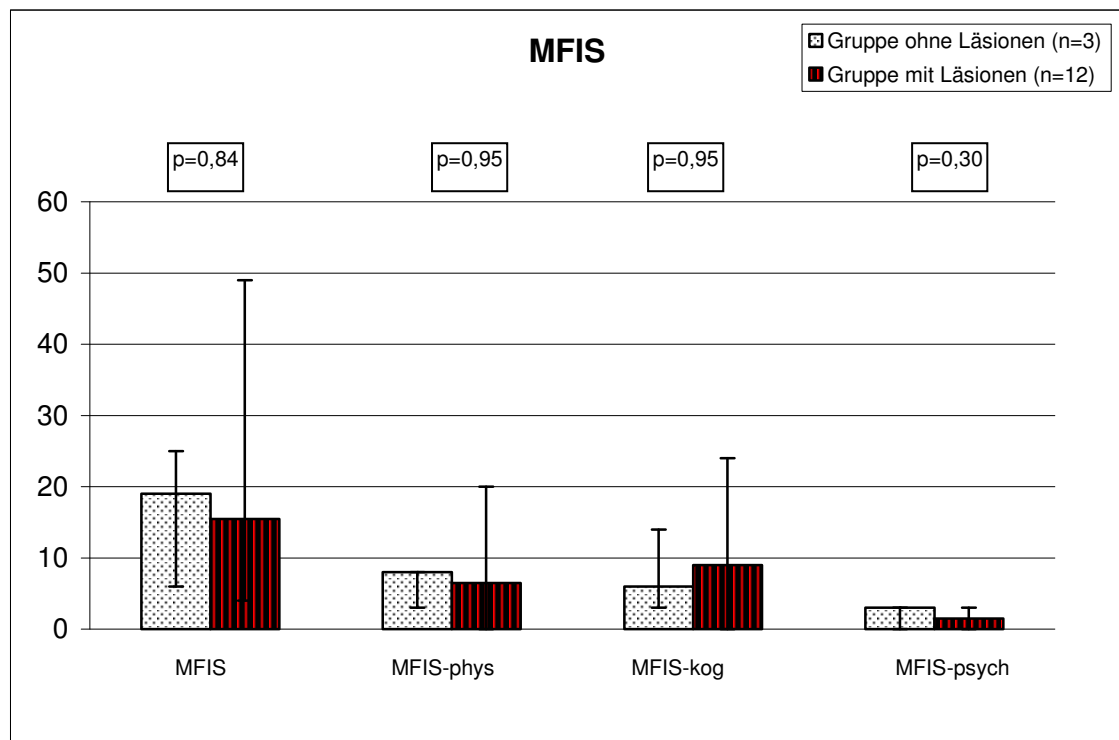
Die Leistungen im RWT und WST sind innerhalb der Gruppe mit Läsionen tendenziell besser als in der Gruppe ohne Läsionen (Median Z-Wert Gruppe mit Läsionen: RWT=0,13 und WST=0,56; Median Z-Wert Gruppe ohne Läsionen: RWT=-0,35 und WST=-0,32; WST $p=0,18$, RWT: $p=0,84$), was auch hier möglicherweise durch einen höheren Bildungsstand der Gruppe mit Läsionen, zu erklären ist.

Ebenso ist erneut anzumerken, dass sich die Gruppe ohne Läsionen mit dem Selbstbewertungsinstrument der ADS als depressiver einschätzt als die Gruppe mit Läsionen (Median Wert Gruppe ohne Läsionen: 14; Median Wert Gruppe mit Läsionen: 9). Auch dieser Unterschied ist nicht als signifikant zu werten ($p=0,84$).

Abbildung 10: Ergebnisse der neuropsychologischen Testung der Gruppe mit Läsionen und der Gruppe ohne Läsionen in VLMT, TAP, PASAT, SDMT, MFIS (Darstellung der Mediane). Streuwerte siehe Anhang, Tabelle 19. Die p-Werte zeigen die Signifikanzen für die Unterschiede zwischen der MS- und der OKN-Gruppe in VLMT, TAP, PASAT, MFIS und SDMT, ermittelt im nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test.







5. Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse stellen die Entwicklung der Parameter Hirnatrophie und Kognition in einer Gruppe von Patienten dar, die in einem 12-Monats-Zeitraum nach der möglichen Erstmanifestation einer MS-Erkrankung, hier in Form einer OKN, erhoben worden sind.

Die entscheidende Frage, ob diese Patienten eine klinisch gesicherte MS entwickeln werden, ist zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie noch unklar, so dass die Bewertung der erhobenen Parameter hinsichtlich prognostischer Aussagekraft rückblickend möglich ist. Noch sind die Möglichkeiten begrenzt, zum Zeitpunkt der möglichen Erstmanifestation einer MS genauere Angaben bezüglich der individuellen Prognose zu machen, insbesondere bezüglich der zeitlichen Entwicklung der Erkrankung und der zu erwartenden Einschränkungen.

Retrospektive Studien konnten bereits zeigen, dass früheres und genaueres Wissen bezüglich der Erkrankung einen hohen Anteil daran haben, individuelle Strategien der Betroffenen, mit der Lebenssituation umzugehen, erfolgreicher umzusetzen (Wollin et al. 2000; Heesen et al. 2003).

Auch setzt der gegebenenfalls angestrebte frühzeitige Beginn einer medikamentösen Schubprophylaxe (Comi et al. 2001) eine rasche Diagnosestellung voraus.

So besteht sowohl auf Seiten der Patienten als auch der Therapeuten ein hohes Interesse daran, dass Methoden einer frühen und validen Prognoseeinschätzung entwickelt werden.

Hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft der T2-Läsionslast bei der ersten MRT-Untersuchung bei Manifestation der OKN kann in unserer Patientengruppe gezeigt werden, dass 71% der Patienten, die bereits in diesem ersten MRT Läsionen zeigen, nach 12 Monaten eine nach den McDonald-Kriterien gesicherte MS präsentieren. Dies entspricht dem von Brex et al. und Beck et al. ermittelten Prozentsatz (60-80%) (Brex et al. 2002; Beck et al. 2003).

Unter den 8 Patienten, die im ersten MRT keine MS-verdächtigen Befunde aufweisen, präsentieren sich im weiteren Verlauf 3 Patienten nach 6 Monaten

mit Läsionen im MRT. Das MRT nach 12 Monaten zeigt bei 2 dieser Patienten eine weitere Zunahme der Läsionszahl und schließlich eine Erfüllung der McDonald-Kriterien, so dass eine MS-Erkrankung angenommen wird.

Dies bestätigt die Einschätzung, dass offenbar die MS-verdächtigen Befunde des ersten MRT bei Manifestation eines CIS eine hohe Aussagekraft hinsichtlich der Entwicklung einer klinisch gesicherten MS haben (Beck et al. 2003; Brex et al. 2002; Tintoré et al. 2005).

Dennoch wird zunehmend die Atrophie des Gehirnparenchyms (Inglese et al. 2002) neben der T2-Läsionslast (Brex et al. 2002) als prognostischer Parameter diskutiert. Die zunächst als Verlaufsparemeter untersuchte T2-Läsionslast (also das Volumen der sichtbaren Läsionen in der T2-gewichteten MRT) scheint in ihrer Aussagekraft beschränkt zu sein, da sie doch nur bedingt mit der individuellen klinischen Prognose des Erkrankten korreliert (Brex et al. 2002). Die in der MRT sichtbaren Läsionen können stets unterschiedliche pathologische Vorgänge repräsentieren (Lucchinetti et al. 2000). Zudem manifestieren sich einige, offenbar entscheidende pathologische Veränderungen nicht als Läsionen, sondern in der NAWM (Griffin et al. 2002). Es wird daher vermutet, dass die in der MRT sichtbare Atrophie des Hirngewebes einen Anhaltspunkt für die Abschätzung zu erwartender neurologischer Defizite im Rahmen der MS-Erkrankung gibt (Inglese et al. 2002).

Paolillo zeigt, dass die Höhe der Hirnatrophierate durch automatisierte Hirnvoluminaberechnung aus MRT-Darstellungen zuverlässig ermittelbar ist (Paolillo 2002), so dass sich hier der Ansatz für eine Methode der Prognosebeurteilung ergibt, die relativ schnell ist und die durch die Automatisierung genau reproduziert werden kann.

Wir konnten mittels automatisierter Hirnvoluminaberechnung für unser Patientenkollektiv in dem beobachteten 12-Monats-Zeitraum Atrophieraten von -1,06% in der MS-Gruppe bzw. -0,64% in der OKN-Gruppe im Bereich der BPF ermitteln.

Im Bereich der WMF zeigte sich in der MS-Gruppe eine Atrophierate von -6,43%, hingegen in der OKN-Gruppe eher eine Zunahme im Bereich der WMF von +2,02%.

Für die GMF ergab sich eine Atrophierate von -0,57% in der MS- und von -1,46% in der OKN-Gruppe.

Hinsichtlich der Hirnvolumina und ihrer Entwicklung im 12-Monats-Zeitraum lässt sich innerhalb unseres Patientenkollektivs zum jetzigen Zeitpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen der MS- und der OKN-Gruppe zeigen; lediglich im Bereich der WMF lässt sich im 2.MRT nach 6 Monaten mit $P=0,07$ ein Trend nachweisen.

Allerdings kann im Bereich der BPF, WMF und GMF innerhalb der MS-Gruppe eine Tendenz zur Reduktion des Hirngewebes gesehen werden. Die höchste Atrophierate zeigt dabei die WMF mit -6,43%. Die GMF zeigt eine geringere Atrophierate von -0,57%.

Die Tendenz zur Atrophie von BPF, WMF und GMF innerhalb der MS-Gruppe, die sich schon in diesen ersten 12 Monaten nach OKN zeigt, ist in unserem Patientenkollektiv nicht signifikant. Dies ist möglicherweise vor allem auf die geringe Fallzahl und damit geringe Power der Untersuchung zurückzuführen. Durch eine Erhöhung der Fallzahl und einen längeren Beobachtungszeitraum ließe sich möglicherweise eine entsprechende Entwicklung aufzeigen.

Die Patienten, die derzeit ohne weitere Hinweise auf eine MS betrachtet werden und somit der OKN-Gruppe angehören, können im weiteren, unter Umständen Jahre andauernden Verlauf eine klinisch gesicherte MS entwickeln. Daher erfolgte eine zusätzliche Unterteilung, die sich an der Läsionszahl orientiert. Das Gesamtkollektiv wird in Individuen mit Läsionen in der kranialen MRT (MS-Gruppe + OKN-Untergruppe mit Läsionen) und in Individuen ohne Läsionen in der kranialen MRT (OKN-Untergruppe ohne Läsionen) differenziert.

Unter diesen Voraussetzungen zeigt sich für die Gruppe der Individuen mit Läsionen eine Atrophierate von -1,48% im Bereich der BPF.

Die Gruppe der Individuen ohne Läsionen zeigt hingegen in demselben Zeitraum eher eine Positiventwicklung im Bereich der BPF mit +0,32%.

Auch für die Atrophieraten im Bereich der WMF und GMF zeigen sich Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen: Die Gruppe der Individuen mit Läsionen präsentiert Atrophieraten von -2,92% in der WMF und von -0,86% in der GMF, wohingegen die Gruppe der Individuen ohne Läsionen in der WMF Atrophieraten von -2,19% und in der GMF von +0,46% zeigt.

Nach dieser Unterteilung des Gesamtkollektivs in Individuen mit Läsionen und Individuen ohne Läsionen finden sich signifikante Unterschiede in der Entwicklung der Hirnvolumina zwischen den Gruppen: Im Bereich der WMF zeigen sich im 2. MRT und im 3. MRT signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit Läsionen und der Gruppe ohne Läsionen. Auch im Bereich der GMF ist der Unterschied im 1. MRT signifikant.

Generell zeigt sich, vergleichbar mit den oben genannten Ergebnissen innerhalb der MS-Gruppe, im Bereich der BPF, WMF und GMF eine Tendenz zur Reduktion des Hirngewebes innerhalb der Gruppe mit Läsionen. Die höchste Atrophierate zeigt sich auch hier, wie bei der MS-Gruppe, im Bereich der WMF mit -2,92%. Die Atrophierate im Bereich der GMF ist mit -0,86% höher als die in der MS-Gruppe ermittelte Atrophierate der GMF (-0,57%).

Es gilt auch hier, dass die Tendenz zur Atrophie von BPF, WMF und GMF, die sich schon in diesen ersten 12 Monaten nach OKN zeigt, innerhalb der Gruppe mit Läsionen nicht signifikant ist. Es ist erneut zu bemerken, dass dies möglicherweise auf die geringe Fallzahl und die damit geringe Power der Untersuchung zurückzuführen ist.

Festzustellen ist, dass Individuen mit Läsionen geringere Hirnvolumina im Bereich der WMF präsentieren, als Individuen ohne Läsionen. Auch das Volumen der GMF scheint, zumindest zum Zeitpunkt der OKN, bei Individuen mit Läsionen signifikant geringer zu sein als bei Individuen ohne Läsionen.

Für die Unterschiede zwischen beiden Gruppen im Bereich der WMF gilt, dass dies im 2.MRT nach 6 Monaten und im 3. MRT nach 12 Monaten signifikant ist. Die Rate der Atrophie im Bereich der WMF ist jedoch in beiden Gruppen sehr ähnlich (Gruppe mit Läsionen: -2,92%; Gruppe ohne Läsionen: -2,19%), wobei sich bei diesem Vergleich keine Signifikanz zeigt. Signifikant verschieden sind hingegen die Hirnvolumina zu den einzelnen Messzeitpunkten. Daher lässt sich nicht die Schlussfolgerung ziehen, dass Individuen mit Läsionen eine erhöhte Atrophierate im Bereich der WMF aufzeigen. Es zeigt lediglich, dass Individuen mit Läsionen ein geringeres Hirnvolumen im Bereich der WMF zeigen, als Individuen ohne Läsionen. Dies könnte durch den Volumeneffekt der Läsionen an sich erklärbar sein, die keinen Anteil an der Berechnung des Volumens der WMF haben. Zudem zeigt sich in der Korrelation von Hirnatrophierate und Läsionszahl nach 12 Monaten kein signifikanter Zusammenhang.

Möglicherweise ist dies aber auch darauf zurückzuführen, dass der Beobachtungszeitraum zu kurz gewählt ist. Richert et al. (2006) finden beispielsweise in einem Kollektiv von 19 Patienten mit schubförmig-remittierendem Verlauf einer MS in einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren einen signifikanten Zusammenhang von steigender Läsionszahl und zunehmender Hirnatrophie im MRT.

Generell darf bei der Beurteilung von Hirnatrophiedaten nicht vernachlässigt werden, dass auch der physiologische Alterungsprozess mit Hirnsubstanzverlust einhergeht. Dies zeigt sich in der Kombination zentraler und kortikaler Atrophie und beginnt vermutlich bereits in der dritten Lebensdekade, eventuell sogar schon zu einem früheren Zeitpunkt (Steiner et al. 1985).

Es ist ebenfalls wichtig zu berücksichtigen, dass normale Individuen ohne Anzeichen intellektueller Einschränkungen oder fokaler neurologischer Defizite multiple und sehr variable Veränderungen des Hirngewebes zeigen können, die als abnorm erscheinen. Dazu gehören beispielsweise Erweichungen, senile Plaques und Neurofibrillenablagerungen (Tomlinson 1968). Ein morphologisch auffälliger Befund wird somit nicht zwingend Rückschlüsse auf das Ausmaß oder auch nur die Existenz funktioneller Defizite zulassen. Es kann sich bei der Bewertung dieser Auffälligkeiten, wie beispielsweise der hier betrachteten Atrophie, nur um Annäherungen an die wirklichen Gegebenheiten handeln. Die Höhe der Atrophierate kann ein Leben lang konstant bleiben und zu kontinuierlich voranschreitender Atrophie führen; alternativ ist ebenfalls denkbar, dass sich die Atrophierate im späteren Lebensalter erhöht und der Prozess dadurch beschleunigt wird (Scahill et al. 2003).

Bisherige Studien differieren in der Angabe der Höhe der Atrophierate gesunder Personen:

Mit Hilfe der MRT ist das Volumen des Gehirns gesunder Personen ermittelt worden. Das Hirnvolumen, ohne Cerebellum, beträgt etwa 1090,91ml (+/-114,30). Männer haben ein um etwa 91ml höheres Hirnvolumen als Frauen, vermutlich bedingt durch einen größeren Schädel (Gur et al. 1991).

Miller et al. ermitteln anhand computertomographischer Verlaufskontrollen bei normal gesunden Individuen, dass nach dem 50. Lebensjahr das Hirnvolumen beider Geschlechter um etwa 2% pro Dekade abnimmt; vor dem 50. Lebensjahr

sei das Gehirnvolumen jedoch relativ konstant (Miller et al. 1980). Die Patienten in unserer Studie sind deutlich jünger (Median 28 Jahre), zeigen aber dennoch bereits in diesem 12-Monatszeitraum in der MS-Gruppe, in der OKN-Gruppe und in der Gruppe mit Läsionen Atrophieraten zwischen -0,64% und -1,48%. Keine Atrophie zeigt sich lediglich bei den Individuen ohne Läsionen (+0,32). Nun unterscheiden sich die Studien nicht nur in der Auswahl der Probanden, da in unserer Patientengruppe zumindest die OKN als Erkrankung zugrunde liegt, und Miller et al. Daten an gesunden Individuen erhoben haben, sondern auch in der Art der Bildgebung (CT). Das verringert die Vergleichsmöglichkeit der erhobenen Daten.

Es existieren jedoch auch jüngere Daten zur Hirnatrophie gesunder Individuen, die mittels MRT erhoben worden sind.

Im Gegensatz zu Miller et al. nehmen z.B. Benedetti et al. (2006) an, dass sich atrophische Veränderungen des Gehirns bereits in frühen Lebensaltern manifestieren. Sie beschäftigen sich in einer Studie mit der Hirnatrophie normalgesunder Individuen, wobei 89 Probanden im Alter von 11 bis 76 Jahren mittels MRT untersucht werden und anschließend eine Segmentierung des Gehirnparenchyms in GMF und WMF erfolgt. Hier wird beschrieben, dass die GMF im normalen Alterungsprozess eher einen linearen Abfall zeigt (im Mittel -2,8 ml/Jahr), während sich dies im Bereich der WMF so nicht nachvollziehen lässt (im Mittel -1,1 ml/Jahr). Die Hirnvolumina der WMF steigen teilweise an, um dann später wieder abzufallen. Als dafür ursächlich wird ein Reifungsprozeß des Gehirns diskutiert, der in mittleren Lebensaltern zu tragen komme. Das Geschlecht habe hierauf jedoch keinen Einfluß.

Hier zeigt sich also, dass eine gewisse Hirnatrophierate bereits bei jüngeren Individuen ein physiologischer Prozeß zu sein scheint. Und auch wir haben teilweise Anstiege für die Atrophierate der einzelnen Hirnanteile gefunden, so im Bereich der BPF und der GMF in der Gruppe ohne Läsionen und in der WMF in der OKN-Gruppe.

Auch Scahill et al. (2003) vermuten eine frühe Manifestation atrophischer Veränderungen des Gehirns. In einem Kollektiv von 39 gesunden Probanden im Alter von 31 bis 84 Jahren ermitteln sie im MRT Hirnatrophieraten von 0,3% pro Jahr in der dritten Lebensdekade. Dabei zeigt sich eine Beschleunigung der Hirnatrophie im höheren Lebensalter (über 70 Jahre) und generell eine höhere

Hirnatrophie beim männlichen Geschlecht. Enzinger et al. (2005) finden in einem Kollektiv von 201 gesunden Probanden im Alter von 55 bis 75 Jahren in einem Beobachtungszeitraum von 6 Jahren mittels MRT eine mittlere Hirnatrophierate im Bereich der BPF von jährlich -0,4% (+/- 0,29%).

Trotz besserer Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse von Scahill et al. (2003) und Enzinger et al. (2005) mit unseren Daten (Bildgebung mittels MRT, Nachweis von Atrophie auch bei jüngeren Personen von Scahill et al.), sind die von uns gefundenen Hirnatrophieraten in der MS-Gruppe, in der OKN-Gruppe und in der Gruppe mit Läsionen höher als die dort angegebenen Hirnatrophieraten bei gesunden Individuen.

Wir können daher vermuten, dass sich die Hirnatrophierate unserer Patienten, die Läsionen in der MRT aufweisen, von der gesunder Individuen unterscheidet. Daten für die Hirnatrophie der einzelnen Hirnanteile in Prozent haben Chard et al. (2002b) ermittelt. Hier wird bei 26 Patienten mit klinisch definierter MS und einer Erkrankungsdauer von im Mittel 1,8 Jahren im Vergleich zu 27 gesunden Kontrollindividuen ein geringeres Volumen der grauen Hirnsubstanz (GMF = -2,8%), ein geringeres Volumen der weißen Hirnsubstanz (WMF = -4.9%) und ein vermindertes Volumen des gesamten Hirngewebes (BPF = -3,5%) gezeigt. Dabei wird keine Korrelation zwischen Atrophie und der Zahl anreichernder Läsionen gesehen, was mit unseren Ergebnissen im 12-Monats-Zeitraum übereinstimmt.

Für die 27 gesunden Individuen der Kontrollgruppe im mittleren Alter von 36,1 Jahren werden dabei Atrophieraten von -0,3% in der grauen Hirnsubstanz, -0,2% in der weißen Hirnsubstanz und -0,2% im gesamten Gehirngewebe für den Beobachtungszeitraum von 1,8 Jahren ermittelt. Diese von Chard et al. ermittelten Atrophieraten gesunder Individuen weichen von unseren Ergebnisse innerhalb der OKN-Gruppe ab: Die Atrophie beträgt hier in der grauen Substanz -1,46%, was die von Chard et al. gefundenen Rate von -0,3% deutlich übersteigt. In der weißen Substanz scheint das Hirngewebe in der OKN-Gruppe nicht zu atrophieren; es zeigt sich eine Zunahme von +2,02%. Die Atrophierate des gesamten Hirngewebes ist mit -0,64% in der OKN-Gruppe höher als bei Chard et al. mit -0,2%. Die Entwicklung der Hirnatrophie innerhalb der OKN-Gruppe scheint sich demnach von der Hirnatrophierate offenbar gesunder Individuen zu unterscheiden. Aber auch nach der Differenzierung in Individuen

mit Läsionen und Individuen ohne Läsionen zeigt sich bei der Gruppe ohne Läsionen eine in der weißen Substanz höhere Atrophierate von -2,19% als die von Chard et al. ermittelte von -0,2%. Im Bereich der grauen Substanz und im Bereich des gesamten Hirngewebes ist jedoch bei den Individuen ohne Läsionen keine Atrophie nachweisbar, hier zeigt sich eine Zunahme des Hirngewebes von +0,46% im Bereich der GMF, beziehungsweise von +0,32% im Bereich der BPF. Auch bei dieser Unterteilung weichen also die von Chard et al. ermittelten Atrophieraten gesunder Individuen von unseren Ergebnisse innerhalb der Gruppe ohne Läsionen ab. Möglicherweise sind diese Unterschiede darauf zurückzuführen, dass es sich auch bei den Individuen in der Gruppe ohne Läsionen um Patienten mit OKN handelt, und diese daher nicht mit gesunden Individuen vergleichbar sind.

Allerdings lässt sich deskriptiv feststellen, dass die Patientengruppe ohne Läsionen bei Betrachtung des gesamten Hirngewebes im 12-Monats-Zeitraum mit +0,32% keine Atrophie zeigt.

Unsere OKN-Gruppe und die Gruppe ohne Läsionen zeigen also andere Hirnatrophieraten, als die bisher bei normalgesunden Individuen gefundenen. Ein Vergleich dieser Hirnatrophieraten wäre nun mit MRT-Daten anderer Studien durchzuführen, in denen die Hirnatrophieraten bei OKN im Verlauf publiziert worden wären. Derartige Verlaufsstudien existieren allerdings noch nicht.

Ohnehin existieren nicht sehr viele Studien, die sich mit MS-Patienten in den frühesten Stadien der Erkrankung befassen. Sehr bekannt sind beispielsweise die Studien der CHAMPS- (Controlled High-risk subjects Avonex Multiple sclerosis Prevention Study; Jacobs et al. 2000) und der ETOMS- (Early Treatment Of Multiple Sclerosis Study Group; Comi et al. 2001) Gruppe. In diesen Studien werden ähnlich wie in unserer Studie Patienten eingeschlossen, die als mögliches Erstereignis einer MS neurologische Symptome zeigen, die auf ein demyelinisierendes Geschehen (Optikusneuritis, inkomplette transversale Myelitis, Hirnstamm- oder Kleinhirnsyndrome) zurückzuführen sind. Im Gegensatz zu unserem Patientenkollektiv fordern die CHAMPS- und ETOMS-Gruppe jedoch bereits zum Einschluss in die Studie das Vorhandensein von MS-charakteristischen Läsionen in der kranialen MRT. Auch werden in diesen Studien nicht die Hirnatrophierate oder die

neuropsychologische Entwicklung bewertet, sondern die Entwicklung der in der MRT sichtbaren Läsionen und die mögliche klinische Präsentation eines weiteren demyelinisierenden Schubes im Verlauf von 3 (CHAMPS) beziehungsweise 2 (ETOMS) Jahren. Beide Studien zeigen, dass eine Interferon β -Therapie das Auftreten neuer Läsionen in der MRT reduziert. Es wird postuliert, dass sich das Fortschreiten einer MS durch frühzeitige Interferon β -Therapie deutlich verlangsamen lasse.

Hier werden jedoch keine Befunde zur Hirnatrophie erhoben.

Im Folgenden werden wir unsere Daten mit anderen Hirnatrophieraten bei MS-Patienten vergleichen, wobei wir uns zunächst mit den Studien befassen, die MS-Patienten mit fortgeschrittenem Erkrankungsverlauf betrachten, und später zu den Studien kommen, die ähnlich wie wir Patienten direkt nach CIS einschließen.

In der Literatur wird häufig die Hirnatrophie der MS-Patienten im Erkrankungsverlauf im Vergleich zur Hirnatrophie bei Gesunden betrachtet, um Rückschlüsse auf den Grad der zu erwartenden Beeinträchtigung ziehen zu können, wobei es sich oft um ein Kollektiv von Patienten handelt, die bereits mehrere Jahre einen schubförmig remittierenden Verlauf der MS zeigen.

Hierbei ist nun zu beachten, dass sich die Hirnatrophie bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der MS offenbar sehr deutlich zeigt: Edwards et al. ermitteln für die infratentorielle Atrophie im Vergleich von MS-Patienten mit gesunden Kontrollindividuen im Bereich des Hirnstamms eine Verringerung des Volumens um etwa -16,4% und im Bereich des Cerebellums um etwa -10,1% (Edwards et al. 1999).

Auch Barkhof et al. (1998) zeigen bei 14 MS-Patienten, die an einem schubförmig-remittierenden Verlauf erkrankt sind, im Vergleich zu in Alter und Geschlecht entsprechenden 14 gesunden Kontrollpersonen eine signifikante Atrophie im Bereich des Corpus callosum mittels MRT.

Inglese et al. (2002) finden im Bereich des Optikusnervs eine signifikant höhere Atrophie des Nerven bei 30 MS-Patienten im Vergleich zu 18 gesunden Kontrollprobanden im MRT. Diese Optikusatrophie diene dabei als Beispiel für den allgemeinen Gewebsverlust im zentralen Nervensystem.

Da sich unsere Patienten in den ersten 12 Monaten nach OKN befinden, kann hier von einem Frühstadium ausgegangen werden, was wiederum die

Vergleichbarkeit unserer Daten mit denen anderer Studien, die Patienten mit bereits längerem MS-Verlauf betrachten, einschränkt.

Patienten mit schubförmig remittierender MS zeigen nach Rudick et al. (1999) in einem 2-Jahres-Zeitraum eine Atrophie der BPF, die jährlich zunimmt und sich nicht zwangsläufig in klinischen Symptomen manifestiert. Diese Atrophie scheint unabhängig von den Parametern Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Schubrate und ursprüngliches Hirnvolumen zu sein und beträgt in 2 Jahren -0,5% bis -2% in der BPF. In diesem Bereich liegt auch die von uns ermittelte Atrophierate mit -1,06% in der MS-Gruppe, bzw. mit -1,48% in der Gruppe mit Läsionen. Hier entsprechen unsere Daten, obwohl von einem Frühstadium der Erkrankung in unserem Patientenkollektiv ausgegangen werden muß, denen von Rudick et al.

Atrophie im Bereich der BPF wird auch von Fisher et al. (2002) bei 172 MS-Patienten mit schubförmig-remittierendem Verlauf gezeigt. In einem 8-Jahres-Zeitraum lässt sich eine Atrophie der BPF von im Mittel -1,1% in 2 Jahren finden, in einem Jahr im Mittel von -0,33%. Fisher et al. äußern die Vermutung, dass sowohl Hirnatrophie und krankheitsbedingte Einschränkungen miteinander korreliert sind, als auch Hirnatrophie und Läsionszahl. Möglicherweise führen Läsionen zur Hirnatrophie. Wir konnten allerdings in unserem Kollektiv keine signifikante Korrelation von Läsionen und Hirnatrophie darstellen. Die von uns gefundenen Hirnatrophieraten sind mit -1,06% in der MS-Gruppe, bzw. mit -1,48% in der Gruppe mit Läsionen deutlich höher. Hierfür können sowohl der bei uns deutlich kürzere Beobachtungszeitraum, das Frühstadium als auch die geringe Fallzahl ursächlich sein.

Neben der Ermittlung der Hirnatrophie im späteren Verlauf einer MS, wird die Hirnatrophie darüber hinaus jedoch auch als früher Marker betrachtet, um zu einer verlässlicheren Aussage hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit der Manifestation einer MS nach CIS zu kommen. Hier bietet sich für uns die Möglichkeit, direkte Vergleiche zwischen unseren Daten und denen anderer Studien über Hirnatrophie direkt nach CIS zu ziehen.

Ein Kollektiv von 55 Patienten mit CIS im Alter von 17 bis 50 Jahren wird von Dalton et al. (2002) über ein Jahr hinsichtlich Läsionszahl und Hirnatrophie beschrieben, wobei sich bei 40 Patienten ein auffälliges erstes MRT nach CIS zeigt. 16 dieser Patienten zeigen nach 1 Jahr eine klinisch gesicherte MS. In

der Gruppe der 15 Patienten mit unauffälligem initialen MRT sind 2 Patienten klinisch gesichert an MS erkrankt. Die Ventrikelgröße als indirekter Parameter der Hirnatrophie erscheint bei den MS-Patienten signifikant erhöht; auch ist eine signifikante Korrelation von Läsionszahl und Ventrikelgröße nachweisbar. In unserem Kollektiv konnten wir hingegen keine signifikante Korrelation zwischen Atrophie und Läsionszahl nach 12 Monaten finden. Möglicherweise ist dies auch durch die unterschiedlichen Methoden der Atrophiemessung (Ventrikelgröße vs. Hirnsegmentierung) mitbedingt.

In einer weiterführenden Studie wird ein Kollektiv von 58 Patienten mit CIS im Alter von 17 bis 50 Jahren über 3 Jahre hinsichtlich Läsionszahl und Hirnatrophie beobachtet. 31 Patienten zeigen nach 3 Jahren eine klinisch gesicherte MS, wobei sich eine signifikante Korrelation zu der Atrophie der GMF nachweisen lässt. Daher wird die Atrophie der GMF hier als früher prognostischer Marker gewertet. (Dalton et al. 2004).

Dalton et al. (2004) ermitteln in diesem Kollektiv von 31 MS-Patienten über einen 3-Jahres-Zeitraum keine Reduktion der WMF (+1,2%), wohl aber eine deutliche Reduktion der GMF (-2,1%). Davon abweichend zeigen unsere Daten innerhalb der MS-Gruppe im Bereich der WMF eine deutliche Atrophierate von -6,43%, und auch innerhalb der Gruppe mit Läsionen ist im Bereich der WMF eine Atrophierate zu finden. Diese ist mit -2,92% zwar geringer, als in der MS-Gruppe, aber noch immer deutlich höher als in der Gruppe von Dalton et al.

Auch im Bereich der GMF finden sich Unterschiede zu unseren Daten: In der MS-Gruppe zeigt sich eine geringere Atrophierate von -0,57% als bei Dalton et al. Die Atrophierate der Gruppe der Individuen mit Läsionen im Bereich der GMF ist mit -0,86% zwar höher als die in der MS-Gruppe ermittelte Atrophierate der GMF (-0,57%), aber dennoch geringer als die von Dalton et al. ermittelte von -2,1% (Dalton et al. 2004).

Ein möglicher Erklärungsversuch für die scheinbare Zunahme der WMF in dem von Dalton et al. betrachteten 3-Jahres-Zeitraum kann die Entzündungsreaktion im Bereich der Läsionen im weißen Gehirnparenchym und die zunehmende Gliazellproliferation sein, die in der NAWM beschrieben wird (Allen et al. 2001). Diese Mechanismen sollen zu einer Erhöhung des Volumens der WMF führen können. Dalton et al. (2004) vermuten, dass die Atrophie der grauen Substanz erst zu einem späteren Zeitpunkt im Erkrankungsverlauf auffällig wird und dann

rascher fortschreitet als die Atrophie der weißen Substanz, die möglicherweise schon frühzeitiger im Erkrankungsverlauf nachweisbar ist.

Dazu können unsere Ergebnisse passen, die in dem von uns betrachteten frühen Stadium der MS eine eher geringere Atrophie der grauen Substanz zeigen, dafür aber eine deutliche Atrophie der WMF.

Die OKN-Gruppe zeigt die höchste Atrophierate in der GMF mit -1,46%; eine vergleichbare Rate ermitteln Dalton et al. in einem Kollektiv von 27 Patienten mit CIS und ohne MS-Diagnose innerhalb des 3-Jahres-Zeitraums für die Entwicklung der GMF (-1,4%) (Dalton et al. 2004).

In der WMF (+2,02%) ist in der OKN-Gruppe keine generelle Tendenz zur Atrophie in dem beobachteten 12-Monatszeitraum nicht aufzuzeigen. Auch Dalton et al. zeigen eine, wenn auch vergleichsweise geringe, Zunahme der WMF um +0,8% nach 3 Jahren (Dalton et al. 2004). Hier scheinen also die Hirnatrophieraten der beiden Studien für Patienten mit CIS ohne MS-Diagnose vergleichbar zu sein.

Wird hingegen nur die Gruppe ohne Läsionen betrachtet, zeigt sich die höchste Atrophierate im Bereich der WMF mit -2,19%. Im Gegensatz dazu stehen die ermittelten Werte innerhalb der OKN-Gruppe, die eine Zunahme im Bereich der WMF von +2,02% aufzeigen, und auch die von Dalton et al. ermittelten Werten von +0,8% nach 3 Jahren (Dalton et al. 2004).

Auch in der GMF zeigt sich in der Gruppe ohne Läsionen eine abweichende Atrophierate: Im Gegensatz zu den Ergebnissen innerhalb der OKN-Gruppe (-1,46%) und der von Dalton et al. ermittelten Ergebnisse (-1,4%) (Dalton et al. 2004) findet sich hier eine Zunahme von +0,46%.

Die Unterschiede zwischen den Daten von Dalton et al. und unseren Ergebnissen können sowohl durch unseren kürzeren Beobachtungszeitraum als auch durch unsere Auswahl von Patienten, die ausschließlich eine OKN als CIS zeigen, bedingt sein. Möglicherweise kommt gerade im Bereich der WMF ein Effekt durch die oben genannte Gliazellproliferation in der NAWM (Allen et al. 2001) hinzu, wodurch die Atrophie der weißen Substanz teilweise maskiert werden könnte. Gerade für die abweichenden Ergebnisse in der Gruppe ohne Läsionen kann auch die geringe Fallzahl mitverantwortlich sein.

Hirnatrophie scheint als alleiniger früher prognostischer Parameter nach CIS nicht aussagekräftig zu sein. Zwar sehen Dalton et al. bei 26 Patienten nach

CIS eine Zunahme der Ventrikelgröße als indirekten Parameter für die Hirnatrophie innerhalb eines Jahres nur bei den Patienten, die auch eine klinisch gesicherte MS entwickeln, hochgradig auffällig ist die Hirnatrophie jedoch eher in späteren Stadien, insbesondere bei sekundär progressiven Verläufen der MS (Dalton et al. 2006). Das in dieser Studie von Dalton et al. (2006) beschriebene gänzlich unveränderte Hirnvolumen bei denjenigen Patienten, die keine MS nach CIS innerhalb des ersten Jahres entwickeln, also in unserer Studie der OKN-Gruppe entsprechen, kann unseren Daten nach nicht gesehen werden. Die Individuen der OKN-Gruppe zeigen zwar eine geringere Hirnatrophie als in der MS-Gruppe ermittelt, aber die Atrophie ist doch über das normale Maß hinaus erhöht, wie oben erläutert.

Die Vermutung, dass sich schon in frühesten Erkrankungsstadien kognitive Defizite einstellen, kann in unserem Patientenkollektiv für diesen ersten 12-Monats-Zeitraum nicht bestätigt werden. Zivadinov et al. (2001) sehen diese kognitiven Defizite als frühe Erscheinungsformen der MS-Erkrankung in einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren, jedoch beträgt die Erkrankungsdauer in dem von Zivadinov et al. beobachteten Patientenkollektiv bereits 1-5 Jahre.

Die neuropsychologische Testung in unserem Patientenkollektiv zeigt zu diesem frühen Zeitpunkt weder in den einzelnen Gruppen Auffälligkeiten im Bereich Kognition im Vergleich zum Normalkollektiv (Z-Wert in VLMT, TAP, SDMT, RWT und WST beziehungsweise Standardabweichung im PASAT jeweils nur geringgradig negativ, teilweise auch positiv; somit sind unsere Patienten nur geringgradig schlechter und teilweise sogar besser als das Normalkollektiv), noch sind signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu finden. Edwards et al. (2001) ermitteln in einem Zeitraum von 2 Jahren eine signifikante Korrelation von zunehmender Atrophie im Bereich der WMF innerhalb der MS-Gruppe und zugleich zunehmender kognitiver Beeinträchtigungen innerhalb dieser Gruppe, jedoch gilt auch hier, dass Edwards et al. Patienten ausgewählt haben, die bereits manifest an MS erkrankt sind. Im Gegensatz dazu zeigt sich in unserem Patientenkollektiv zum jetzigen Zeitpunkt keine signifikante Korrelation zwischen der Entwicklung der Hirnatrophie und den Leistungen in der neuropsychologischen Testung. Allerdings zeigt sich für den VLMT/Lernleistung nach Verzögerung und für die

TAP/physische Aufmerksamkeit mit einem Spearman-Korrelationskoeffizienten um -0,5 ($p=0,08$, bzw. $p=0,1$), dass hohe Werte in der Hirnatrophie mit niedrigen Leistungen in der neuropsychologischen Testung einhergehen.

Auch in den Bereichen Fatigue und Depression (MFIS, ADS) sind die erreichten Werte nicht aussagekräftig erhöht (höhere Punktzahl entspricht hier höhergradiger Beeinträchtigung). Innerhalb der MS-Gruppe zeigt sich im Vergleich zu der OKN-Gruppe lediglich eine Tendenz zu beeinträchtigten kognitiven Fähigkeiten in der VLMT/Gesamtlernleistung, im SDMT und dem Kognitionsteilbereich der MFIS. Im RWT und WST hingegen zeigt die MS-Gruppe tendenziell bessere Leistungen als die OKN-Gruppe, was eventuell durch den durchschnittlich höheren Schulabschluß innerhalb der MS-Gruppe erklärbar sein kann.

Bei Unterteilung des Gesamtkollektivs in Individuen mit Läsionen und Individuen ohne Läsionen zeigt sich keine Tendenz zu beeinträchtigten kognitiven Fähigkeiten innerhalb der Gruppe mit Läsionen. Vielmehr zeigt sich in der Gruppe ohne Läsionen eine im Vergleich zu der Gruppe mit Läsionen geringere Leistung in unterschiedlichen neuropsychologischen Teilbereichen.

Die vorliegenden Daten schließen eine im späteren Verlauf der Erkrankung auftretende signifikante Korrelation von Hirnatrophie und zunehmender kognitiver Beeinträchtigung nicht aus; es bietet sich an zu prüfen, ob und in welchem Grade die im weiteren Verlauf im MRT quantifizierbare Atrophie des Gehirnparenchyms der kognitiven Beeinträchtigung vorausgeht.

Es lässt sich zu diesem Zeitpunkt weder hinsichtlich der Hirnvolumina und ihrer Entwicklung im 12-Monats-Zeitraum noch hinsichtlich der neuropsychologischen Testung ein signifikanter Unterschied zwischen der MS- und der OKN-Gruppe, beziehungsweise zwischen den Individuen mit Läsionen und den Individuen ohne Läsionen, zeigen.

Die dargestellten Trends in der Korrelation von Hirnatrophie und neuropsychologischer Testung können jedoch einen Zusammenhang zwischen Hirnatrophie und kognitiver Leistung im weiteren Verlauf vermuten lassen.

Die von uns erhobenen Daten können in diesem Patientenkollektiv noch keine signifikanten Belege dafür erbringen, dass sich schon innerhalb der ersten 12 Monate nach Erstmanifestation einer OKN mithilfe der Parameter Hirnatrophie

und neuropsychologischer Testung die Diagnosefindung und Prognosebeurteilung einer MS verbessern lassen; die Läsionszahl im ersten MRT scheint nach wie vor in diesem frühen Zeitraum der aussagekräftigere Parameter hinsichtlich der Entwicklung einer sicheren MS zu sein.

Auch die Gegenüberstellung von Individuen mit Läsionen gegenüber Individuen ohne Läsionen erbringt keine signifikanten Unterschiede in der Rate der Hirnatrophie. Es zeigt sich in dieser Gegenüberstellung nur, dass Individuen mit Läsionen ein geringes Hirnvolumen aufweisen als Individuen ohne Läsionen, wobei dieser Unterschied in der WMF signifikant ist. So lässt sich aufgrund dieser Daten beispielsweise ein Zusammenhang zwischen Hirnatrophie und Läsionszahl vermuten. Allerdings haben die Läsionen bei der angewandten Methode der Berechnung der Hirnvolumina keinen Anteil am dargestellten Hirnvolumenanteil, so dass eine dem Läsionsvolumen entsprechende Reduktion des angegebenen Hirnvolumenanteils die Folge ist.

Zudem zeigt sich in der Korrelation von Hirnatrophierate und Läsionszahl nach 12 Monaten kein signifikanter Zusammenhang. Möglicherweise ist dies aber auch darauf zurückzuführen, dass der Beobachtungszeitraum zu kurz gewählt ist.

Eine Kontroll-MRT-Untersuchung bereits 6 Monate nach einer OKN durchzuführen, um die Prognose einer möglichen MS besser einzuschätzen, erscheint aufgrund der vorliegenden Daten nicht sinnvoll. Auch die frühzeitige neuropsychologische Testung, die hier zwischen dem 3. und dem 6. Monat nach OKN durchgeführt worden ist, erbringt offenbar keine weiterführenden Befunde hinsichtlich einer kurzfristigen Prognoseabschätzung.

Es ergeben sich jedoch Einschränkungen der Aussagekraft der vorliegenden Studie, wie bereits angemerkt, aus der geringen Fallzahl und der damit geringen Power der Untersuchung. Auch die mangelnde Compliance, die zum Ausfall einiger MRT-Untersuchungen führte, ist bei der ohnehin geringen Fallzahl problematisch. Zudem nehmen nicht alle Patienten an der neuropsychologischen Testung teil, wodurch die Fallzahl in diesem Bereich der Studie weiter abnimmt.

Das Fehlen eines normalgesunden Kontrollkollektivs, sowohl für Vergleiche zwischen den einzelnen Hirnvolumina als auch im Bereich der neuropsychologischen Testung, ist trotz bestehender Daten in der Literatur ein

weiterer einschränkender Aspekt, da ein genauerer Abgleich hinsichtlich Alter, Geschlecht und Schulbildung nicht möglich ist.

Eine Erhöhung der Fallzahl, eine Verlängerung des Beobachtungszeitraums und die Auswahl eines geeigneten normalgesunden Vergleichskollektivs erscheinen daher für die Fortführung der Studie vordringlich.

Es ist weiter zu verfolgen, ob sich die Tendenzen, die sich in der Atrophiemessung und auch in der Neuropsychologischen Testung ergeben, so entwickeln, dass sich zu einem späteren Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen der OKN- und der MS-Gruppe, beziehungsweise zwischen der Gruppe mit Läsionen und der Gruppe ohne Läsionen, oder auch innerhalb der MS-Gruppe zwischen den individuellen Erkrankungsverläufen einstellen.

Die Fortführung der Atrophiemessung im weiteren Verlauf, auch in Verbindung mit der Beurteilung kognitiver Fähigkeiten zu einem späteren Zeitpunkt, kann eventuell ein noch besseres Verständnis der Zusammenhänge von Kognition und Atrophie ermöglichen und bei der Suche nach sinnvollen prognostischen Parametern helfen.

Auch die erneute Korrelation der Läsionszahl und der Hirnatrophie zu einem späteren Zeitpunkt könnte über einen möglichen Zusammenhang zwischen beiden Parametern Aufschluss geben.

Trotz fortgesetzter Versuche, die frühe MS-Manifestation und die individuelle Prognose der MS besser einzuordnen und sowohl den Patienten als auch den Therapeuten diesbezüglich mehr Sicherheit zu bieten, sind noch sehr viele Fragen offen. Eine Fortführung derartiger Studien sind sowohl aus Sicht der Patienten als auch der Therapeuten dringlich wünschenswert. Nicht nur eine klinisch gesicherte MS-Diagnose, sondern auch der Verdacht auf MS bedeutet für die Betroffenen, die im Vergleich zu anderen an häufigen neurologischen Erkrankungen leidenden Patienten meist sehr jung sind, oft ein komplettes Überdenken der eigenen Lebensplanung, wodurch sich eine schwere psychologische Belastung ergibt (Janssens et al. 2004). Die Motivation, individuelle Coping-Strategien zu entwickeln, kann mit genaueren prognostischen Angaben besser unterstützt werden (Wollin et al. 2000; Heesen et al. 2003).

Auch frühzeitige medikamentöse Therapiemaßnahmen müssen je nach individuellem klinischen Bild und zu erwartender Erkrankungsprogression erwogen werden (Comi et al. 2001).

Dies setzt die Kenntnis der erkrankungsbedingten Veränderungen frühester MS-Stadien voraus, um die Vielfältigkeit des individuellen klinischen Verlaufs fallgerecht einengen zu können und somit die Aufklärung und Therapie bezüglich der MS patientengerecht zu gestalten.

Es erscheint hochgradig sinnvoll, die Erforschung der frühesten Stadien der MS zu intensivieren.

6. Zusammenfassung

Hirnatrophie und Neuropsychologie werden als frühe prognostische Parameter bei möglicher und gesicherter MS diskutiert. Um die Aussagekraft von Hirnatrophie und Neuropsychologie nach der möglichen Erstmanifestation einer MS in Form einer OKN zu überprüfen, wird in der vorliegenden Arbeit ein Kollektiv von 22 Patienten mit OKN über einen Zeitraum von 12 Monaten mittels dreier MRT-Untersuchungen im Abstand von 6 Monaten und einer neuropsychologischen Testung drei Monate nach OKN beobachtet. Deskriptiv ist eine kontinuierliche und höhergradige Reduktion von BPF, WMF und GMF in der MS-Gruppe, bzw. in der Gruppe mit Läsionen festzustellen, als in der OKN-Gruppe, bzw. in der Gruppe ohne Läsionen. Es zeigt sich keine statistische Signifikanz beim Vergleich der Hirnatrophierate bzw. der Hirnvolumina von OKN- und MS-Gruppe. Beim Vergleich der Hirnvolumina der Gruppe mit Läsionen und der Gruppe ohne Läsionen zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Bereich der WMF im 2. und 3. MRT. Auch im Bereich der GMF ist im 1. MRT ein signifikanter Unterschied nachweisbar. Es zeigt sich allerdings keine signifikante Korrelation von Hirnatrophie und Läsionszahl nach 12 Monaten. Auch korreliert die Hirnatrophie nicht signifikant mit der Neuropsychologie. Zudem sind in keiner Gruppe in der neuropsychologischen Testung im Vergleich zu Gesunden auffällig geringere Leistungen nachvollziehbar. Ein Zusammenhang zwischen höhergradiger Atrophie und geringerer neuropsychologischer Leistung kann aufgrund eines Trends in einzelnen Testuntergruppen nur vermutet werden.

Zusammenfassend ist in der vorliegenden Arbeit dargestellt, dass weder Hirnatrophiemessung noch neuropsychologische Testung innerhalb der ersten 12 Monate nach OKN bessere prognostische Parameter als die Läsionszahl darstellen. Aussagekräftiger erscheint in diesem Beobachtungszeitraum die Läsionszahl zum Zeitpunkt der OKN. Möglicherweise ist der Beobachtungszeitraum zu kurz, bzw. die neuropsychologische Testung zu frühzeitig, als dass sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen einstellen könnten. Eine Fortführung der Studie erscheint daher sinnvoll.

7. Literaturverzeichnis

ALLEN, I.V., McQUAID, S., MIRAKHUR, M., NEVIN, G. (2001):
Pathological abnormalities in the normal-appearing white matter in multiple sclerosis.
Neurological Sciences 22: 141-144

ASCHENBRENNER, S., TUCHA, O., LANGE, K.W. (2000):
Regensburger Wortflüssigkeitstest
Hogrefe, Göttingen

BAGERT, B., CAMPLAIR, P., BOURDETTE, D. (2002):
Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Natural history, pathophysiology and management.
CNS Drugs 16: 445-455

BARKHOF, F., FILIPPI, M., MILLER, D.H., SCHELTENS, P., CAMPI, A.
POLMAN, C.H., COMI, G., ADER, H.J., LOSSEFF, N., VALK, J. (1997):
Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis.
Brain 120: 2059-2069

BARKHOF, F., ELTON, M., LINDEBOOM, J., TAS, M.W., SCHMIDT, W.F.,
HOMMES, O.R., POLMAN, C.H., KOK, A., VALK, J. (1998):
Functional correlates of callosal atrophie in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. A preliminary MRI study.
Journal of Neurology 245: 153-158

BECK, R.W., TROBE, J.D., MOKE, P.S., GAL, R.L., XING, D., BHATTI, M.T., BRODSKY, M.C., BUCKLEY, E.G., CHROUSOS, G.A., CORBETT, J., EGGENBERGER, E., GOODWIN, J.A., KATZ, B., KAUFMAN, D.I., KELTNER, J.L., KUPERSMITH, M.J., MILLER, N.R., NAZARIAN, S., ORENGO-NANIA, S., SAVINO, P.J., SHULTS, W.T., SMITH, C.H., WALL, M. (2003):
High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial.
Archives of Ophthalmology 121: 944-949

BENEDETTI, B., CHARIL, A., ROVARIS, M., JUDICA, E., VALSASINA, P., SORMANI, M.P., FILIPPI, M. (2006):
Influence of aging on brain gray and white matter changes assessed by conventional, mt and dt mri.
Neurology 66: 535-539

BITSCH, A., SCHUCHARDT, J., BUNKOWSKI, S., KUHLMANN, T., BRÜCK, W. (2000):
Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation.
Brain 123: 1174-1183

BJARTMAR, C., KINKEL, R.P., KIDD, G., RUDICK, R.A., TRAPP, B.D. (2001):
Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS.
Neurology 57: 1248-1252

BREX, P.A., CICCARELLI, O., O'RIORDAN, J.I., SAILER, M., THOMPSON, A.J., MILLER, D.H. (2002):
A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis.
New England Journal of Medicine 346: 158-164

CARACCILO, B., GIAQUINTO, S. (2002):
Criterion validity of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D)
Scale in a sample of rehabilitation in patients.
Journal of Rehabilitation Medicine 34: 221-225

CARSWELL, R. (1838):
Pathological Anatomy: Illustrations of the elementary forms of disease.
Longman, London

CHARD, D.T., PARKER, G.J., GRIFFIN, C.M., THOMPSON, A.J., MILLER,
D.H. (2002a):
The reproducibility and sensitivity of brain tissue volume measurements derived
from an SPM-based segmentation methodology.
Journal of Magnetic Resonance Imaging 15: 259-267

CHARD, D.T., GRIFFIN, C.M., PARKER, G.J.M., KAPOOR, R., THOMPSON,
A.J., MILLER, D.H. (2002b):
Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis.
Brain 125: 327-337

COMI, G., FILLIPI, M., BARKHOF, F., DURELLI, L., EDAN, G., FERNANDEZ,
O., HARTUNG, H., SEELDRAIERS, P., SORENSEN, P.S., ROVARIS, M.,
MARTINELLI, V., HOMMES, O.R. and the EARLY TREATMENT OF
MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP (2001):
Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a
randomised study.
Lancet 357: 1576 - 1582

CUTTER, G.R., BAIER, M.L., RUDICK, R.A., COOKFAIR, D.L., FISCHER, J.S., PETKAU, J., SYNDULKO, K., WEINSHENKER, B.G., ANTEL, J.P., CONFAVREUX, C., ELLISON, G.W., LUBLIN, F., MILLER, A.E., RAO, S.M., REINGOLD, S., THOMPSON, A., WILLOUGHBY, E. (1999):

Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure.

Brain 122: 871-882

DALTON, C.M., BREX, P.A., JENKINS, R., FOX, N.C., MISZKIEL, K.A., CRUM, W.R., O'RIORDAN, J.I., PLANT, G.T., THOMPSON, A.J., MILLER, D.H. (2002):

Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 73: 141-147

DALTON, C.M., CHARD, D.T., DAVIES, G.R., MISZKIEL, K.A., ALTMAN, D.R., FERNANDO, K., PLANT, G., THOMPSON, A.J., MILLER, D.H. (2004):

Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes.

Brain 127: 1101-1107

DALTON, C.M., MISZKIEL, K.A., O'CONNOR, P.W., PLANT, G.T., RICE, G.P.A., MILLER, D.H. (2006):

Ventricular enlargement in ms. One-year change at various stages of disease.

Neurology 66: 693-698

DIAZ-OLAVARRIETA, C., CUMMINGS, J.L., VELAZQUEZ, J., GARCIA DE LA CADENA, C. (1999):

Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis.

Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 11: 51-57

EBERS, G.C., SADOVNIK, A.D., RISCH, N.J. (1995):

A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis.

Canadian Collaborative Study Group.

Nature 377: 150-151

EDWARDS, S.G.M., GONG, Q.Y., LIU, C., ZVARTAU, M.E., JASPAN, T.,

ROBERTS, N., BLUMHARDT, L.D. (1999):

Infratentorial atrophy on magnetic resonance imaging and disability in multiple sclerosis.

Brain 122: 291-301

EDWARDS, S.G.M., LIU, C., BLUMHARDT, L.D. (2001):

Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis.

Acta Neurologica Scandinavica 104: 214-223

ENZINGER, C., FAZEKAS, F., MATTHEWS, P.M., ROPELE, S., SCHMIDT, H.,

SMITH, S., SCHMIDT, R. (2005):

Risk factors for progression of brain atrophy in aging: Six-year follow-up of normal subjects.

Neurology 64: 1704-1711

EVANGELOU, N., ESIRI, M.M., SMITH, S., PALACE, J., MATTHEWS, P.M.

(2000):

Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis.

Annals of Neurology 47: 391-395

FISHER, E., RUDICK, R.A., SIMON, J.H., CUTTER, G., BAIER, M., LEE, J.C.,

MILLER, D., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., MASS, M.K., DOUGHERTY, D.S.,

SIMONIAN, N.A. (2002):

Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS.

Neurology 59: 1412-1420

FOX, N.C., JENKINS, R., LEARY, S.M., STEVENSON, V.L., LOSSEFF, N.A., CRUM, W.R., HARVEY, R.J., ROSSOR, M.N., MILLER, D.H., THOMPSON, A.J. (2000):

Progressive cerebral atrophy in ms: a serial study using registered, volumetric MRI.

Neurology 54: 807-812

FUHR, P., KAPPOS, L. (2001):

Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis.

Clinical Neurophysiology 112: 2185-2189

FERGUSON, B., MATYSZAK, M.K., ESIRI, M.M., PERRY, V.H. (1997):

Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions.

Brain 120: 393-399

GHEZZI, A., MARTINELLI, V., TORRI, V., ZAFFARONI, M., RODEGHER, M., COMI, G., ZIBETTI, A., CANAL, N. (1999):

Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests.

Journal of Neurology 246: 770-775

GIOVANNONI, G., HARTUNG, H.P. (1996):

The immunopathogenesis of multiple sclerosis and Guillan-Barre syndrome.

Current Opinion in Neurology 9: 165-177

GOODKIN, D.E., BAILLY, R.C., TEETZEN, M.L., HERTSGAARD, D., BEATTY, W.W. (1991):

The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis.

Neurology 41: 20-25

GRIFFIN, C.M., CHARD, D.T., PARKER, G.J.M., BARKER, G.J., THOMPSON, A.J., MILLER, D.H. (2002):

The relationship between lesion and normal appearing brain tissue abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis.

Journal of Neurology 249:193-199

GRONWALL, D.M.A. (1977):

Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)

Department of Psychology, University of Victoria, Kanada

GUR, R.C., MOZLEY, P.D., RESNICK, S.M., GOTTLIEB, G.L., KOHN, M., ZIMMERMANN, R., HERMAN, G., ATLAS, S., GROSSMAN, R., BERRETTA, D., ERWIN, R., GUR, R.E. (1991):

Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging.

Proceedings of the National Academy of Sciences 88: 2845-2849

HAUTZINGER, M., BAILER, M. (1993):

Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Beltz Test, Weinheim

HAWKINS S.A., McDONNELL G.V. (1999):

Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow-up and assessment of prognostic factors.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 67: 148-152

HEESEN, C., KOLBECK, J., GOLD, S.M., SCHULZ, H., SCHULZ, K.H. (2003):

Delivering the diagnosis of ms – results of a survey among patients and neurologists.

Acta Neurologica Scandinavica 107: 363-368

HELMSTAEDTER, C., LENDT, M., LUX, S. (2001):

VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Beltz Test GmbH, Göttingen

INGLESE, M., GHEZZI, A., BIANCHI, S., GEREVINI, S., SORMANI, M.P.,
MARTINELLI, V., COMI, G., FILIPPI, M. (2002):
Irreversible disability and tissue loss in multiple sclerosis.
Archives of Neurology 59: 250-255

JACOBS, L.D., BECK, R.W., SIMON, J.H., KINKEL, R.P., BROWNSCHIEDLE,
C.M., MURRAY, T.J., SIMONIAN, N.A., SLASOR, P.J., SANDROCK, A.W.
(2000):
Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating
event in multiple sclerosis.
New England Journal of Medicine 343: 898-904

JANSSENS, A., VAN DOORN, P., DE BOER, J., VAN DER MECHÉ, F.,
PASSCHIER, J., HINTZEN, R. (2004):
Perception of prognostic risk in patients with multiple sclerosis: the relationship
with anxiety, depression and disease-related distress.
Journal of Clinical Epidemiology 57: 180-186

KREMENCHUTZKY, M., COTTRELL, D., RICE, G., HADER, W.,
BASKERVILLE, J., KOOPMAN, W., EBERS, G.C. (1999):
The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study
Brain 122: 1941-1950

KURTZKE, J.F. (1980):
Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with spezial reference
to Europe and the Mediterranean region.
Acta Neurologica Scandinavica 62: 65-80

LASSMANN, H., BRÜCK, W., LUCCHINETTI C. (2001):
Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and
therapy.
Trends in Molecular Medicine 7: 115-121

LUBLIN, F.D., 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: 907-911

LUCCHINETTI, C., BRÜCK, W., PARISI, J., SCHEITHAUER, B., RODRIGUEZ, M., LASSMANN, H. (2000):

Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination.

Annals of Neurology 47: 707-717

McDONALD, W.I., COMPSTON, A., EDAN, G., GOODKIN, D., HARTUNG, H.P., LUBLIN, F.D., McFARLAND, H.F., PATY, D.W., POLMAN, C.H., REINGOLD, S.C., SANDBERG-WOLLHEIM, M., SIBLEY, W., THOMPSON, A., VAN DEN NOORT, S., WEINSHENKER, B.Y., WOLINSKY, J.S. (2001):

Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis.

Annals of Neurology 50: 121-127

McDONALD, W.I. (2002):

New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Reply.

Annals of Neurology 51: 534

MILLER, A.K., ALSTON, R.L., CORSELLIS, J.A. (1980):

Variation with age in the volumes of grey and white matter in the cerebral hemispheres of men: measurement with an image analyser.

Neuropathology and Applied Neurobiology 6: 119-132

MILLER, D.H., GROSSMAN, R.I., REINGOLD, S.C., McFARLAND, H.F. (1998):

The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis.

Brain 121: 3-24

MILLER, D.H., BARKHOF, F., FRANK, J.A., PARKER, G.J.M., THOMPSON, A.J. (2002):

Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance.

Brain 125: 1676-1695

MILLER, H., Newell, D.J., Ridley, A. (1961):

Multiple sclerosis. Trials of maintenance treatment with prednisolone and soluble aspirin.

Lancet 1: 127-129

MOLYNEUX, P.D., KAPPOS, L., POLMAN, C., POZZILLI, C., BARKHOF, F., FILIPPI, M., YOUSRY, T., HAHN, D., WAGNER, K., GHAZI, M., BECKMANN, K., DAHLKE, F., LOSSEFF, N., BARKER, G.J., THOMPSON, A.J., MILLER, D.H. (2000):

The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis.

Brain 123: 2256-2263

MULTIPLE SCLEROSIS COUNCIL FOR CLINICAL PRACTICE GUIDELINES (1998):

Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis.

Paralyzed Veterans of America, Washington, DC

MSTKG: MULTIPLE SKLEROSE THERAPIE KONSENSUS GRUPPE (1999):

Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose.

Nervenarzt 70: 371-386

MSTKG: MULTIPLE SKLEROSE THERAPIE KONSENSUS GRUPPE (2001):

Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose.

1. Ergänzung: Dezember 2000.

Nervenarzt 72: 150-157

MSTKG: MULTIPLE SKLEROSE THERAPIE KONSENSUS GRUPPE (2002):
Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose.
Neue Aspekte und praktische Umsetzung.
Nervenarzt 73: 556-563

MURRAY, T.J. (1985):
Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis.
Canadian Journal of Neurological Sciences 12: 251-254

NOSEWORTHY, J.H., LUCCHINETTI, C., RODRIGUEZ, M., WEINSHENKER, B.G. (2000):
Medical progress: multiple sclerosis.
New England Journal of Medicine 343: 938-952

OFFENBACHER, H., FAZEKAS, F., SCHMIDT, R., FREIDL, W., FLOOH, E., PAYER, F., LECHNER, H. (1993):
Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS.
Neurology 43: 905-909

PAOLILLO, A. (2002):
Magnetic resonance imaging techniques for evaluating brain atrophy in MS.
International MS Journal Vol. 9: 82-89

PETEREIT, H.F., HEISS, W.D. (2002):
New diagnostic criteria for multiple sclerosis.
Annals of Neurology 51, 533-534

POECK, K., HACKE, W. (2001):
Neurologie.
11. Auflage, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, S. 509

POSER, C.M., PATY, D.W., SCHEINBERG, W.I., McDONALD, W.I., DAVIS, F.A., EBERS, G.C., JOHNSON, K.P., SIBLEY, W.A., SILBERBERG, D.H., TOURTELLOTT, W.W. (1983):

New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols.

Annals of Neurology 13: 227-231

POSER, S. (1986):

Multiple Sklerose.

Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt

RADLOFF, L.S. (1977):

The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population.

Applied Psychological Measurement 1: 385-401

RAO, S., LEO, G.J., BERNARDIN, S., UNVERZAGT, F. (1991):

Cognitive dysfunction in multiple sclerosis I: Frequency, patterns and prediction.

Neurology 41: 685-691

RICHERT, N.D., HOWARD, T., FRANK, J.A., STONE, R., OSTUNI, J.,

OHAYON, J., BASH, C., McFARLAND, H.F. (2006):

Relationship between inflammatory lesions and cerebral atrophy in multiple sclerosis.

Neurology 66: 551-556

RUDICK, R., ANTEL, J., CONFAVREUX, C., CUTTER, G., ELLISON, G., FISCHER, J., LUBLIN, F., MILLER, A., PETKAU, J., RAO, S., REINGOLD, S., SYNDULKO, K., THOMPSON, A., WALLENBERG, J., WEINSHENKER, B., WILLOUGHBY, E. (1996):

Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis.

Annals of Neurology 40: 469-479

RUDICK, R.A., FISHER, E., LEE, J.C., SIMON, J., JACOBS, L. and the
MULTIPLE SCLEROIS COLLABORATIVE RESEARCH GROUP (1999):
Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in
relapsing-remitting MS.

Neurology 53: 1698-1704

SASTRE-GARRIGA, J., INGLE, G.T., CHARD, D.T., RAMIO-TORRENTA, L.,
MILLER, D.H., THOMPSON, A.J. (2004):

Grey and white matter atrophy in early clinical stages of primary progressive
multiple sclerosis.

Neuroimage 22: 353-359

SCAHILL, R.I., FROST, C., JENKINS, R., WHITWELL, J.L., ROSSOR, M.N.,
FOX, N.C. (2003):

A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial
registered magnetic resonance imaging.

Archives of Neurology 60: 989-994

SCHMIDT, K.H., METZLER, P. (1992):

Wortschatztest

Beltz Test, Weinheim

SIBLEY, W.A., BAMFORD, C.R., CLARK, K. (1985):

Clinical viral infections and multiple sclerosis.

Lancet 1: 1313-1315

SIMON, J.H. (2001):

Brain and spinal cord atrophie in multiple sclerosis: role as a surrogate measure
of disease progression.

CNS Drugs 6: 427-436

SMITH, A. (1995):

Symbol Digit Modalities Test

Western Psychological Services, Los Angeles, California

STEINER, I., GOMORI, J.M., MELAMED, E. (1985):

Progressive brain atrophy during normal aging in man: a quantitative computerized tomography study.

Israel Journal of Medical Sciences 21: 279-282

STONE, L.A., FRANK, J.A., ALBERT, P.S., BASH, C., SMITH, M.E., MALONI, H., McFARLAND, H.F. (1995):

The effect of interferon- β on blood-brain barrier disruptions demonstrated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis.

Annals of Neurology 37: 611-619

TINTORÉ, M., ROVIRA, A., RIO, J., NOS, C., GRIVÉ, E., TÉLLEZ, N., PELAYO, R., COMABELLA, M., MONTALBAN, X. (2005):

Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis?

Annals of Neurology 57: 210-215

TOMLINSON, B.E., BLESSED, G., ROTH, M. (1968):

Observations on the brain of non-demented old people.

Journal of the Neurological Sciences 7: 331-356

TRAPP, B.D., PETERSON, J., RANSOHOFF, R.M., RUDICK, R., MÖRK, S., BÖ, L. (1998):

Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis.

New England Journal of Medicine 338: 278-285

WEINSHENKER, B.G. (1996):

Epidemiology of multiple sclerosis.

Neuroepidemiology 14: 291-308

WEINSHENKER B.G., BASS B., RICE G.P., NOSEWORTHY, J., CARRIERE, W., BASKERVILLE, J., EBERS, G.C. (1989a):

The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study.

I. Clinical course and disability.

Brain 112: 133-146

WEINSHENKER B.G., BASS B., RICE G.P., NOSEWORTHY, J., CARRIERE, W., BASKERVILLE, J., EBERS, G.C. (1989b):

The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study.

II. Predictive value of the early clinical course.

Brain 112: 1419-1428

WOLLIN, J., DALE, H., SPENSER, N., WALSH, A. (2000):

What people with newly diagnosed ms (and their families and friends) need to know.

International Journal of MS Care 2: 4-14

ZETTL, U.K., MIX, E. (2004):

Bildgebung in der klinischen Neuroimmunologie.

Verlag Georg Thieme, Stuttgart, New York, S. 27, S. 49-51, S.84, S.120-121

ZETTL, U.K., MIX, E., HARTUNG, H.P. (2004):

Diagnostische Kriterien der Multiplen Sklerose – Aktuelle Aspekte.

Psychoneuro 30: 370-374

ZIVADINOV, R., SEPCIC, J., NASUELLI, D., DE MASI, R., BRAGADIN, L.M., TOMMASI, M.A., ZAMBITO-MARSALA, S., MORETTI, R., BRATINA, A., UKMAR, M., POZZI-MUCELLI, R.S., GROPPA, A., CAZZATO, G., ZORZON, M. (2001):

A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 70: 773-780

ZIMMERMANN, P., FIMM, B. (1994):
Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)
Psytest, Herzogenrath

8. Anhang

8.1 Rohdaten

8.1.1 Läsionszahl sowie Anzahl der Kontrastmittel anreichernden Läsionen

Tabelle 7: Läsionszahl (Anzahl kontrastmittelanreichernder Läsionen in Klammern)

Patient	Läsionszahl 1.MRT (davon anreichernd)	Läsionszahl 2.MRT (davon anreichernd)	Läsionszahl 3.MRT (davon anreichernd)
OKN 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
OKN 2	5 (0)	5 (0)	5 (0)
OKN 3	3 (0)	3 (0)	3 (0)
OKN 4	5 (0)	5 (0)	5 (0)
OKN 5	2 (0)	nicht teilgenommen	2 (0)
OKN 6	0 (0)	0 (0)	0 (0)
OKN 7	0 (0)	0 (0)	1 (0)
OKN 8	0 (0)	2 (0)	nicht teilgenommen
OKN 9	0 (0)	0 (0)	0 (0)
OKN 10	0 (0)	0 (0)	nicht teilgenommen
MS 1	29 (1)	23 (1)	29 (1)
MS 2	3 (0)	5 (0)	6 (0)
MS 3	0 (0)	3 (1)	5 (1)
MS 4	0 (0)	6 (0)	9 (0)
MS 5	77 (1)	89 (0)	90 (0)
MS 6	53 (0)	55 (0)	55 (1)
MS 7	1 (1)	1 (0)	4 (0)
MS 8	7 (0)	8 (0)	8 (0)
MS 9	16 (0)	16 (0)	nicht teilgenommen
MS 10	11 (0)	12 (0)	16 (0)
MS 11	3 (1)	5 (0)	12 (0)
MS 12	7 (0)	7 (0)	nicht teilgenommen

Fett-kursiv gedruckt: OKN-Untergruppe ohne Läsionen

8.1.2 Rohdaten der Hirnvolumetriemessung

(Fett-kursiv gedruckt: OKN-Untergruppe ohne Läsionen)

Tabelle 8: Brain Parenchymal Fraction (BPF)

Patient	1. MRT	2. MRT	3. MRT	Patient	1. MRT	2. MRT	3. MRT
MS				OKN			
MS1	0,94537	0,94857	0,94962	OKN1	0,94658	0,96086	0,9486
MS2	0,96724	0,95537	0,96653	OKN2	0,98126	0,98591	0,89087
MS3	0,95628	0,94743	0,95112	OKN3	0,93937	0,94317	0,92596
MS4	0,92279	0,92627	0,92865	OKN4	0,94495	0,91504	0,94538
MS5	0,97211	0,93169	0,92458	OKN5	0,9067		0,90784
MS6	0,90186	0,90865	0,89119	OKN6	0,92434	0,9176	0,93079
MS7	0,85316	0,84115	0,84138	OKN7	0,93376	0,9304	0,93226
MS8	0,94739	0,94539	0,95209	OKN8	0,94389	0,93456	
MS9	0,92469	0,92673		OKN9	0,92954		0,9311
MS10	0,93039	0,92677	0,9301	OKN10	0,92588	0,91282	
MS11	0,96571	0,95851	0,9418				
MS12	0,94715	0,93462					

Tabelle 9: White Matter Fraction (WMF)

Patient	1. MRT	2. MRT	3. MRT	Patient	1. MRT	2. MRT	3. MRT
MS				OKN			
MS1	0,26632	0,28434	0,25839	OKN1	0,29719	0,26686	0,2669
MS2	0,22432	0,20448	0,23849	OKN2	0,394	0,51799	0,2332
MS3	0,25604	0,25467	0,22647	OKN3	0,23501	0,23543	0,19554
MS4	0,25388	0,23858	0,2622	OKN4	0,24509	0,2522	0,27285
MS5	0,22252	0,20854	0,21844	OKN5	0,21046		0,2006
MS6	0,21217	0,20584	0,22467	OKN6	0,29256	0,28817	0,26775
MS7	0,15374	0,17446	0,19858	OKN7	0,23209	0,22645	0,23882
MS8	0,24447	0,2437	0,22514	OKN8	0,1902	0,25395	
MS9	0,22467	0,17854		OKN9	0,25159		0,2778
MS10	0,29275	0,27668	0,2864	OKN10	0,25599	0,2605	
MS11	0,26314	0,2469	0,2414				
MS12	0,2575	0,25027					

Tabelle 10: Grey Matter Fraction (GMF)

Patient	1. MRT	2. MRT	3. MRT	Patient	1. MRT	2. MRT	3. MRT
MS: GMF				OKN: GMF			
MS1	0,67905	0,66423	0,69124	OKN1	0,64938	0,694	0,6817
MS2	0,74291	0,75089	0,72804	OKN2	0,58726	0,46792	0,65767
MS3	0,70024	0,69276	0,72465	OKN3	0,70436	0,70774	0,73042
MS4	0,66891	0,68769	0,66644	OKN4	0,69987	0,66284	0,67253
MS5	0,74959	0,72315	0,70615	OKN5	0,69624		0,70724
MS6	0,68968	0,7028	0,66652	OKN6	0,63178	0,62943	0,66304
MS7	0,69942	0,66669	0,6428	OKN7	0,70167	0,70395	0,69345
MS8	0,70292	0,70169	0,72695	OKN8	0,75369	0,68061	
MS9	0,70002	0,74819		OKN9	0,67794		0,6533
MS10	0,63764	0,65009	0,6437	OKN10	0,66989	0,65232	
MS11	0,70257	0,71161	0,7004				
MS12	0,68966	0,68435					

8.1.3 Rohdaten der Neuropsychologischen Testung

(Fett-kursiv gedruckt: OKN-Untergruppe ohne Läsionen)

Tabelle 11: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Patient	VLMT-ges	VLMT-ver	VLMT-lz	VLMT-wie
MS1	1,98	-0,83	-1,38	0,71
MS2	-0,26	0,49	0,39	0,78
MS3	0,01	1,08	0,93	0,78
MS4	-1,45	-0,67	-0,16	-1,27
MS5	0,8	2,24	0,39	-0,59
MS7	0,93	-0,67	-0,7	0,78
MS10	0,02	-0,83	-0,79	0,71
MS11	0,08	1,47	-0,19	0,39
OKN1	1,86	0,49	0,39	0,78
OKN2	2,24	-0,83	-0,79	0,71
OKN4	0,54	-0,67	-1,24	0,78
OKN6	0,01	-0,67	-1,24	-0,59
OKN7	1,86	0,32	0,99	0,71
OKN8	-1,84	1,08	0,93	0,78
OKN10	-1,84	1,08	-0,7	-0,59

Tabelle 12: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Patient	TAP-ton	TAP-phas	TAP-geteilt	TAP-reak
MS1	-0,2	-0,41	-0,2	-0,3
MS2	-0,2	-0,3	-0,7	0,11
MS3	0,92	0,42	-0,2	-0,7
MS4	0,31	-0,41	-0,99	0,21
MS5	-0,3	0,31	-0,3	-0,7
MS7	-0,41	-1,17	-1,47	-0,8
MS10	1,09	-1,75	-0,2	-0,49
MS11	-1,47	<i>n.t.</i>	-1,4	0,21
OKN1	-1,17	-0,7	-0,49	0,42
OKN2	-0,3	1	-0,1	0,31
OKN4	0,21	-0,1	-1,17	-0,61
OKN6	0,31	-1,08	-1,4	-0,61
OKN7	-1,08	-0,49	-0,2	0,71
OKN8	-1,75	-0,3	-1,28	-1,75
OKN10	-0,2	<i>n.t.</i>	-0,7	-1,08

n.t. = nicht teilgenommen

Tabelle 13: Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

Patient	PASAT	PASAT SD
MS1	53	0,27
MS2	41	-0,63
MS3	55	0,91
MS4	40	-0,74
MS5	37	-1,07
MS7	56	0,58
MS10	53	0,27
MS11	41	-0,97
OKN1	44	-0,3
OKN2	53	0,27
OKN4	54	0,8
OKN6	38	-0,96
OKN7	40	-0,74
OKN8	31	-1,73
OKN10	5	-4,58

Tabelle 14: Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Patient	SDMT
MS1	1
MS2	0,5
MS3	0,5
MS4	-1
MS5	0,5
MS7	0
MS10	0
MS11	-1,5
OKN1	0
OKN2	2
OKN4	1,5
OKN6	0,5
OKN7	2
OKN8	-1,5
OKN10	-1

Tabelle 15: Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS)

Patient	MFIS	MFIS-phys	MFIS-kog	MFIS-psych
MS1	32	16	12	2
MS2	6	1	4	0
MS3	10	8	2	2
MS4	21	5	15	1
MS5	27	12	19	0
MS7	4	0	2	2
MS10	8	3	5	0
MS11	23	16	12	0
OKN1	19	8	6	3
OKN2	9	0	6	2
OKN4	49	20	24	2
OKN6	25	8	14	3
OKN7	4	2	0	0
OKN8	27	12	12	3
OKN10	6	3	3	0

Tabelle 16: Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Patient	RWT z
MS1	-1,12
MS2	0,5
MS3	0,13
MS4	2,33
MS5	-0,7
MS7	-0,8
MS10	0,81
MS11	0,68
OKN1	-2,05
OKN2	1,35
OKN4	0,13
OKN6	-0,35
OKN7	-0,1
OKN8	-2,05
OKN10	2,33

Tabelle 17: Wortschatztest (WST)

Patient	WST
MS1	1,18
MS2	-0,64
MS3	0,67
MS4	-0,32
MS5	0,1
MS7	0,45
MS10	1,18
MS11	0,67
OKN1	-0,32
OKN2	1,68
OKN4	0,45
OKN6	-0,54
OKN7	0,67
OKN8	-1,12
OKN10	0,1

Tabelle 18: Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Patient	ADS
MS1	15
MS2	10
MS3	7
MS4	7
MS5	18
MS7	24
MS10	8
MS11	1
OKN1	14
OKN2	4
OKN4	35
OKN6	20
OKN7	5
OKN8	17
OKN10	5

Tabelle 19: Streuwerte der neuropsychologischen Testung

Neuropsychologische Tests	Streuung: MS	Streuung: OKN	Streuung: mit Läsionen	Streuung: ohne Läsionen
VLMTges	-1,45 – 1,98	-1,84 – 2,24	-1,84 – 2,24	-1,84 – 1,86
VLMTver	-0,83 – 2,24	-0,83 – 1,08	-0,83 – 2,24	-0,67 – 1,08
VLMTiz	-1,38 – 0,93	-1,24 – 0,99	-1,38 – 0,99	-1,24 – 0,39
VLMTwie	-1,27 – 0,78	-0,59 – 0,78	-1,27 – 0,78	-0,59 – 0,78
TAPton	-1,47 – 1,09	-1,75 – 0,31	-1,75 – 1,09	-1,17 – 0,31
TAPphas	-1,75 – 0,42	-1,08 – 1	-1,75 – 1	-1,08 – -0,7
TAPgeteilt	-1,47 – -0,2	-1,4 – -0,1	-1,47 – -0,1	-1,4 – 0,49
TAPreak	-0,8 – 0,21	-1,75 – 0,71	-1,75 – 0,71	-1,08 – 0,42
PASATsd	-1,07 – 0,91	-4,58 – 0,8	-2,05 – 2,33	-2,05 – 2,33
SDMT	-1,5 – 1	-1,5 – 2	-1,5 – 2	-1 – 0,5
MFIS	4 – 32	4 – 49	4 – 49	6 – 25
MFISphys	0 – 16	0 – 20	0 – 20	3 – 8
MFISkog	2 – 19	0 – 24	0 – 24	3 – 14
MFISpsych	0 – 2	0 – 3	0 – 3	0 – 3
RWTz	-1,12–2,33	-2,05–2,33	-2,05–2,33	-2,05–2,33
WST	-0,6–1,18	-1,12–1,68	-1,12 - 1,68	-0,54–0,1
ADS	1–24	4–35	1–35	5–20

8.2 Statistische Auswertung der Rohdaten

8.2.1 Hirnvolumetrie

8.2.1.1 Absolute Hirnvolumenveränderungen im 12-Monats-Zeitraum

Die Tabelle 20 stellt die absoluten Volumenveränderungen in den verschiedenen Gruppen in dem betrachteten 12-Monatszeitraum dar, wobei als Baseline die Volumenwerte des 1. MRT verwendet werden.

Tabelle 20: Zeitpunkt 3 minus Werte der Baseline (Zeitpunkt 1): Veränderung in BPF, GMF und WMF (Median) im 12-Monats-Zeitraum

	Gesamt	MS	OKN	Gruppe ohne Läsionen	Gruppe mit Läsionen
	Median: Differenz 1. – 3. MRT	Median: Differenz 1. – 3. MRT	Median: Differenz 1. – 3. MRT	Median: Differenz 1. – 3. MRT	Median: Differenz 1. – 3. MRT
<i>BPF</i>	-0,011	-0,01	-0,006	+0,003	-0,014
<i>WMF</i>	-0,009	-0,016	+0,005	-0,006	-0,007
<i>GMF</i>	-0,011	-0,004	-0,01	+0,003	-0,006

8.2.1.2 Mann-Whitney-U-Test (Volumetrie)

Die Tabelle 21 zeigt die im nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test ermittelten Signifikanzen zur Prüfung auf Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen bezüglich BPF, WMF und GMF im 1., 2. und 3. MRT.

Tabelle 21: Mann-Whitney-U-Test, Volumetrie

Fraktion des Hirngewebes	MRT	Signifikanz (MS-Gruppe vs. OKN-Gruppe)	Signifikanz (Gruppe ohne Läsionen vs. Gruppe mit Läsionen)
<i>BPF</i>	1.MRT	0,58	0,38
	2.MRT	1,00	0,69
	3.MRT	0,57	0,65
<i>WMF</i>	1.MRT	0,72	0,10
	2.MRT	0,07	0,05
	3.MRT	0,52	0,04
<i>GMF</i>	1.MRT	0,38	0,02
	2.MRT	0,12	0,18
	3.MRT	0,76	0,20

8.2.1.3 Varianzanalyse (Greenhouse-Geisser)

Die Tabelle 22 zeigt die in der Varianzanalyse mit Messwiederholung, adjustiert nach Greenhouse-Geisser, ermittelten Signifikanzen zur Prüfung auf Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen bezüglich der Entwicklung von BPF, WMF und GMF im zeitlichen Verlauf.

Tabelle 22: Varianzanalyse mit Messwiederholung (adjustiert nach Greenhouse-Geisser)

Fraktion des Hirngewebes	Effekt der Zeit: Signifikanz (MS-Gruppe vs. OKN-Gruppe)	Effekt von Zeit und Gruppe: Signifikanz (MS-Gruppe vs. OKN-Gruppe)	Effekt der Zeit: Signifikanz (Gruppe ohne Läsionen vs. Gruppe mit Läsionen)	Effekt von Zeit und Gruppe: Signifikanz (Gruppe ohne Läsionen vs. Gruppe mit Läsionen)
<i>BPF</i>	0,15	0,55	0,79	0,53
<i>WMF</i>	0,21	0,16	0,52	0,72
<i>GMF</i>	0,27	0,13	0,54	0,44

8.2.1.4 Spearman-Korrelation (Volumetrie)

Die Tabelle 23 zeigt die mittels der Spearman-Korrelation ermittelten Korrelationskoeffizienten und die dazugehörigen Signifikanzwerte für die Korrelation von Hirnatrophie (BPF) mit der jeweiligen Läsionszahl nach 12 Monaten (3. MRT).

Tabelle 23: Spearman-Korrelation der Hirnatrophierate im 12-Monats-Zeitraum mit der Läsionszahl nach 12 Monaten

Fraktion des Hirngewebes

BPF	Korrelationskoeffizient	-0,04
	Signifikanz	0,85
WMF	Korrelationskoeffizient	-0,05
	Signifikanz	0,84
GMF	Korrelationskoeffizient	-0,02
	Signifikanz	0,92

8.2.2 Neuropsychologie

8.2.2.1 Mann-Whitney-U-Test (Neuropsychologie)

Die Tabelle 24 zeigt die im nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test ermittelten Signifikanzen zur Prüfung auf Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen bezüglich der Leistung in den neuropsychologischen Tests.

Tabelle 24: Mann-Whitney-U-Test, Neuropsychologie

Neuropsychologischer Test	Signifikanz (MS-Gruppe vs. OKN-Gruppe)	Signifikanz (Gruppe ohne Läsionen vs. Gruppe mit Läsionen)
<i>VLMT-ges = VLMT: Gesamtlernleistung</i>	0,87	0,54
<i>VLMT-ver = VLMT: Lernleistung nach Verzögerung</i>	0,87	0,73
<i>VLMT-lz = VLMT: Lernleistung bei Abruf aus Langzeitgedächtnis</i>	0,96	0,63
<i>VLMT-wie = VLMT: Wiedererkennungslernleistung</i>	0,78	0,45
<i>TAP-ton = tonische Aufmerksamkeit</i>	0,34	0,95
<i>TAP-phas = phasische Aufmerksamkeit</i>	0,84	0,23
<i>TAP-geteilt = TAP: geteilte Aufmerksamkeit</i>	0,96	0,54
<i>TAP-reak = TAP: Reaktionswechselzeit</i>	0,87	0,84
<i>PASAT</i>	0,23	0,23
<i>SDMT</i>	0,46	0,54
<i>MFIS = MFIS: Gesamtwert</i>	0,87	0,84
<i>MFIS-phys = MFIS: Physische Subskala</i>	0,96	0,95
<i>MFIS-kog = MFIS: Kognitive Subskala</i>	0,96	0,95
<i>MFIS-psych = Psychosoziale Subskala</i>	0,15	0,30
<i>RWT</i>	0,69	0,84
<i>WST</i>	0,46	0,18
<i>ADS</i>	0,96	0,84

8.2.2.2 Spearman-Korrelation (Neuropsychologie)

Die Tabelle 25 zeigt die mittels der Spearman-Korrelation ermittelten Korrelationskoeffizienten und die dazugehörigen Signifikanzwerte für die Korrelation von Hirnatrophie (BPF) mit den Leistungen in den einzelnen neuropsychologischen Tests.

Tabelle 25: Spearman-Korrelation der Hirnatrophierate im 12-Monats-Zeitraum mit den Ergebnissen der Neuropsychologischen Testung

Neuropsychologische Tests

VLMTges	Korrelationskoeffizient	-0,01
	Signifikanz	0,98
VLMTver	Korrelationskoeffizient	-0,47
	Signifikanz	0,08
VLMTlz	Korrelationskoeffizient	-0,26
	Signifikanz	0,36
VLMTwie	Korrelationskoeffizient	0,01
	Signifikanz	0,96
TAPton	Korrelationskoeffizient	0,42
	Signifikanz	0,16
TAPphas	Korrelationskoeffizient	-0,47
	Signifikanz	0,10
TAPgeteilt	Korrelationskoeffizient	-0,10
	Signifikanz	0,73
TAPreak	Korrelationskoeffizient	0,30
	Signifikanz	0,27
SDMT	Korrelationskoeffizient	0,13
	Signifikanz	0,64
MFIS	Korrelationskoeffizient	0,33
	Signifikanz	0,23
MFISphys	Korrelationskoeffizient	0,26
	Signifikanz	0,35
MFISpsych	Korrelationskoeffizient	0,39
	Signifikanz	0,15
MFISkog	Korrelationskoeffizient	0,33
	Signifikanz	0,24
RWTz	Korrelationskoeffizient	-0,22
	Signifikanz	0,42
WST	Korrelationskoeffizient	-0,23
	Signifikanz	0,42
ADS	Korrelationskoeffizient	0,38
	Signifikanz	0,16
PASATsd	Korrelationskoeffizient	0,27
	Signifikanz	0,33
PASAT	Korrelationskoeffizient	-0,09
	Signifikanz	0,74

9. Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge

ADS = Allgemeine Depressionsskala

BPF = brain parenchymal fraction

CIS = clinically isolated syndrome

GMF = grey matter fraction

MEP = magnetisch evozierte Potentiale

MFIS = Modifizierte Fatigue Impact Scale

MFIS-kog = Modifizierte Fatigue Impact Scale/ kognitive Subskala

MFIS-phys = Modifizierte Fatigue Impact Scale/ physische Subskala

MFIS-psych = Modifizierte Fatigue Impact Scale/ psychosoziale Subskala

MRT = Magnetresonanztomographie/Magnetresonanztomogramm

MS = Multiple Sklerose

NAWM = normal appearing white matter

OKN = Optikusneuritis

PASAT = Paced Auditory Serial Addition Test

RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest

SDMT = Symbol Digit Modalities Test

TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

TAP-geteilt = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung/ geteilte
Aufmerksamkeit

TAP-phas = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung/ physische
Aufmerksamkeit

TAP-reak = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung/ Reaktionswechselzeit

TAP-ton = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung/ tonische Aufmerksamkeit

VEP = visuell evozierte Potentiale

VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

VLMT-ges = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest/Gesamtlernleistung

VLMT-ver = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest/Lernleistung nach
Verzögerung

VLMT-lz = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest/Lernleistung bei Abruf aus
Langzeitgedächtnis

VLMT-wie = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest/Wiedererkennungslernleistung

WMF = white matter fraction

WST = Wortschatztest

ZNS = Zentrales Nervensystem

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bedanken bei:

PD Dr. med. Christoph Heesen für das Thema, die stets konstruktive Kritik und die gute Betreuung während der gesamten Zeit der Ausarbeitung der Dissertation.

Dr. med. Christian Saager für die geduldige und ausgesprochen freundliche Einarbeitung in alles, was mit dem Bereich Neuroradiologie und Datenverarbeitung zu tun hat, sowie für die unkomplizierte Unterstützung, wenn sich etwas schwierig und langwierig gestaltete.

Christine Reich für die schnelle Einarbeitung in die Grundlagen der statistischen Auswertung.

meinen Eltern und insbesondere meiner Großmutter für die Unterstützung meines Studiums und das stets hohe Interesse an meinem Werdegang. Es ist sehr schade, dass „Oma Hella“ den Abschluß dieser Arbeit nicht mehr erleben konnte. Es bleibt mir die Erinnerung an sie, die mir weiterhin Motivation und Zuversicht gibt.

11. Lebenslauf

Ann-Christine Hennig
Hamburg

Geburtstag	29. April 1981
Geburtsort	Hamburg
Familienstand	ledig
Religionszugehörigkeit	römisch-katholisch
Staatsangehörigkeit	deutsch
Schulbesuch: 1987 – 1991	Grundschule Mendelstraße in Hamburg-Lohbrügge
1991 – 2000	Gymnasium Sophie-Barat in Hamburg-Harvestehude,
Juni 2000	Abitur
September 2000 – September 2006	Studiengang Humanmedizin, Universität Hamburg
Herbst 2002	Physikum
Herbst 2003	I. Staatsexamen
seit August 2004	Promotion zur Erlangung eines Doctor medicinae (Fachbereich Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf)
Herbst 2005	II. Staatsexamen
Oktober 2005 – September 2006	Praktisches Jahr
Oktober 2006	III. Staatsexamen und Approbation
seit 01. Februar 2007	Assistenzärztin im Fachbereich Neurologie/Epileptologie (Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf, Hamburg)

12. Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht an einen Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ann-Christine Hennig