UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose

Prof. Dr. M. Friese

Diagnostische und prognostische Faktoren für die Entwicklung einer Multiplen Sklerose bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Vorgelegt von:

Barbara Kaulen
aus Köln

Hamburg 2014

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.04.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. Christoph Heesen

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. med. Ulrich Grzyska

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. med. Götz Thomalla

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 5
1.1 Einführung in die Thematik, Zielsetzung und Fragestellung 5
1.2 Multiple Sklerose (MS) 8
1.2.1 Epidemiologie 8
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese 8
1.2.3 Symptomatik, Verlaufsformen und Prognose 9
1.2.4 Diagnostik 11
1.2.5 Therapie 13
1.3 Wertigkeit diagnostischer und prognostischer Faktoren 13
1.3.1 Klinische Faktoren 14
1.3.2 Paraklinische Faktoren 15
1.4 Hypothesen 20
2. Material und Methoden 22
2.1 Studiendesign 22
2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien 23
2.3 Klinische Datenaquisition 24
2.4 Magnetresonanztomographie (MRT) 25
2.4.1 MRT-Protokoll 25
2.4.2 Auswertung der MRT-Aufnahmen 25
2.5 Liquor- und Serumanalyse 26
2.5.1 Oligoklonale Banden (OCB) 26
2.5.2 Masern-Röteln-Zoster-Reaktion 26
2.6 Statistische Auswertung 27
3. Ergebnisse 29
3.1 Patientenkollektiv 29
3.2 MRT 33

3.2.1 Vergleich der McDonald-Kriterien 2005 und 2010 33
3.2.2 Einfluss der McDonald-Kriterien 2010 auf die Entwicklung einer CDMS ... 37
3.3 Zusätzliche Faktoren mit Einfluss auf die Entwicklung einer CDMS 38
3.3.1 OCB und MRZ-Reaktion 38
3.3.2 Demographische und klinische Faktoren 40
3.4 Prognostische Faktoren für den körperlichen Beeinträchtigungsgrad nach 24 Monaten 42
3.5 Überlebenszeitanalyse 44
4. Diskussion 47
5. Zusammenfassung 56
6. Abkürzungsverzeichnis 58
7. Abbildungsverzeichnis 59
8. Literaturverzeichnis. 61
9. Anhang 73
10. Danksagung 94
11. Lebenslauf 95
12. Eidesstattliche Erklärung 97

1. Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik, Zielsetzung und Fragestellung

Die Multiple Sklerose (MS) zeichnet sich durch ein vielfältiges klinisches Bild und individuelle Krankheitsverläufe aus. Verschiedene neurologische Ausfallerscheinungen können Ausdruck der zugrunde liegenden demyelinisierenden Prozesse im Zentralnervensystem (ZNS) sein. Die MS manifestiert sich meist als sogenanntes klinisches isoliertes Syndrom (CIS), das typischerweise in Form einer Optikusneuritis (ON), eines Hirnstammsyndroms oder eines Rückenmarksyndroms auftritt (Miller et al. 2005, Miller et al. 2012). Prospektiv betrachtet entwickeln über mindestens 5 Jahre dagegen lediglich 42-63% der Patienten mit CIS einen zweiten Schub und somit eine klinisch definitive Multiple Sklerose (CDMS) (Fisniku et al. 2008, Tintoré et al. 2006). Die Prognose dieser Patienten mit CDMS variiert in entsprechenden Langzeitstudien, weist aber neben Verläufen mit hohem körperlichen Beeinträchtigungsgrad auch milde Verläufe auf, die die Existenz einer sogenannten „benignen“ MS vermuten lassen (Degenhardt et al. 2009, Ramsaransing u. De Keyser 2006). Andere Patienten mit CIS entwickeln im frühen Verlauf mehrere Episoden gleicher Symptomatik, die dadurch per definitionem (noch) nicht die Kriterien einer CDMS erfüllen. Studien über den klinischen Langzeitverlauf und die mögliche spätere Entwicklung einer CDMS dieser Patienten mit rezidivierenden Symptomen gibt es derzeit nicht. Insgesamt stellt das frühzeitige Stellen einer Prognose bei Patienten mit CIS sowohl in Bezug auf die Konversion in eine CDMS als auch in Bezug auf die Schwere des Erkrankungsverlaufs eine Herausforderung dar. Insbesondere das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer frühzeitigen immunmodulierenden Therapie muss hier individuell abgewogen werden, da deren Wirksamkeit nicht unumstritten ist (Vermersch et al. 2011).

Viele klinische Faktoren und diagnostische Tests wurden in der Vergangenheit auf ihre prognostische Aussage bei Patienten mit CIS untersucht. Auf der Basis der Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden Diagnosekriterien für die MS entwickelt. Diese ermöglichen die Diagnose MS noch vor einem stattgehabten zweiten Schub. Die jüngste Entwicklung stellt die Revision 2010 der McDonald-

Kriterien dar, die erstmalig 2001 formuliert wurden. Basis der Kriterien bildet die Magnetresonanztomographie (MRT), der in der Diagnostik eine zunehmende Bedeutung zugesprochen wird. Andere diagnostische Parameter wie das Vorliegen von oligoklonalen Banden (OCB) im Liquor verloren in den neuesten Kriterien ihren Stellenwert. Durch eine Änderung der MRT-Kriterien sowohl für den Nachweis der Dissemination in der Zeit (DIT) als auch der Dissemination im Raum (DIS) können Patienten unter anderem früher diagnostiziert werden (Polman et al. 2011). Erste vergleichende Studien der MRT-Kriterien der McDonald-Kriterien 2010 mit denen von 2005 postulieren eine höhere Sensitivität der jüngst überarbeiteten Version bei nahezu gleichbleibender (Gómez-Moreno et al. 2012) bzw. etwas niedrigerer Spezifität (Swanton et al. 2007). Weitere Evaluierungen der neuesten McDonald-Kriterien sind abzuwarten. Insbesondere das Risiko der „Überdiagnose“ bei Vereinfachung der Kriterien bleibt zu untersuchen (Poser 2005) genauso wie die möglichen therapeutischen Konsequenzen, die allein aus einer MRT-basierten, sehr frühen Diagnosestellung resultieren.

Generell bleibt die Effizienz diagnostischer Tests bei MS in Bezug auf das individuelle Patientenwohl ungewiss. Ob diese Tests und die daraus gezogenen therapeutischen Konsequenzen letztendlich dazu beisteuern, relevante Endpunkte, wie Mortalität, Schubschwere und -frequenz, Lebensqualität etc., zu verbessern, wurde bisher nicht ausreichend untersucht. Idealerweise sollte die Etablierung neuer diagnostischer Tests zu einer Verbesserung aller dieser Endpunkte führen (Gluud u. Gluud 2005, Schünemann et al. 2008). Dieser Aspekt stellt die Bedeutung einzelner diagnostischer Tests ohne die Berücksichtigung des Nutzens für den Patienten jenseits der alleinigen Diagnose in Frage. Häufig wird dies im klinischen Alltag vernachlässigt, insbesondere da die heutigen diagnostischen Test wenig invasiv sowie schnell verfügbar sind und somit zum Untersuchungsstandard erklärt wurden.

Die meisten Studien, die sich in der Vergangenheit mit der Validierung von MS-Diagnosekriterien beschäftigten, rekrutierten retrospektiv ein Patientenkollektiv mit typischem CIS (Miller et. al 2012), ohne dessen klinische Symptome immer eindeutig zu definieren. Ob z.B. neben manifesten neurologischen Ausfallerscheinungen im Sinne einer ON, eines Hirnstammsyndroms oder eines Rückenmarkssyndroms auch nicht objektivierbare Nervenreizsymptome in die

Einschlusskriterien einbezogen wurden, bleibt offen. Erfahrungsgemäß geben im klinischen Alltag aber auch diese Symptome manchmal Anlass zur Annahme einer möglichen MS und führen zu diagnostischen Tests. Des Weiteren wurden in vielen Arbeiten Patienten mit anderen Diagnosen nachträglich aus der untersuchten Kohorte ausgeschlossen. Diese Selektionsprozesse erschweren nicht nur den Vergleich der Ergebnisse einzelner Studien, sondern führen zu statistisch relevanten Unterschieden in der Sensitivität und Spezifität der untersuchten Diagnosekriterien, wie O´Connor et al. (1996) zeigten. Die Auswahl des Patientenkollektivs trägt somit wesentlich zur Güte der Studienergebnisse bei. Im besten Falle repräsentiert das Spektrum der untersuchten Kohorte genau die Patienten, auf die die diagnostischen Tests in der Praxis angewandt werden sollen (Whiting et al. 2003).

Die vorliegende Arbeit untersucht die neuesten McDonald-Kriterien und weitere klinische und paraklinische Faktoren auf ihren diagnostischen Nutzen bei Patienten mit CIS. Dabei wurde versucht, ein möglichst nicht selektiertes Patientenkollektiv zu rekrutieren, d.h. auch Patienten mit reinen Nervenreizsymptomen einzubeziehen, sofern sie an der MS-Tagesklinik des Universitätskrankenhaus Eppendorf (UKE) vorstellig wurden. Im Fokus steht der Vergleich der MRT-Kriterien der McDonald-Kriterien 2005 und 2010 in Bezug auf ihre Sensitivität und Spezifität für die Entwicklung einer CDMS. Patienten mit rezidivierenden Symptomen wurden sowohl in das Gesamtkollektiv eingeschlossen als auch erstmalig als gesonderte Gruppe analysiert. Des Weiteren werden prognostische Faktoren wie oligoklonale Banden (OCB) und die Masern-Röteln-Zoster-Reaktion (MRZ-Reaktion) untersucht, die zwar keinen Einzug in die McDonald-Kriterien 2010 fanden, deren zusätzliche Aussagekraft aber in Kombination mit den MRT-Befunden weiterhin diskutiert wird (Tumani et al. 2011). Außerdem soll in dieser Arbeit der Frage nachgegangen werden, in wie weit diese diagnostischen Tests, demographische Faktoren (Alter, Geschlecht) und die klinische Symptomatik des Patienten als Prädiktoren für die körperliche Beeinträchtigung nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 2 Jahren gelten.

1.2 Multiple Sklerose (MS)

1.2.1 Epidemiologie

Weltweit sind derzeit 2 bis 2,5 Millionen Menschen an MS erkrankt. Damit ist die MS als die häufigste entzündliche Erkrankung des ZNS anzusehen, die in ihrer Prävalenz in den einzelnen geographischen Regionen zwischen <5 Fällen pro 100 000 Einwohnern in tropischen Regionen oder Asien und >100-200 Fällen pro 100 000 Einwohnern in Nordeuropa, den USA, Kanada, Neuseeland oder Teilen Australiens variiert (Milo u. Kahana 2010). Diese inhomogene regionale Verbreitung der Erkrankung mit einem generell zu beobachtenden geographischen Nord-Süd-Gefälle lässt Umweltfaktoren vermuten, die eine Rolle bei der Entstehung der Erkrankung spielen.

Die demographische Geschlechterverteilung unter Frauen und Männern liegt bei etwa 2:1 mit tendenziell wachsendem Frauenanteil (Sellner et al. 2011). Typischerweise manifestiert sich die MS erstmals zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr, was eine Erkrankung im Kindes- oder hohem Alter nicht ausschließt.

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache der MS ist nach wie vor ungeklärt. Die verbreitete Theorie zur Entstehung der MS geht von einem T-Zellvermittelten autoimmunen Prozess aus, der durch die Interaktion von Genen und verschiedenen Umweltfaktoren ausgelöst wird (Milo u. Kahana 2010). Zu den Umweltfaktoren, die am häufigsten mit der Entstehung der MS assoziiert sind, gehören Infektionen im Kindesalter insbesondere durch das Epstein-Barr-Virus sowie die Versorgung mit Vitamin D (Compston u. Coles 2008, Cantorna 2006). Pathogenetisch ist die MS charakterisiert durch multiple entzündliche Entmarkungsherde im gesamten ZNS, die räumlich und zeitlich disseminiert auftreten. Diese Herde werden dominiert von perivaskulären Lymphozyteninfiltraten und verursachen sogenannte Plaques, die sich mit Prädilektion um die Seitenventrikel, Corpus Callosum und Sehnerven sowie in der subkortikalen weißen Substanz, dem Hirnstamm oder dem Rückenmark verteilen (Compston u. Coles 2008). Diese entzündlichen Prozesse sind insbesondere assoziiert mit dem schubförmigen Verlauf der MS, während eine zunehmende Nervendegeneration und eine zunehmende Beteiligung der

kortikalen grauen Substanz die progressive Verlaufsform zu prägen scheinen (Reynolds et al. 2011).

1.2.3 Symptomatik, Verlaufsformen und Prognose

Die unterschiedlichen Verlaufsformen der MS lassen sich nach einer Klassifizierung nach Lublin und Reingold (1996) in einen schubförmigen Verlauf (RRMS), einen sekundär progressiven Verlauf (SPMS) nach schubförmigem Beginn und eine primär progressiv verlaufende MS (PPMS) einteilen. Mit einer Häufigkeit von 80-90% überwiegt zu Krankheitsbeginn die RRMS. Sie ist charakterisiert durch akute Episoden neurologischer Ausfallerscheinungen gefolgt von Intervallen, in denen sich die Beschwerden vollständig oder unter Verbleib von Residuen zurückbilden (Compston u. Coles 2008, Miller et al. 2005). Eine initial schubförmig verlaufende MS kann im Langzeitverlauf in eine SPMS fortschreiten. Kennzeichnend dafür ist der Übergang in eine kontinuierliche Verschlechterung der Symptome, der zum Teil noch zusätzlich Schübe aufgelagert sein können. Die Rate für die Konversion einer RRMS in eine SPMS kann bis zu 90% nach durchschnittlich 20-25 Jahren Krankheitsverlauf betragen (Trojano et al. 2003).

RRMS und SPMS sind gekennzeichnet durch dieselbe initiale Symptomatik, die sich als akut oder subakut auftretende Episoden neurologischer Ausfallerscheinungen äußert. Diese sogenannten Schübe sind Ausdruck der im ZNS stattfindenden entzündlichen und demyelinisierenden Prozesse (S. Ätiologie und Pathologie). Die MS-typischen Symptome lassen sich den Syndromen ON, Hirnstammsyndrom oder Rückenmarksyndrom zuordnen, auch wenn generell viele weitere Symptome auftreten können, die nicht eindeutig klassifizierbar sind (Miller et al. 2012). Patienten mit einer ON können über einen Bulbusbewegungsschmerz, einen Visusverlust und/oder eine Beeinträchtigung der Farbwahrnehmung klagen. Bei Hirnstammsyndromen werden Symptome wie Schwindel und Doppelbilder angegeben. Rückenmarksyndrome beginnen typischerweise mit einer partiellen Myelitis und asymmetrischen Ausfallerscheinungen, bei denen sensorische Symptome führend sind (Pelayo et al 2007). Trotz des gehäuften Auftretens der geschilderten Symptome bei MS ist keines der Symptome als pathognomonisch anzusehen.

Bei etwa 10-20% der Patienten verläuft die MS von Krankheitsbeginn an chronisch progredient (PPMS). Dabei geht die Erkrankung mit einer ständigen Verschlechterung einher, die zeitweise als Plateau stagnieren oder mit kurzen Episoden geringfügiger Besserung einhergehen darf. Die progressiven Formen der MS manifestieren sich häufig mit spinaler Symptomatik, aber auch sämtliche andere MS-typische Pathologien sind zu beobachten (Compston u. Coles 2008).

Auch eine sogenannte benigne Verlaufsform wird diskutiert, deren genaue Definition und tatsächliche Häufigkeit in der Gruppe der MS-Erkrankten umstritten ist. Im Allgemeinen wird unter dieser Begrifflichkeit eine milde, sich über Jahrzehnte ohne schwere Behinderung abspielende Verlaufsform verstanden. Seit der Einführung des EDSS-Score (Kurtzke 1983) galt ein Schwellenwert ≤3 10 bzw. 15 Jahre nach Krankheitsbeginn lange Zeit als weitverbreitete Definition der benignen MS, nach der die Häufigkeit unter den MS-Erkrankten zwischen 6-64% schwankte, abhängig von jeweiliger Definition und Studiendesign (Ramsaransing u. De Keyser 2006). Eine jüngere Studie wies auf die hohe Rate von Patienten mit einer Beteiligung kognitiver Funktionen, Fatigue und Depressionen hin, die aufgrund ihrer milden körperlichen Beeinträchtigung die Definition einer benignen MS erfüllten (Amato et al. 2006). Trotz der wachsenden Forderung nach einer neuen einheitlichen Definition der benignen MS mit Berücksichtigung möglicher kognitiver Defizite (Rovaris et al. 2009, Amato u. Portaccio 2012) gibt es bis heute keinen einheitlichen Konsens.

Zur allgemeinen Vorhersage des Krankheitsverlaufs der MS wurden verschiedene Faktoren auf ihren prognostischen Wert untersucht. Als klinische Faktoren, die mit einer negativen Prognose einhergehen, gelten progressive Krankheitsverläufe und solche mit frühem Erreichen hoher Beeinträchtigungsgrade (Degenhardt et al. 2009). Für einen tendenziell schlechteren Krankheitsverlauf sprechen bei der RRMS und SPMS zusätzlich eine hohe initiale Schubrate in den ersten 2-5 Jahren sowie ein kurzes Intervall zwischen erstem und zweitem Schub. Dennoch können anhand dieser Faktoren nur vage Aussagen über die Langzeitentwicklung körperlicher Beeinträchtigung getroffen werden (Degenhardt et al. 2009). Auch demographischen Faktoren wurden auf ihre prognostische Relevanz untersucht. Männliches Geschlecht und ein hohes Alter bei Erkrankungsbeginn werden von einigen Publikationen mit der schnelleren Progression körperlicher

Beeinträchtigung in Verbindung gebracht (Scalfari et al. 2011, Confavreux et al. 2003). Dennoch bleibt auch hierzu die Studienlage kontrovers (Degenhardt et al. 2009).

1.2.4 Diagnostik

Die unterschiedlichen Verlaufsformen sowie die Heterogenität der Symptome machen die Diagnose einer MS nicht immer einfach. Verschiedene Diagnosekriterien sind daher in der Vergangenheit formuliert worden. Alle haben den Ausschluss anderer Differentialdiagnosen als Grundvoraussetzung für die Anwendung gemein. Neben der klinischen Symptomatik beziehen sie Magnetresonanztomographie (MRT), Liquoruntersuchung und Evozierte Potentiale (EVOP) in die Diagnostik ein (s. Kapitel „Wertigkeit diagnostischer und prognostischer Faktoren“). Im Folgenden soll lediglich auf die Diagnosekriterien eingegangen werden, die heute noch klinische Relevanz besitzen und die für die vorliegende Arbeit entscheidend sind.

Poser-Kriterien

Poser et al. (1983) veröffentlichten 1983 Kriterien für die Diagnose der MS, die zur Vereinheitlichung der Terminologie führen sollten. Diese Kriterien schlossen erstmals evozierte Potentiale (EVOP) und die Verwendung der Magnetresonanztomographie (MRT) in die Diagnosestellung mit ein, ohne jedoch eine klare Leitlinie für die Bewertung der bildgebenden Verfahren auszusprechen. Der Nachweis eines positiven Liquorbefundes war bei oligoklonalen IgG-Banden (OCB) oder gesteigerter Immunglobulin-G-Synthese gegeben und konnte zu der Diagnose einer „laborunterstützten sicheren Multiplen Sklerose“ führen. Kriterien für die Diagnose der PPMS wurden nicht aufgestellt (Poser u. Brinar 2004).

Die Poser-Kriterien sind von Relevanz, da sie den Begriff der „klinisch definitiven Multiplen Sklerose“ (CDMS) prägten, deren Nachweis zwei stattgehabte Schübe voraussetzt. Diese klinische Diagnosesicherung gilt heute noch als Goldstandard.

McDonald-Kriterien

McDonald et al. (2001) publizierten 2001 neue Diagnosekriterien, die als entscheidende Neuerung die MRT als bildgebendes Verfahren implementierten und klare Empfehlungen für die Bewertung aussprachen. MRT und andere paraklinische Untersuchungen mussten gemeinsam mit der Klinik die Dissemination im Raum (DIS) und der Zeit (DIT) erfüllen, um eine „sichere MS“ diagnostizieren zu können. Möglich war dies schon nach einem einzigen stattgehabten Schub bzw. CIS. Des Weiteren wurden die Kategorien „mögliche MS“ und „keine MS“ definiert. Zusätzlich boten die McDonald-Kriterien erstmals diagnostische Kriterien für die PPMS.

Die McDonald-Kriterien in ihrer ursprünglichen Fassung von 2001 sind bis heute zweimal revidiert worden. 2005 modifizierten Polman et al. (2005) die MRT-Kriterien für die DIS und DIT und vereinfachten die Diagnosestellung der PPMS. Unklarheit bestand weiterhin bei der Benennung des Patientenkollektivs, auf das die McDonald-Kriterien angewendet werden durften. Die Anwendung der Kriterien auf pädiatrische oder nicht westlich-kaukasische Patienten blieb aufgrund der mangelhaften Datenlage fraglich.

2010 wurden die McDonald-Kriterien erneut überarbeitet mit dem Ziel der schnelleren und leichteren Diagnosestellung (Polman et a. 2011). In den alten Versionen hatten die modifizierten Kriterien nach Barkhof/Tintoré die Basis für die DIS gebildet. Diese wurden ebenso wie die alten Kriterien für die DIT und die Kriterien für die PPMS durch die MRT-Empfehlungen der MAGNIMS-Gruppe ersetzt (s. Kapitel „Wertigkeit diagnostischer und prognostischer Faktoren“). Die Tabellen 1A und 2A im Anhang geben die Mc-Donald-Kriterien 2010 wieder und stellen die neuen MRT-Kriterien denen der McDonald-Kriterien 2005 gegenüber.

Darüber hinaus wird in den revidierten Kriterien von 2010 auf die Anwendung der Kriterien bei Kindern, Asiaten und Lateinamerikanern eingegangen. Für diese Gruppen wird bei typischem CIS ebenfalls die Anwendung der Kriterien als sinnvoll erachtet, sofern andere Differentialdiagnosen wie die akute disseminierende Enzephalomyelitis oder die Neuromyelitis Optica ausgeschlossen wurden (Polman et al. 2011).

1.2.5 Therapie

Da gegenwärtig keine kurative Therapie der MS möglich ist, zielt die medikamentöse Behandlung auf die möglichst vollständige Rückbildung schubassoziierter Symptome einerseits und die Verhinderung weiterer Krankheitsschübe auf der anderen Seite ab. Angriffspunkt dieser Medikamente sind die entzündlichen Reaktionen im ZNS. Im akuten Schub kann die Anwendung einer Kortikoid-Hochdosistherapie erwogen werden. Um den Verlauf der schubförmigen MS zu modifizieren, sind in Deutschland für die Therapie der milden und moderaten bzw. (hoch) aktiven Verlaufsform verschiedene immunregulierende Medikamente zugelassen. Die jüngste Entwicklung auf dem Gebiet der MS-Therapie stellt die Neuzulassung der oralen Basistherapeutika Teriflunomid und Dimethylfumerat, sowie von Alemtuzumab zur Therapie der aktiven MS dar (Gold 2012, Ergänzung 2014). Auch bei Patienten mit CIS konnte durch die frühe Anwendung von Interferonen das Risiko für einen weiteren Schub nachweislich reduziert und das Intervall zwischen den Schüben verlängert werden (Jacobs et al. 2000, Kappos et al. 2006). Allerdings ist die Bedeutung der Schubrate für den Gesamtverlauf der MS umstritten. Was den andauernden Effekt der meisten MS-Therapeutika bei langjähriger Anwendung anbelangt, bleibt die Datenlage unzureichend. Neben der medikamentösen wird der symptomatischen Behandlung der MS eine wichtige Bedeutung für die Reduktion der funktionellen Einschränkungen beigemessen.

1.3 Wertigkeit diagnostischer und prognostischer Faktoren

Im Folgenden wird der Stellenwert verschiedener klinischer Faktoren sowie diagnostischer Untersuchungen, die zum Teil Bestandteil der gängigen MS-Diagnosekriterien sind, diskutiert. Die Ausprägung dieser Faktoren und Ergebnisse dieser Untersuchungen werden als Risikofaktoren für die Konversion in eine CDMS bei Patienten mit CIS angesehen. Des Weiteren sollen dieselben Faktoren auf ihre prognostische Wertigkeit in Bezug auf die körperliche Beeinträchtigung im Langzeitverlauf beleuchtet werden.

1.3.1 Klinische Faktoren

Anfangssymptomatik

Innerhalb der weitverbreiteten Einteilung der MS-typischen Symptome in die Kategorien Hirnstammsyndrom, Myelitis und ON ist es die ON, die in der Literatur wiederholt als die initiale Symptomatik mit der besten Prognose bei Patienten mit CIS herausgestellt wird (Miller et al. 2005). Tintoré et al. (2005) zeigten, dass Patienten mit ON als erste neurologische Beschwerde ein niedrigeres Risiko für eine Konversion in eine CDMS aufweisen als Patienten mit anderer Anfangssymptomatik. Gleichzeitig lag bei Patienten mit ON häufiger ein normales zerebrales MRT als in den anderen Symptomkategorien vor. Die Tatsache, dass sich im Vergleich von CIS-Patienten mit ausschließlich abnormer zerebraler MRT ein gleiches Konversionsrisiko für die verschiedenen CIS-Symptomatiken zeigte, ließ die unabhängige voraussagende Relevanz einer ON für die Konversion in eine CDMS in Frage stellen. Andere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen der Kategorie der initialen Symptomatik bei CIS und der Konversion in eine CDMS erkennen. Stattdessen wird ein höheres Konversionsrisiko bei multifokaler, als bei monofokaler Symptomatik konstatiert (Comi et al. 2001).

Schubcharakteristik

Neuhaus et al. (2007) zeigten in einer Analyse von CIS-Patienten mit hoher T2w-Läsionslast, dass das Risiko für einen zweiten klinischen Schub stark assoziierte mit der Höhe des (niedrigsten, gemessenen) EDSS-Werts (=Nadir-EDSS) nach erster klinischer Symptomatik. Auch ein Zusammenhang zwischen der Schubcharakteristik und der körperlichen Beeinträchtigungen im Verlauf wird vermutet. Eriksson et al. (2003) zeigten in einer Langzeitstudie über 25 Jahre mit 220 CIS-Patienten, dass die Patienten, deren Beeinträchtigungen nach der initialen Symptomatik komplett remittierten, ein niedrigeres Risiko für das Erreichen hoher Beeinträchtigungsgrade im Verlauf aufwiesen als Patienten mit inkompletter Remission.

1.3.2 Paraklinische Faktoren

Magnetresonanztomographie

In einigen wenigen Langzeitstudien konnte belegt werden, dass 56-82% der untersuchten CIS-Patienten mit einem auffälligen ersten zerebralen MRT-Befund im Verlauf eine CDMS entwickelten, während Patienten mit einer unauffälligen MRT bei Symptombeginn nur in 20% der Fälle in eine CDMS übergingen (Fisniku et al. 2008, Beck et al. 2003). 50-70% der Patienten mit CIS wiesen initial klinisch stumme T2w-Läsionen in der MRT auf (Montalban et al. 2010). Diese Erkenntnisse lassen den frühen prognostischen und hohen Stellenwert von MRT-Untersuchungen bei Patienten mit CIS vermuten. Dies findet nicht zuletzt Ausdruck in den McDonald-Kriterien, die seit 2005 bei Patienten mit CIS schon auf Basis einer einzigen zerebralen MRT die Diagnose einer MS erlauben.

Viele MRT-Kriterien mit möglicher diagnostischer Relevanz bei Patienten mit CIS sind in der Vergangenheit diskutiert worden. Paty et al. (1988) schlugen den Nachweis von 4 T2w-Läsionen in der MRT als einen MS-typischen Marker vor bzw. den Befund von 3 Läsionen, von denen mindestens eine periventrikulär gelegen ist. Diese Kriterien zeichneten sich durch eine hohe Sensitivität, jedoch niedrige Spezifität für die Entwicklung einer CDMS aus. Fazekas et al. (1988) wendeten auf eine Gruppe von MS-Patienten als mögliche Kriterien den Nachweis von mindestens 3 Läsionen mit mindestens 2 der folgenden Charakteristika an: eine infratentorielle und/oder periventrikuläre Lokalisation und/oder eine Größe von mehr als 6mm. Die Spezifität und Sensitivität dieser Kriterien erwiesen sich angewandt auf das untersuchte Kollektiv als sehr hoch, hatten jedoch einen schlechten prognostischen Wert für die Konversion in eine CDMS bei der retrospektiven Anwendung auf CIS-Patienten. 1997 entwickelten Barkhof et al. (1997) ein kumulatives Chancenmodell mit vier MRT-Parametern für die Entwicklung einer manifesten MS: mindestens eine Kontrastmittel-anreichernde Läsion, mindestens eine juxtakortikale, mindestens eine infratentorielle und mindestens 3 periventrikuläre T2w-Läsionen. Diese Kriterien wurden durch die Arbeitsgruppe von Tintoré et al. (2000) modifiziert. Das Kriterium einer Kontrastmittel-anreichernden Läsion konnte durch den Nachweis von mindestens 9 T2w-Läsionen ersetzt werden. Des Weiteren wurde die Erfüllung von

mindestens drei der vier Kriterien nach Barkhof et al. (1997) für diagnostisch relevant erklärt. Die Barkhof/Tintoré-Kriterien bildeten die Grundlage für den neuroradiologischen Nachweis der Dissemination im Raum (DIS) in den 2001 veröffentlichten McDonald-Kriterien zur Diagnose einer MS mit dem Zusatz, dass eine spinale T2w-Läsion zu der Summe der zerebralen T2w-Läsionen mitgezählt werden konnte. Neben der DIS musste zur Diagnosesicherung die Dissemination in der Zeit (DIT) nachgewiesen werden. Die Evidenz für die DIT auf Basis von MRT-Bildern war gegeben, wenn entweder eine neue kontrastmittel-aufnehmende Läsion an anderer Stelle als die initiale Klinik oder eine neue T2w-Läsion in einer weiteren Aufnahme nachgewiesen werden konnte, wobei die erste MRT mindestens 3 Monate nach Symptombeginn angefertigt worden sein musste (McDonald et al. 2001). Diese MRT-Kriterien zeigten eine hohe Spezifität bei Patienten mit CIS bei limitierter Sensitivität (Dalton et al. 2002, Tintoré et al. 2003). Mit der Überarbeitung der McDonald-Kriterien 2005 wurde zur Erfüllung der DIS spinalen Läsionen dieselbe Bedeutung wie infratentoriellen Läsionen beigemessen. Außerdem wurde das Kriterium der DIT verändert, so dass zur Erfüllung dieses Kriteriums mindestens eine neue T2w-Läsion in einer Folge-MRT gegeben sein musste, wobei der Zeitabstand zwischen Symptombeginn und erster MRT nur noch 30 Tage betragen musste. Weiterhin konnte eine DIT auch dann nachgewiesen werden, wenn eine neue kontrastmittel-anreichernden Läsion in einer weiteren MRT zu sehen war, wobei die erste MRT mindestens 3 Monate nach Symptombeginn angefertigt worden sein musste. Vergleichende Studien belegten eine bessere Sensitivität (60% vs. 47%) bei bleibend hoher Spezifität (88% vs. 91%) für die DIS- und DIT-Definitionen nach McDonald 2005 gegenüber 2001 (Swanton et al. 2007).

2007 erarbeitete das „European Multicenter Collaborative Research Network on MRI in MS (MAGNIMS)“ neue MRT-Kriterien für die Diagnose einer MS nach stattgehabtem typischen CIS. DIS sollte nach einem Vorschlag von Swanton et al. (2007) auf dem Nachweis von mindestens einer T2w-Läsion in mindestens zwei der vier MS-typischen Lokalisationen (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell oder spinal) basieren. Symptomatische Hirnstamm- oder spinale Läsionen durften dabei nicht mitgezählt werden. Gegenüber den Barkhof/Tintoré-Kriterien hatte die Arbeitsgruppe für die neuen DIS-Kriterien eine gleichbleibend hohe Spezifität

(87% vs. 88%) bei besserer Sensitivität (72% vs. 60%) nachgewiesen (Swanton et al 2007). Um das Kriterium der DIT besser im klinischen Alltag praktizierbar zu machen, schlugen Tur et al. (2008) die Diagnosesicherung durch den Nachweis neuer T2w- oder kontrastmittelaufnehmender Läsionen in einer Folge-MRT vor unabhängig vom Zeitintervall zwischen Symptombeginn und erster MRT. In einer Studie zeigten sie, dass dieses Kriterium einen genauso hohen prädiktiven Wert bei Patienten mit CIS für die Konversion in eine CDMS besitzt wie die zuvor notwendige zeitliche Differenz von 30 Tagen zwischen initialer Klink und erster MRT. Ein alternativer Nachweis für die DIT auf Basis einer einzigen MRT wurde ebenfalls erarbeitet: Gleichzeitiges Auftreten von T2w-Läsionen als auch mindestens einer asymptomatischen kontrastmittel-aufnehmenden Läsion in einer einzigen MRT belegte die DIT und das unabhängig vom Zeitpunkt der Aufnahme (Rovira et al. 2009). Die von der MAGNIMS-Gruppe vorgeschlagenen MRT-Kriterien für die DIS und DIT wurden 2010 in die revidierten McDonald-Kriterien aufgenommen (Polman et al 2011).

Ein möglicher prognostischer Zusammenhang zwischen dem initialen MRT-Befund und dem Grad der späteren Beeinträchtigung wurde von Tintoré et al. (2006) und Fisniku et al. (2008) untersucht. Dabei korrelierte der EDSS Score im Langzeitverlauf mit der Anzahl der zu Anfang in der MRT erfüllten Barkhof/Tintoré-Kriterien bzw. mit dem initialen Volumen der Läsionen sowie der frühen Volumenzunahme.

Evozierte Potentiale

Die diagnostische Relevanz von evozierten Potentialen (EVOP) bei Patienten mit CIS hat in den letzten Jahren an Bedeutung eingebüßt. 2001 und 2005 waren die visuell-evozierten Potentiale (VEP) noch in die McDonald-Kriterien zur Diagnose einer PPMS impliziert. In der revidierten Fassung von 2010 fanden sie allerdings keinen Einzug mehr in die Diagnosekriterien. Die aktuelle Datenlage rechtfertigt EVOP bei CIS-Patienten als unabhängigen Risikofaktor für die Konversion in eine CDMS nicht (Pelayo et al. 2010, Gronseth u. Ashman 2000), was in der vorliegenden Arbeit nicht weiter untersucht werden soll.

Parameter im Liquor

Oligoklonale Banden (OCB)

Bei mehr als 95% der Patienten mit MS können intrathekal synthetisierte Immunglobuline G (IgG) im Liquor in Form von sogenannten oligoklonalen Banden (OCB) nachgewiesen werden (Link u. Huang 2006). Der Nachweis erfolgt via isoelektrischer Fokussierung. Ein positives Testergebnis liegt dann vor, wenn mindestens zwei OCB nachgewiesen werden, ohne dass dieselben Banden im Serum aufzufinden sind. Aufgrund der hohen Sensitivität ist die Analyse auf OCB in der Diagnostik der Erkrankung bedeutsam und fand Einzug in die Diagnosekriterien.

Bei Patienten mit CIS können im Liquor OCB in 60-70% der Fälle nachgewiesen werden (Masjuan et al. 2006, Miller et al. 2005, Tintoré et al. 2008). Bei negativem Untersuchungsergebnis ist nicht auszuschließen, dass OCB in einer späteren zweiten Liquor-Punktion nach 0,5-1 Jahr bzw. dann, wenn neue neurologische Symptome auftreten, erscheinen (Link u. Huang 2006).

Die Bedeutung positiver OCB für die Vorhersage einer Konversion in eine CDMS bei Patienten mit CIS wurde in einigen Studien untersucht. Masjuan et al. (2006) ermittelten in einer konsekutiven Studie über eine Verlaufsbeobachtung von 6 Jahren mit 52 CIS-Patienten eine Sensitivität von 91,4% und eine Spezifität von 91,1%. Tintoré et al. (2008) demonstrierten in einer prospektiven Studie über eine mittlere Verlaufszeit von 50 Monaten mit 415 CIS-Patienten, dass positive OCB das Risiko für eine zweiten Schub verdoppeln, unabhängig vom zerebralen MRT-Befund. Einen prognostischen Zusammenhang zwischen positiven OCB und dem körperlichen Beeinträchtigungsgrad konnte jedoch nicht gezeigt werden. Ergebnisse einer jüngeren Studie durch Rojas et al. (2010) sprechen von einem fünffach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CDMS bei Patienten mit CIS und positiven OCB im Liquor. Die Studie erfolgte prospektiv, schloss allerdings nur 40 Patienten mit CIS ein, die über eine mittlere Zeit von 60 Monaten verlaufsbeobachtet wurden.

Masern-Röteln-Zoster-Reaktion (MRZR)

Seit ersten Untersuchungen durch Felgenhauer et al. (1985) konnten in den darauffolgenden Jahren bei 84-94% der MS-Patienten eine intrathekale B-Zell-Antikörperproduktion gegen mindestens eines der sogenannten neurotropen Viren Masern, Röteln und/oder das Varizella Zoster Virus (VZV) nachgewiesen werden (Felgenhauer u. Reiber 1992, Reiber et al. 1998a, Jarius et al. 2008). Dies führte zur Einführung des Begriffs der „Masern-Röteln-Zoster-Reaktion“ (MRZR) (Reiber u. Lange 1991, Felgenhauer u. Reiber 1992). Die zugrunde liegende Pathogenese ist trotz vieler formulierter Theorien bis heute unbekannt (Reiber et al. 2009). Eine persistierende virale Infektion wird jedoch für unwahrscheinlich gehalten (Godec et al. 1992). Wahrscheinlicher dagegen ist eine polyspezifische humorale Immunreaktion von langlebigen Plasmazellen, die durch eine Impfung oder eine durchgemachte Infektion im Kindesalter mit Masern, Röteln oder VZV rekrutiert werden. Eine Persistenz dieser langlebigen Plasmazellen im ZNS konnte über viele Jahre nachgewiesen werden (Meinl et al. 2006).

Die diagnostische Wertigkeit der MRZR bei der MS zeichnet sich vor allem durch eine hohe Spezifität aus. Bei anderen differentialdiagnostisch wichtigen entzündliche Erkrankungen des ZNS, wie der Neuroborreliose, der Neuromyelitis optica, paraneoplastischen neurologischen Syndromen, der ADEM sowie viralen Enzephalitiden konnte eine positive MRZR nicht festgestellt werden (Jarius et al. 2009, Jarius et al. 2008). Einzig allein bei ZNS-Vaskulitiden wurde eine positive MRZR beschrieben (Sindic et al. 1994).

Nur wenige Arbeiten beschäftigten sich bis heute mit der Relevanz der MRZR für die Vorhersage einer Konversion in eine CDMS bei Patienten mit CIS. Zwar wurden in einigen MRZR-Studien auch Patienten im Anfangsstadium einer MS bzw. mit CIS in die Kollektive der Patienten mit MS eingeschlossen (Reiber et al. 2009, Ahlgren et al. 2011, Jarius et al. 2008) und bei diesen insgesamt eine erhöhte Frequenz von positiven MRZR gegenüber den Kontrollgruppen nachgewiesen. Keine dieser Studien führte jedoch einzelne Ergebnisse für diese Patienten mit früher MS auf. In einer kleinen Studie bei Patienten mit Optikusneuritiden konnte gezeigt werden, dass die MRZR einen spezifischeren prognostischen Wert (72%) für die Konversion in eine CDMS gegenüber der

Detektion von OCB (33%) besitzt (Tumani et al. 1998). Brettschneider et al. (2009) ermittelten in einer prospektiven Studie über zwei Jahre an 89 Patienten mit CIS eine vergleichbar hohe Spezifität der MRZR von 75% und eine Sensitivität von 47% als Parameter für die Entwicklung einer CDMS. Wurde zusätzlich noch das Kriterium einer positiven MRT des Neurocraniums (Nachweis von mind. zwei T2w-Läsionen) berücksichtigt, betrug die Sensitivität 33% und die Spezifität 90%. Im Vergleich dazu hatte der alleinige Nachweis eines positiven MRT ohne Berücksichtigung der MRZR eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 48% ergeben. Eine Verbesserung der Diagnostik insbesondere der Spezifität durch das Hinzuziehen der MRZR zu den radiologischen Kriterien ist somit möglich. Es bleibt allerdings zu bedenken, dass Brettschneider et al. nicht die neuesten MRT-Kriterien nach McDonald 2010 untersuchten. Ob sich auch eine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft durch die Kombination dieser Kriterien mit der MRZR erzielen lässt, bleibt zu untersuchen. Auch ein möglicher Zusammenhang einer positiven MRZR bei Patienten mit CIS und dem Grad der körperlichen Beeinträchtigung im Verlauf ist bisher nicht nachgewiesen worden.

1.4 Hypothesen

Folgendes wird für den klinischen Verlauf und die MS-Diagnose von Patienten mit CIS in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 2 Jahren angenommen:

1. Die tatsächliche Konversionsrate in eine CDMS ist bei Patienten mit CIS geringer als in vorausgegangenen Arbeiten beschrieben aufgrund von Spektrum- und Selektionsbias.
2. Die neuroradiologischen Kriterien der McDonald-Kriterien 2010 besitzen zwar eine höhere Sensitivität, jedoch eine niedrigere Spezifität gegenüber den McDonald-Kriterien 2005 mit der möglichen Konsequenz der „Überdiagnose“.
3. Die Kombination der MRT-Befunde mit Ergebnissen der Liquoruntersuchung (OCB, MRZR) erhöht die Spezifität, den positiven prädiktiven Wert (PPV) und den negativen prädiktiven Wert (NPV) im Vergleich zur Berücksichtigung der MRT-Kriterien allein.

4. Patienten mit rekurrierenden Symptomen erfüllen häufiger die neuroradiologischen Kriterien der McDonald-Kriterien als Patienten ohne wiederkehrende Symptomatik und ohne einen zweiten Schub.

Des Weiteren bleibt zu klären, ob demographische und klinische Daten wie das Alter bei Erkrankungsbeginn, Geschlecht, Art der Symptome etc. zusätzlichen prognostischen Wert zur Vorhersage einer CDMS besitzen. Außerdem soll untersucht werden, inwieweit die bereits diskutierten prognostischen Faktoren Aussagen über den körperlichen Beeinträchtigungsgrad nach im Mittel 2 Jahren erlauben.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Die vorliegende Studie basiert auf einer gemischt retrospektiven und prospektiven Sammlung und Erhebung von klinischen und paraklinischen Daten in einer konsekutiven Kohorte von Patienten mit CIS.

Nach Konkretisierung der Fragestellung und Aufstellung der oben genannten Hypothesen erfolgte die retrospektive Datenerhebung der Kohorte zwischen November 2006 bis Dezember 2010 an der MS-Tagesklinik des UKE. Als Datenquelle dienten Patientenakten und die klinikinterne MS-Datenbank. Die klinischen Daten und Ergebnisse der Serum- und Liquoranalysen bei initialer Vorstellung wurden zusammengetragen. Zusätzlich wurden die initiale zerebrale MRT und spinale MRT, sofern diese bei Verdacht auf symptomatische spinale Läsionen durchgeführt worden war, erneut ausgewertet.

Die Patienten wurden bis Dezember 2011 klinisch und neuroradiologisch verlaufsbeobachtet. Diejenigen, die seit August 2010 oder früher nicht mehr an der MS-Tagesklinik vorstellig geworden waren, wurden telefonisch über mögliche stattgehabte Schübe und den aktuellen Beeinträchtigungsgrad befragt bzw. in einem Patientenanschreiben mit Hilfe eines Fragebogens zur Auskunft aufgefordert. Als Verlaufszeit wird das Intervall zwischen initialer Vorstellung und dem Datum der letzten Konsultation, dem Datum der telefonischen Befragung oder dem Datum der Rücksendung des ausgefüllten Fragebogens gewertet. Ein neuer stattgehabter Schub führte zum Erreichen des definierten Endpunkts „Konversion in eine CDMS“ nach den Kriterien von Poser et al. (1983). Im Rahmen der neuroradiologischen Verlaufsbeobachtung wurden alle verfügbaren MRT-Aufnahmen auf das Auftreten neuer T2w- oder kontrastmittelanreichernden Läsionen untersucht, ohne dass die Verlaufs-MRT in einheitlichen Zeitabständen zueinander angefertigt worden waren. Als weiterer Endpunkt-Parameter der Studie wurde der erreichte EDSS-Score (Kurtzke 1983) nach maximal möglicher Beobachtungszeit definiert (EDSS-Wert bei Studienende).

Anschließend wurde die Auswertung durchgeführt.

2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

1) ein CIS hinweisend auf einen demyelinisierenden Prozess im ZNS (Definition s.u.);

2) Alter bei Symptombeginn zwischen 18 und maximal 65 Jahren;

3) erste Vorstellung und klinische Untersuchung an der MS-Tagesklinik des UKE (oder an einer anderen Einrichtung des UKE mit anschließender Überweisung des Patienten an die MS-Tagesklinik) und erste zerebrale MRT innerhalb von 4 Monaten nach Symptombeginn.

Als CIS wurden sowohl MS-typische, neurologische Ausfallerscheinungen, als auch Nervenreizsymptome ((Kribbel-)Parästhesie, Trigeminusneuralgie, Lhermitte-Phänomen) gewertet, sofern sie zur ersten Konsultation an der MS-Tagesklinik geführt hatten. Die Symptome ließen sich topographisch den folgenden Syndromen zuordnen: Optikus Neuritis (ON), Hirnstammsyndrom und Rückenmarksyndrom. Als vierte Gruppe wurde die Kategorie neurokognitives/neuropsychiatrisches Syndrom festgelegt. Des Weiteren wurde in monosymptomatische oder polysymptomatische klinische Manifestationen unterschieden, je nachdem ob die Symptome topographisch einem einzigen Syndrom oder mehreren Syndromen zuzuordnen waren. Bei polysymptomatischen Beschwerden wurden die Symptome der Syndromkategorie zugeordnet, deren Klinik bei Konsultation führend war.

Alle Symptome mussten innerhalb weniger Stunden oder Tage akut oder subakut in Abwesenheit von Fieber oder einer Infektion aufgetreten sein und mindestens 24 Stunden angehalten haben.

Mehr als 4 Monate zurückliegende anamnestisch angegebene Symptome, die unter die Definition eines CIS fielen, führten zum Ausschluss aus der Kohorte.

2.3 Klinische Datenaquisition

Alle Patienten wurden bei Erstvorstellung durch einen der Ärzte an der MS-Tagesklinik ausführlich befragt und klinisch untersucht. Im Rahmen dessen wurde der frühst möglich gemessene EDSS-Wert nach Symptombeginn ermittelt (EDSS-Wert bei Studienbeginn).

Die klinische Verlaufsbeobachtung erfolgte ebenfalls durch das ärztliche Personal der MS-Tagesklinik, welches die Patienten untersuchte und über das Auftreten neuer Symptome bzw. eine Verschlechterung bereits vorexistierender Symptome befragte.

Patienten, die seit August 2010 oder früher nicht mehr an der MS-Tagesklinik vorstellig geworden waren, wurden telefonisch anhand eines eigens erstellten Fragebogens retrospektiv über potentiell stattgehabte Schübe befragt (s. Anhang „Fragebogen zur telefonischen Erfassung stattgehabter Schübe“). Um den Grad der körperlichen Einschränkung bei diesen Patienten zu erfassen, wurde ebenfalls telefonisch anhand eines modifizierte Fragebogens nach Lechner-Scott et al. (2003) der EDSS-Wert erhoben (s. Anhang „Fragebogen zur telefonischen Erfassung des EDSS-Scores“).

Patienten, die telefonisch nicht erreicht werden konnten, wurden, sofern eine Adresse ausfindig zu machen war, in einem Anschreiben zur Angabe potentiell stattgehabter Schübe gebeten (s. Anhang „Schriftlicher Fragebogen zur Erfassung stattgehabter Schübe und zur Erfassung des aktuellen Beeinträchtigungsgrades“).

Eine CDMS wurde bei den verlaufsbeobachteten Patienten nach den Kriterien von Poser et al. (1983) diagnostiziert, wenn neue neurologische Symptome mit einem Zeitabstand von mindestens einem Monat zum stattgehabten CIS auftraten und diese auf keine andere Erkrankung zurückzuführen waren. Gemäß der Definition eines Schubes mussten die Symptome mindestens 24 Stunden anhalten und in Abwesenheit von Fieber oder einer Infektion auftreten. Das Zeitintervall zwischen erster klinischer Konsultation und der Konversion in eine CDMS wurde ermittelt. Patienten, bei denen ausschließlich dieselbe initiale Symptomatik schubartig rezidivierte, wurden nicht zur Gruppe der Patienten mit CDMS gezählt, sondern in der Gruppe „Patienten mit rezidivierenden Symptomen“ zusammengefasst.

2.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

2.4.1 MRT-Protokoll

Die MRT-Aufnahmen wurden am UKE bzw. an externen radiologischen Zentren angefertigt. Alle Untersuchungen wurden mit einem 1,5-Tesla- oder 3-Tesla-Magnetresonanztomographen durchgeführt. Die Aufnahmen schlossen folgende für die Auswertung relevanten Sequenzen mit ein: Protonen- und T2-gewichtete Transversale bzw. alternativ nur T2-gewichtete Transversale, transversale FLAIR und fettgesättigte, T2-gewichtete Koronare, soweit vorhanden. Zusätzlich erfolgte bei den meisten Untersuchungen die Gabe von Gadolinium-Kontrastmittel (Gadopentetat-Dimeglumin 0,1 mmol/kg) mit der dazugehörigen T1-gewichteten transversalen Sequenz bzw., wenn nicht anders vorhanden, transversalen MPR nach Kontrastmittelgabe. Die Varianz der Schichtdicke, Repetitionszeit, Echozeit und Inversionszeit der verwendeten Sequenz gibt Tabelle 3A im Anhang wieder.

2.4.2 Auswertung der MRT-Aufnahmen

Insgesamt wurden im Verlauf bei jedem Patienten bis zu drei zerebrale MRT-Untersuchungen in die Auswertung einbezogen:

1) eine MRT, die spätestens 4 Monate nach Symptombeginn angefertigt wurde (zerebrale MRT bei Beginn),
2) eine MRT, bei der erstmals neue T2w- oder kontrastmittelanreichernde Läsionen nachgewiesen werden konnten,
3) die bei Beobachtungsende aktuellste MRT.

Bei einigen Patienten erfolgte unsystematisch eine zusätzliche spinale MRT-Aufnahme, die ebenfalls in der Auswertung berücksichtigt wurde, sofern sie spätestens 4 Monate nach Symptombeginn angefertigt wurde (spinale MRT bei Beginn).

Die Auswertung der MRT-Aufnahmen erfolgte mit dem Programm Picture Archiving and Communication System (PACS) jeweils durch zwei unabhängige Gutachter, die von erfahrenen Neuroradiologen geschult wurden. Die Aufnahmen wurden auf folgende Parameter untersucht: Gesamtanzahl der T2w-Läsionen,

Anzahl der periventrikulären T2w-Läsionen, Anzahl der juxtakortikalen T2w-Läsionen, Anzahl der symptomatischen und asymptomatischen infratentoriellen T2w-Läsionen (einschließlich der spinalen Läsionen), Anzahl der subkortikalen T2w-Läsionen, Anzahl der kontrastmittelanreichernden Läsionen, Auftreten neuer T2w-Läsionen oder kontrastmittelanreichernden Läsionen im Verlauf.

Mit Hilfe dieser erhobenen Parameter wurde ermittelt, ob die MRT-Aufnahmen eines einzelnen Patienten im Verlauf die MRT-Kriterien für die Dissemination im Raum (DIS) bzw. in der Zeit (DIT) nach den McDonald-Kriterien 2005 und/oder 2010 erfüllten (s. Tabelle 2A im Anhang).

2.5 Liquor- und Serumanalyse

Periphere Blut- und Liquorproben wurden innerhalb von 4 Monaten nach Symptombeginn entnommen. Sämtliche Proben wurden zentrifugiert und der Überstand bei -80°C bis zu seiner Verwendung eingefroren.

2.5.1 Oligoklonale Banden (OCB)

Oligoklonale Banden (OCB) wurden durch isoelektrische Fokussierung und Immunfixation mit enzymmarkiertem Anti-IgG-Antiserum bestimmt. Bei Nachweis von mindestens zwei isolierten Banden im Liquor, die nicht im Serum nachgewiesen werden konnten, galten die OCB als positiv.

2.5.2 Masern-Röteln-Zoster-Reaktion

Zur quantitativen Bestimmung von spezifischen IgG-Antikörpern gegen das Masern-, das Röteln- und das Varizella-Zoster-Virus (VZV) in Serum und Liquor wurden die ELISA Kits Enzygnost® (Siemens, Marburg, Deutschland) gemäß den Empfehlungen des Herstellers verwendet. Zur Errechnung der intrathekalen Synthese von Antikörpern gegen Masern-, Röteln- und VZ-Viren, wurde der Liquor-Serum-Quotient der spezifischen Antikörper (QIgG(spez)) und der totalen IgG-Menge (QIgG(total)) ermittelt. Anhand der Quotienten ließen sich die Antikörperindices (AI) wie folgt ermitteln: AI = QIgG(spez)/QIgG(total). Bei einer totalen IgG-Menge oberhalb des Referenzwertes (Qlim) nach Reiber (1998b), wird der AI wie folgt berechnet: AI = QIgG(spez)/Qlim. Eine intrathekale IgG-Synthese

lag bei einem AI ≥ 1,5 vor. Die MRZR galt im Falle von mindestens zwei AI ≥ 1,5 als positiv.

2.6 Statistische Auswertung

Zur deskriptiven statistischen Analyse der untersuchten Kohorte wurden für diskrete Variablen die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben, für kontinuierliche Variablen das arithmetische Mittel und die Standardabweichung.

Die Genauigkeit der MRT-Kriterien wurde überprüft mit dem klinischen Outcome (Konversion in eine CDMS vs. keine Konversion) nach durchschnittlich 2 Jahren Beobachtungszeit als untersuchten Endpunkt. Die Anzahl der Richtig-Positiven (Patienten, die die Kriterien erfüllten und eine CDMS entwickelten), Richtig-Negativen (Patienten, die die Kriterien nicht erfüllten und keine CDMS entwickelten), Falsch-Positiven (Patienten, die die Kriterien erfüllten, aber keine CDMS entwickelten) und Falsch-Negativen (Patienten, die die Kriterien nicht erfüllten und trotzdem eine CDMS entwickelten) wurde ermittelt. Auf Basis dieser wurden folgende Werte errechnet: Sensitivität („Richtig-Positiv“/[„Richtig-Positiv“+“Falsch-Negativ“]x100), Spezifität („Richtig-Negativ“/[„Richtig-Negativ“+“Falsch-Positiv“]x100), positiver prädiktiver Wert (PPV) („Richtig-Positiv“/[„Richtig-Positiv“+“Falsch-Positiv“]x100), negativer prädiktiver Wert (NPV) („Richtig-Negativ“/[„Richtig-Negativ“+“Falsch-Negativ“]x100), positive Likelihood Ratio (LR+) (Sensitivität/[1-Spezifität]) und negative Likelihood Ratio (LR-) ([1-Sensitivität]/Spezifität).

Der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Chance der Entwicklung einer CDMS wurde mit Hilfe der multiplen (Untersuchung mehrerer Einflussgrößen) logistischen Regressionsanalyse quantifiziert. Aus dem geschätzten Regressionskoeffizienten ß ließ sich jeweils die adjustierte Odds Ratio (OR=exp(ß)) ermitteln. Der Standardfehler, das 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert wurden für die Odds Ratio errechnet. Die Sensitivität, die Spezifität, der PPV, der NPV, die LR+ und LR- wurden für die einzelnen Modelle wie oben beschrieben ermittelt. Dabei wurde der optimale Trennwert der Zielvariablen, bei dessen Erreichen die Konversion in eine CDMS diagnostiziert wird, auf der Basis einer ROC-Analyse gewählt.

Des Weiteren wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss verschiedener Faktoren auf den körperlichen Beeinträchtigungsgrad bei Beobachtungsende (gemessen am EDSS-Wert) zu ermitteln. Auch hierbei wurden die jeweiligen Regressionskoeffizienten mit Hilfe des Maximum-Likelihood-Verfahrens geschätzt sowie der Standardfehler, das 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert angegeben.

Für die Überlebenszeitanalyse wurde die Wahrscheinlichkeit, keine CDMS zu entwickeln, abhängig von der Beobachtungszeit mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt. Patienten, die keine CDMS entwickelten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Verlaufsbeobachtung zensiert. Die Überlebenszeiten der Patienten, die die DIS-Kriterien nach McDonald 2010 erfüllten bzw. nicht erfüllten, wurden getrennt voneinander aufgezeigt. Ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenszeiten in den beiden Gruppen bestand, wurde mit dem Log-Rank-Test geprüft ($p<0,001$). Um den möglichen Effekt verschiedener Einflussgrößen auf die zensierten Überlebenszeiten genauer zu untersuchen, wurden zwei Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. In der ersten Analyse wurden die DIT- und DIS-Kriterien nach McDonald 2010 zusammen in einem Model berücksichtigt und der unabhängige Einfluss der beiden Kriterien auf die Überlebenszeit untersucht. In einer zweiten Analyse wurden weitere demographische und klinische Faktoren in die Untersuchung einbezogen. Die Hazard Ratio, d.h. der Quotient der Risiken für die Entwicklung einer CDMS in der exponierten und in der nicht exponierten Patientengruppe, wurde errechnet, wobei vorab die Proportionalitätsannahme der Risiken über die Zeit geprüft wurde. Ebenfalls wurden der Standardfehler, das 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert ermittelt.

Bei allen Analysen wurde ein p-Wert unter 0,05 für statistisch signifikant erklärt. Die statistischen Auswertungen erfolgten mit den Programmen IBM SPSS Statistics 20 und R Version 2.15.2.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

165 Patienten (111 Frauen/54 Männer) erfüllten die Einschlusskriterien. 84 dieser Patienten wurden von Beobachtungsbeginn über August 2010 hinaus durch die Ärzte der MS-Tagesklinik klinisch verlaufsbeobachtet. Von den Patienten, die seit August 2010 oder früher nicht mehr an der MS-Tagesklinik vorstellig geworden waren, wurden 41 Patienten telefonisch und 6 Patienten in einem Anschreiben retrospektiv über potentiell stattgehabte Schübe befragt. Von 34 Patienten konnten keine klinischen Daten im Verlauf gewonnen werden. Gründe waren das Fehlen aktuell gültiger Kontaktdaten bzw. das mangelnde Interesse an einer Teilnahme an der Studie. Insgesamt wurden daher 131 Patienten (88 Frauen/43 Männer) in die untersuchte Kohorte eingeschlossen (s. Abbildung 1). Diese verlaufsbeobachtete Patientengruppe unterscheidet sich in der Geschlechterverteilung (w:m 2:1), dem mittleren Alter bei Symptombeginn (34 Jahre) und der Ausprägung der Symptome (Hauptsymptome, EDSS-Werte) nicht vom ursprünglich rekrutierten Patientenkollektiv mit n=165 Patienten (s. Tabelle 1).

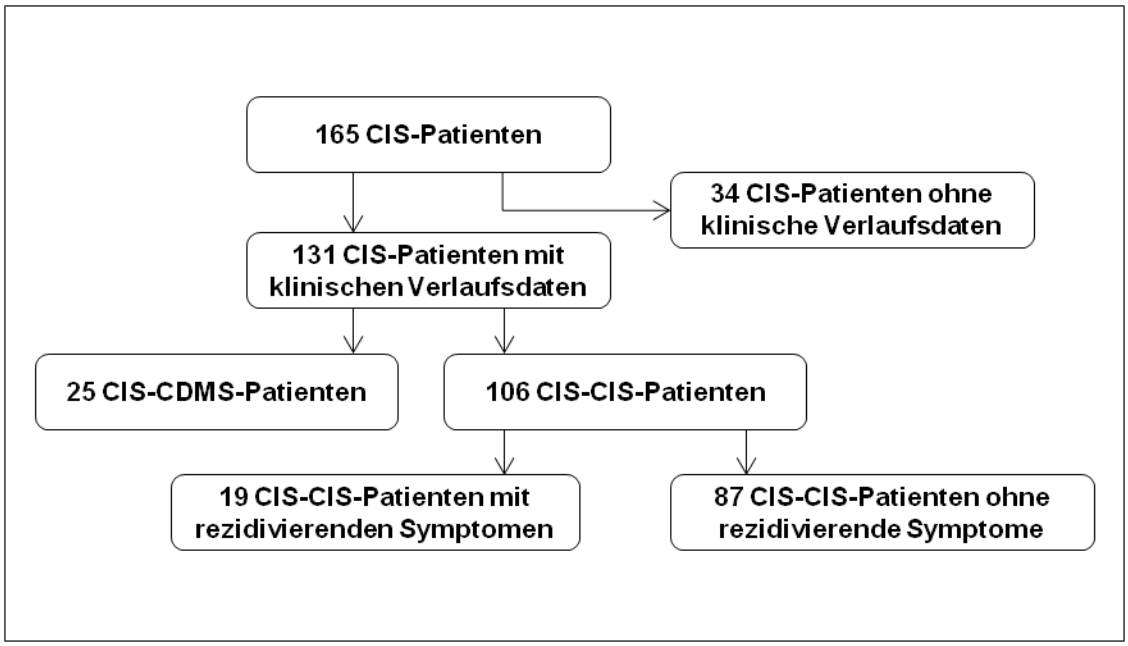
Die Verlaufsbeobachtungszeit erstreckte sich zwischen 1,2 Monaten und 58,9 Monaten und betrug im Mittel 24,3 Monate. Während dieser Zeit entwickelten 25 Patienten (9 Frauen/16 Männer) eine CDMS (CIS-CDMS-Patienten), wobei die mittlere Konversionszeit 12,6 Monate betrug (s. Abbildung 1). Das mittlere Alter bei Symptombeginn ergab in der Gruppe der CIS-CDMS-Patienten 31,8 Jahre (s. Tabelle 1). Die Schubfrequenz in dieser Gruppe variierte während der Beobachtungszeit zwischen 2 und 5 Schüben und betrug im Mittel 2,3. 9 der 25 CIS-CDMS-Patienten erlitten zusätzlich zu den Schüben rekurrierende Symptome.

Neben den 25 Patienten mit CDMS erlitten weitere 19 Patienten rezidivierende symptomatische Attacken (CIS-CIS-Patienten mit rezidivierenden Symptomen, s. Abbildung 1), die aufgrund derselben Klinik wie bei Beobachtungsbeginn aber nicht die Kriterien der CDMS erfüllten.

Insgesamt erhielten 14 (10,7%) der 131 Patienten im Verlauf eine verlaufsmodifizierende, medikamentöse Therapie, davon 2 der CIS-CDMS-Patienten vor und 2 nach Eintritt eines zweiten klinischen Schubes. Gründe für die

Entscheidung zu einer solchen Therapie vor Eintritt eines zweiten Schubes waren eine hohe T2w-Läsionslast in der MRT bei Beginn, der Nachweis neuer Läsionen im Verlauf und/oder die Schwere bzw. nur langsame Rückbildung der Anfangssymptomatik.

Abbildung 1: Zusammensetzung der CIS-Kohorte



CIS-CDMS-Patienten=Patienten mit Konversion in eine CDMS im Verlauf, CIS-CIS-Patienten=Patienten ohne Konversion in eine CDMS im Verlauf

Mehr als die Hälfte der Patienten (50,4%) wurden initial mit Symptomen einer ON vorstellig. 22 Patienten (16,8%) präsentierten ein Hirnstammsyndrom, von denen 16 manifeste neurologische Ausfallerscheinungen erlitten und 6 lediglich neurologische Reizsymptome zeigten. 42 Patienten (32,0%) litten unter Symptomen eines Rückenmarksyndroms. Von diesen präsentierten 33 manifeste neurologische Ausfallerscheinungen und 9 neurologische Reizsymptome. Ein Patient (0,8%) wurde mit einer führenden neurokognitiven Klinik vorstellig (s. Tabelle 1). Tabelle 2 gibt die Symptome der Patienten wieder, die zur ersten klinischen Konsultation und zum Einschluss in die CIS-Kohorte führten.

Der EDSS-Wert bei Studienbeginn wurde im Mittel 25 Tage (Spannweite 0-109 Tage) nach Symptombeginn erhoben. Der mittlere EDSS-Wert bei Studienbeginn betrug in der Gesamtkohorte 1,8 (Standardabweichung 1,3) und in der Gruppe der

CIS-CDMS-Patienten 1,7 (Standardabweichung 1,2). Der mittlere EDSS-Wert bei Verlaufsbeobachtungsende betrug in der Gesamtkohorte 1,4 (Standardabweichung 1,3) und in der Gruppe der CIS-CDMS-Patienten 1,7 (Standardabweichung 1,2) (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Demographische Daten, Symptome und EDSS-Werte bei Untersuchungsbeginn sowie EDSS-Werte bei Studienende

		Alle Patienten n=131	**CIS-CDMS-Patienten n=25**
Geschlecht	Weiblich	88 (67%)	9 (36%)
	Männlich	43 (33%)	16 (64%)
Alter bei Symptombeginn	Arithmetisches Mittel (sd)	34.2 (10.2)	31.8 (9.0)
Erste Symptome	Monosymptomatisch	104 (79%)	21 (84%)
	Polysymptomatisch	27 (21%)	4 (16%)
Hauptsymptome	Hirnstammsyndrom	22 (16.8%)	4 (16%)
	Neurol. Defizit	16	3
	Neurol. Reizsyndrom	6	1
	Optikusneuritis	66 (50.4%)	13 (52%)
	Neurol. Defizit	66	13
	Neurol. Reizsyndrom	0	0
	Rückenmarksyndrom	42 (32.0%)	7 (28%)
	Neurol. Defizit	33	6
	Neurol. Reizsyndrom	9	1
	Neurokognitives Defizit	1 (0.8%)	1 (4%)
EDSS-Wert bei Studienbeginn	Arithmetisches Mittel (sd)	1.8 (1.3)	1.7 (1.2)
EDSS-Wert bei Studienende	Arithmetisches Mittel (sd)	1.4 (1.3)	1.7 (1.2)
	Fehlende Angaben	7	0

sd=Standardabweichung, CIS-CDMS-Patienten=Patienten mit Konversion in eine CDMS im Verlauf

Tabelle 2: Symptome des klinisch isolierten Syndroms und deren absolute Häufigkeit (n=131) in der CIS-Kohorte

Hirnstammsyndrom		**22**
Neurologische Defizite		
INO	2	
Ataxie/Nystagmus	2	
Abduzensparese	2	
Diplopie	2	
Einseitige Hypästhesie Gesicht	2	
Multifokal		
Einseitige Hypästhesie Gesicht + Schwindel u./o. Dysarthrie u./o. Kopfschmerz u./o. Nystagmus u./o. einseitige Fazialisparese	6	
Neurologische Reizsymptome		
Trigeminusneuralgie	1	
Einseitige Schmerzen Gesicht + Kopfschmerz	1	
Schwindel (+Kopfschmerz/Fatigue) + Kribbelparästhesien	4	
Rückenmarksyndrom		**42**
Neurologische Defizite		
Inkomplette transverse Myelitis		
Rein sensorische Symptome	20	
Rein motorische Symptome	2	
Sensorische und motorische Symptome	11	
Neurologische Reizsymtome		
Positives Lhermitte-Zeichen	1	
Kribbelparästhesien	8	
Optikusneuritis		**66**
Visusminderung u./o. Bulbusbewegungsschmerz u./o. Skotom u./o. Gesichtsfeldeinschränkung u./o. Farbsehstörung	66	
Neurokognitive Klinik		**1**
Fatigue + Konzentrationsschwäche + Schwindelattacken	1	

INO=intranukleäre Ophthalmoplegie

3.2 MRT

3.2.1 Vergleich der McDonald-Kriterien 2005 und 2010

Gemäß den Einschlusskriterien erfolgte bei allen Patienten eine zerebrale MRT-Aufnahme innerhalb von 4 Monaten nach Symptombeginn (MRT bei Beginn), mit einer mittleren Zeit von 40 Tagen (Spannweite 1-121 Tage). 118 dieser MRT-Aufnahmen wurden am UKE und 13 an externen radiologischen Zentren angefertigt. 48 Patienten erhielten im gleichen Zeitintervall zusätzlich eine spinale MRT, hauptsächlich dann, wenn bei Erstvorstellung der Verdacht auf symptomatische spinale Läsionen bestand. Während der Verlaufsbeobachtungszeit erhielten 94 Patienten (71,8%) mindestens eine weitere MRT-Untersuchung, wobei die Zeit zwischen Symptombeginn und der bei Beobachtungsende aktuellsten MRT im Mittel 16,8 Monate (Spannweite 2,4-55,8 Monate) betrug.

Die zerebrale MRT bei Beginn zeigte bei 97 Patienten (74,0%) von der Norm abweichende Veränderungen in Form von mindestens einer T2w-Läsion oder Kontrastmittel anreichernden Läsion. Bei 23 (47,9%) der 48 vorliegenden spinalen MRT waren Auffälligkeiten nachweisbar. Unter Zusammenschau der Befunde der zerebralen MRT bei Beginn und ggf. spinalen MRT erfüllten 16 Patienten (12,2%) ein, 21 Patienten (16,0%) zwei, 29 Patienten (22,1%) drei und 23 Patienten (17,6%) vier der Barkhof-Kriterien (s. Tabelle 3). Die Läsionslast betrug 0 bei 31 Patienten, 1-2 Läsionen bei 17 Patienten, 3-10 Läsionen bei 41 Patienten und mehr als 10 Läsionen bei 42 Patienten. Die Diagnosekriterien für die DIS wurden bei 65 Patienten (49,6%) nach McDonald 2010 und bei 52 Patienten (39,7%) nach McDonald 2005 in der MRT bei Beginn erfüllt (DIS bei Beginn, s. Tabelle 3). Durch den gleichzeitigen Nachweis einer asymptomatischen Kontrastmittel anreichernden Läsion und T2w-Läsion in der zerebralen und ggf. spinalen MRT bei Beginn erfüllten 22 Patienten (16,8%) die Diagnosekriterien für die DIT nach McDonald 2010 (DIT bei Beginn, s. Tabelle 3). Ein Vergleich mit den DIT-Kriterien nach McDonald 2005 ist erschwert, da bei lediglich 12 Patienten die MRT bei Beginn mindestens 3 Monaten nach Symptombeginn erfolgte. Bei 3 dieser 12 Patienten waren Kontrastmittel anreichernde Läsionen nachweisbar, die nicht in Zusammenhang mit der initialen Symptomatik des Patienten gebracht werden

konnten. Somit waren die Diagnosekriterien für die DIT nach McDonald 2005 (DIT bei Beginn) erfüllt.

Während der Verlaufsbeobachtungszeit ließen sich bei 44 (46,8%) der 94 Patienten mit Verlaufs-MRT neue T2w-Läsionen nachweisen, wodurch die Diagnosekriterien für die DIT nach McDonald 2010 erfüllt wurden (DIT im Verlauf, s. Tabelle 3). Das mittlere Zeitintervall zwischen Symptombeginn und der MRT mit nachgewiesenen neuen Läsionen betrug 9,1 Monate (Spannweite 1-49 Monate). Angaben zur Erfüllung der Kriterien für die DIT nach McDonald 2005 im Verlauf sollten zum Vergleich nicht herangezogen werden, da das geforderte Mindestzeitintervall zwischen Symptombeginn und Referenz-MRT (MRT bei Beginn) nicht bei allen Patienten mindestens 30 Tage betrug. Insgesamt erfüllten 68 (51,9%) der 131 Patienten und 57 (60,6%) der 94 Patienten mit mindestens einer weiteren Verlaufs-MRT die Kriterien für die DIS nach McDonald 2010 (DIS bei Beginn und/oder im Verlauf, s. Tabelle 3). Nach den Kriterien nach McDonald 2005 dagegen erfüllten 54 (41,2%) der 131 Patienten und 46 (48,9%) der Patienten mit neuroradiologischen Verlaufskontrollen die DIS bei Beginn und/oder im Verlauf (s. Tabelle 3). Unter Berücksichtigung der Patienten, bei denen sich in der MRT bei Beginn und/ oder im Verlauf eine DIT nachweisen ließ, erfüllten 47 (50,0%) von 94 Patienten die DIT Kriterien nach McDonald 2010 (DIT bei Beginn und/oder im Verlauf, s. Tabelle 3). Somit ließen sich bei Untersuchungsende retrospektiv bei 40 (42,6%) von 94 Patienten sowohl eine positive DIS als auch eine positive DIT nach McDonald 2010 nachweisen (DIS und DIT bei Beginn u./o. im Verlauf, s. Tabelle 3).

Bei isolierter Betrachtung der 25 Patienten, die im Verlauf eine CDMS entwickelten ließen sich bei 21 (84,0%) der CIS-CDMS-Patienten in der ersten MRT eine positive DIS nach McDonald 2010 und bei 19 (76,0%) nach McDonald 2005 nachweisen (DIS bei Beginn, s. Tabellen 3). Mindestens eine Verlaufs-MRT lag bei 23 der CIS-CDMS Patienten vor. 15 dieser Patienten (65,2%) erfüllten die DIS- und DIT- Kriterien nach McDonald 2010 (DIS und DIT bei Beginn u./o. im Verlauf, s. Tabelle 3).

In der Gruppe der 19 Patienten mit rezidivierenden Symptomen konnten bei 13 Patienten neuroradiologische Verlaufsdaten erhoben werden. 7 dieser Patienten

(53,8%) erfüllten die DIS- und DIT-Kriterien nach McDonald 2010 (DIS und DIT bei Beginn u./o. im Verlauf, s. Tabelle 3).

Im Vergleich dazu konnte in der um die CIS-CDMS-Patienten und um die Patienten mit rezidivierenden Symptomen bereinigten CIS-CIS-Gruppe (n=87) von 58 Patienten (66,7%) MRT-Verlaufsdaten erhoben werden. Bei 18 dieser Patienten (31,0%) konnten die DIS- und DIT-Kriterien nach McDonald 2010 nachgewiesen werden (DIS und DIT bei Beginn u./o. im Verlauf, s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Anwendung der neuroradiologischen McDonald-Kriterien 2005 und 2010 auf die CIS-Kohorte

	Alle Patienten	**CIS-CDMS-Patienten**	**CIS-CIS-Patienten**	**Patienten mit rezidivierenden Symptomen**	**CIS-CIS-Patienten ohne rezidivierende Symptome**
MRT bei Beginn, n (%)	**131 (100)**	**25 (100)**	**106 (100)**	**19 (100)**	**87 (100)**
Pat. mit positiver DIS 2005	52 (39,7)	19 (76,0)	33 (31,1)	10 (52,6)	23 (26,4)
Pat. mit positiver DIS 2010	65 (49,6)	21 (84,0)	44 (41,5)	12 (63,2)	32 (36,8)
Pat. mit positiver DIT 2010	22 (16,8)	5 (20,0)	17 (16.0)	5 (26.3)	12 (13.8)
Pat. mit positiver DIS u. DIT 2010	21 (16,0)	5 (20,0)	16 (15,1)	5(26,3)	11 (12,6)
MRT im Verlauf, n (%)	**94 (100)**	**23 (100)**	**71 (100)**	**13 (100)**	**58 (100)**
Pat. mit positiver DIT 2010	44 (46,8)	15 (65,2)	29 (40,8)	7 (53,8)	22 (37,9)
MRT bei Beginn u./o. im Verlauf, n (%)	**94 (100)**	**23 (100)**	**71 (100)**	**13 (100)**	**58 (100)**
Pat. mit positiver DIS 2005	46 (48,9)	17 (73,9)	29 (40,8)	8 (61,5)	21 (36,2)
Pat. mit positiver DIS 2010	57 (60,6)	20 (87,0)	37 (52,1)	10 (76,9)	27 (46,6)
Pat. mit positiver DIT 2010	47 (50,0)	15 (65,2)	32 (45,1)	8 (61,5)	24 (41,4)
Pat. mit positiver DIS u. DIT 2010	40 (42,6)	15 (65,2)	25 (35,2)	7 (53,8)	18 (31,0)
Anzahl der erfüllten Barkhof-Kriterien MRT bei Beginn, n (%)	**131 (100)**	**25 (100)**	**106 (100)**	**19 (100)**	**87 (100)**
0	42 (32,1)	3 (12,0)	39 (36,8)	6 (31,6)	33 (37,9)
1	16 (12,2)	2 (8,0)	14 (13,2)	1 (5,3)	13 (14,9)
2	21 (16,0)	1 (4,0)	20 (18,9)	2 (10,5)	18 (20,7)
3	29 (22,1)	8 (32,0)	21 (19,8)	4 (21,0)	17 (19,5)
4	23 (17,6)	11(44,0)	12 (11,3)	6 (31,6)	6 (7,0)

CIS-CDMS-Patienten=Patienten mit Konversion in eine CDMS im Verlauf, CIS-CIS-Patienten= Patienten ohne Konversion in eine CDMS im Verlauf, Pat.=Patienten, DIS=MRT-Kriterien für die Dissemination im Raum, DIT=MRT-Kriterien für die Dissemination in der Zeit

Die Sensitivität und Spezifität für die DIS-Kriterien betrug nach McDonald 2010 84,0% bzw. 58,5% und nach McDonald 2005 76,0% bzw. 68,9%. Für die DIT-Kriterien nach McDonald 2010 ergab sich eine Sensitivität und Spezifität von 65,2% bzw. 54,9%. Insgesamt betrug die Sensitivität und Spezifität für die DIS- und DIT-Kriterien nach McDonald 2010 65,2% bzw. 64,8%. Tabelle 4 gibt die Sensitivität, Spezifität, den PPV, NPV und die positive und negative LR der McDonald-Kriterien wieder.

Tabelle 4: Wertigkeit der McDonald-Kriterien 2005 und 2010 für die Vorhersage der Entwicklung einer CDMS in der CIS-Kohorte

	Sens.	**Spez.**	**PPV**	**NPV**	**LR+**	**LR-**
DIS (bei Beginn)*						
McDonald-Kriterien 2010	84.0%	58,5%	32,3%	93,9%	2,02	0,27
McDonald-Kriterien 2005	76,0%	68,9%	36,5%	92,4%	2,44	0,35
DIT (bei Beginn u/o im Verlauf)**						
McDonald-Kriterien 2010	65.2%	54.9%	31,9%	83,0%	1,45	0,63
DIS und DIT **						
McDonald-Kriterien 2010	65.2%	64.8%	37,5%	85,2%	1,85	0,54

*Sensitivität (Sens.), Spezifität (Spez.), positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV), positives (LR+) und negatives Likelihood Ratio (LR-) der MRT-Kriterien für die Vorhersage der Entwicklung einer CDMS, *bei Anwendung auf 131 CIS-Patienten, **bei Anwendung auf 94 CIS-Patienten mit neuroradiologischer Verlaufsbeobachtung), DIS=MRT-Kriterien für die Dissemination im Raum, DIT=MRT-Kriterien für die Dissemination in der Zeit*

3.2.2 Einfluss der McDonald-Kriterien 2010 auf die Entwicklung einer CDMS

Um den adjustierten Einfluss der DIS- und DIT-Kriterien nach McDonald 2010 auf die Chance für die Entwicklung einer CDMS zu errechnen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt (s. Tabelle 5). Es ergab sich lediglich für die DIS-Kriterien ein signifikanter Wert mit einer Odds Ratio von 4,31 (Standardfehler 0,64, 95%-Konfidenzintervall 0,21-2,72, p-Wert=0,0225). Die Chance, eine CDMS im Verlauf zu entwickeln, ist somit in dieser Untersuchung bei erfüllten DIS-Kriterien nach McDonald 2010 um den Faktor 4,31 erhöht. Die Odds Ratio der erfüllten DIT-Kriterien nach McDonald 2010 ergab einen niedrigeren Wert von 1,34 und zeigte keine statistische Signifikanz (Standardfehler 0,55, 95%-Konfidenzintervall -0,78- 1,37, p-Wert=0,5913). Die Sensitivität in der Untersuchung betrug 82,6%, die Spezifität 50,7%, der positive prädiktive Wert 35,2% und der negative prädiktive Wert 90,0%. Bei einer positiven Likelihood Ratio von 1,68 ist dem Modell kaum relevante diagnostische Evidenz zur Erkennung der Patienten mit einer CDMS im Verlauf zuzuschreiben. Mit einer negativen Likelihood Ratio von 0,34 besitzt das Modell eine schwache diagnostische Evidenz zur Erkennung von Patienten, die im Verlauf keine CDMS entwickeln.

Tabelle 5: DIS- und DIT-Kriterien der McDonald-Kriterien 2010 als potentielle Prädiktoren für die Entwicklung einer CDMS

	Odds Ratio	**Standard-fehler**	**95%-Konfidenzintervall**	**p-Wert**
Achsenabschitt	0,10	0,55	(-3,36;-1,2)	0
DIS McDonald-Kriterien 2010*	4,31	0,64	(0,21;2,72)	0,0225
DIT McDonald-Kriterien 2010	1,34	0,55	(-0,78;1,37)	0,5913

Sensitivität	**Spezifität**	**PPV**	**NPV**	**LR+**	**LR-**
82,6%	50,7%	35,2%	90,0%	1,68	0,34

Logistische Regressionsanalyse mit Anwendung auf 94 CIS-Patienten mit neuroradiologischer Verlaufsbeobachtung,; PPV=positiver prädiktiver Wert, NPV=negativer prädiktiver Wert, LR+=positive Likelihood Ratio, LR-=negative Likelihood Ratio, * DIS bei Beginn

3.3 Zusätzliche Faktoren mit Einfluss auf die Entwicklung einer CDMS

3.3.1 OCB und MRZ-Reaktion

Bei Verlaufsbeobachtungsende lagen die Ergebnisse der Testung auf OCB im Liquor von 117 Patienten (89,3%) vor. Ein positiver Nachweis konnte bei 85 Patienten (72,6%) erbracht werden, darunter alle Patienten, die im Verlauf eine CDMS entwickelten. 32 Patienten (27,4%) wiesen keine OCB im Liquor auf (s. Tabelle 6). Es ergaben sich für die OCB eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 33,3%.

93 Patienten der Studie (71,0%) wurden auf eine mögliche MRZ-Reaktion getestet. Dabei ließen sich bei insgesamt 33 Patienten (35,5%) ein positiver und bei 60 Patienten (64,5%) ein negativer Nachweis erbringen. Bei isolierter Betrachtung der Patienten mit CDMS wiesen bei Studienbeginn 9 (60,0%) eine MRZ-Reaktion auf, 6 (40,0%) nicht (s. Tabelle 6). Die Sensitivität der MRZ-Reaktion betrug 60% und die Spezifität 69,2%..

Tabelle 6: Ergebnisse der Liquor- und Serumuntersuchungen in der CIS-Kohorte

		Alle Patienten n=131	**CIS-CDMS-Patienten n=25**	**CIS-CIS-Patienten n=106**
OCB	Ja	85 (72,6%)	21 (100,0%)	64 (66,7%)
	Nein	32 (27,4%)	0 (0,0%)	32 (33,3%)
	Keine Angaben	14	4	10
MRZR	Ja	33 (35,5%)	9 (60,0%)	24 (30,8%)
	Nein	60 (64,5%)	6 (40,0%)	54 (69,2%)
	Keine Angaben	38	10	28

OCB= Oligoklonale Banden, MRZR= Masern-, Röteln-, Zoster-Reaktion

Um eine mögliche Verbesserung der prognostischen Wertigkeit der MRT-Kriterien durch die Kombination mit den OCB zu untersuchen, wurde eine simulierte logistische Regressionsanalyse durchgeführt. In die Untersuchung der OCB, der DIS- und der DIT-Kriterien nach McDonald 2010 auf ihren potentiellen prognostischen Wert für die Konversion in eine CDMS im Verlauf wurden 85 Patienten (s. Anhang „Simulierte logistische Regressionsanalyse: McDonald-Kriterien 2010 und OCB“, Tabellen 4A-6A) und bei zusätzlicher Untersuchung der MRZ-Reaktion 61 Patienten eingeschlossen (s. Anhang „Simulierte logistische Regressionsanalyse: McDonald-Kriterien 2010, OCB und MRZ-Reaktion“, Tabellen 7A-9A). Da alle CIS-CDMS-Patienten positive OCB aufwiesen, ließ sich der Effekt der OCB auf die Chance der Entwicklung einer CDMS nicht rechnerisch erfassen (OR=nicht definiert). Eine ausführliche Untersuchung mit simulierter Verschiebung wenigstens eines CIS-CIS-Patienten ohne OCB in die Gruppe der CIS-CDMS-Patienten ohne OCB ist dem Anhang beigefügt (s. Anhang Tabellen 4A-9A). Zusammenfassend variierte bei der Untersuchung der OCB, DIS- und DIT-Kriterien nach McDonald 2010 und simulierter Verschiebung von ein, zwei oder drei Patienten der CIS-CIS-Patienten in die Gruppe der OCB-negativen CIS-CDMS-Patienten die Sensitivität zwischen 80,3% (Wechsel dreier Patienten, Tabelle 6A) und 86,4% (Wechsel eines Patienten, Tabelle 4A) und die Spezifität zwischen 50,9% (Wechsel dreier Patienten, Tabelle 6A) und 53,2% (Wechsel eines Patienten, Tabelle 4A). Gegenüber der alleinigen Untersuchung der DIS- und DIT-Kriterien nach McDonalds 2010 auf ihren prädiktiven Wert bei Patienten mit CIS (Tabelle 5) nahm die Sensitivität somit nur geringfügig ab, während die Spezifität geringfügig zunahm. Der Nachweis von OCB ging in den Modellen mit einer 1,2-4fachen höheren Chance für die Entwicklung einer CDMS einher. Die mittlere Odds Ratio der OCB fiel in allen drei Modellen geringfügig höher aus als die mittlere Odds Ratio der erfüllten DIT-Kriterien. In allen Modellen wiesen die DIS-Kriterien die höchste Odds Ratio auf und die einzige mit statistischer Signifikanz.

Das Hinzuziehen der MRZ-Reaktion zu den OCB, DIS- und DIT-Kriterien als potentielle Prädiktoren erbrachte in der Simulationsrechnung eine Sensitivität von 57,7% (Wechsel dreier Patienten, Tabelle 9A) bzw. 86,2% (Wechsel eines Patienten, Tabelle 7A) und eine Spezifität von 67,2% (Wechsel dreier Patienten,

Tabelle 9A) bzw. 47,7% (Wechsel eines Patienten, Tabelle 7A). Insbesondere die Ergebnisse bei simuliertem Wechsel eines Patienten sind somit vergleichbar mit den erzielten Werten für die Sensitivität und Spezifität bei alleiniger Untersuchung der DIS- und DIT-Kriterien (Tabelle 5). Die Odds Ratio der MRZ-Reaktion betrug in allen Modellen ca. 2 ohne statistische Signifikanz.

3.3.2 Demographische und klinische Faktoren

Im Folgenden wurde der prognostische Wert demographischer Daten und der klinischen Symptomatik zusätzlich zur Wertigkeit der DIS- und DIT-Kriterien nach McDonald 2010 untersucht. Als potentielle Prädiktoren wurden das Alter bei Symptombeginn, Geschlecht und EDSS-Wert bei Studienbeginn angenommen. Zusätzlich wurde die Einteilung der Klinik in mono- bzw. polysymptomatisch und die Einteilung in Optikusneuritis, Hirnstammsyndrom und Myelitis als potentielle Prädiktoren für die Konversion in eine CDMS exploriert.

In der regressionsanalytischen Untersuchung (s. Tabelle 7) ergab sich für die erfüllten DIS-Kriterien die höchste Odds Ratio, sowie die einzige Odds Ratio mit statistischer Signifikanz (Odds Ratio 5,72, Standardfehler 0,70, 95%-Konfidenzintervall 0,37-3,11, p-Wert=0,0126). Bei Erfüllung der DIT-Kriterien ergab sich eine gering erhöhte Chance um 13% für die Entwicklung einer CDMS (Odds Ratio 1,13, Standardfehler 0,60, 95%-Konfidenzintervall -1,05-1,29, p-Wert=0,8392). Weitere Faktoren ließen aufgrund der Odds Ratio einen prädiktiven Wert für eine erniedrigte Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer CDMS vermuten, hatten allerdings keine statistische Signifikanz: hohes Alter bei Symptombeginn, weibliches Geschlecht, ein hoher EDSS-Wert und eine polysymptomatische Klinik bei Studienbeginn. In Bezug auf die klinische Manifestation ergab sich für ein Hirnstammsyndrom die höhere Chance für die Entwicklung einer CDMS gegenüber anderen Manifestationsformen. Die entsprechende Odds Ratio (Odds Ratio 1,16, Standardfehler 0,85, 95%-Konfidenzintervall -1,53-1,82, p-Wert 0,8645) wies aber ebenfalls keine statistische Signifikanz auf.

Die Sensitivität der Regressionsanalyse betrug 68,2%, die Spezifität 77,5%, der positive prädiktive Wert 48,4% und der negative prädiktive Wert 88,7%. Bei einer

positiven Likelihood Ratio von 3,03 sind den untersuchten Faktoren eine schwache diagnostische Evidenz zur Erkennung der Patienten mit einer CDMS im Verlauf zuzuschreiben. Mit einer negativen Likelihood Ratio von 0,41 besitzen die untersuchten Faktoren eine schwache diagnostische Evidenz zur Erkennung von Patienten, die im Verlauf keine CDMS entwickeln.

Tabelle 7: DIS- und DIT-Kriterien 2010, Alter, Geschlecht, EDSS-Wert bei Symptombeginn und klinische Symptomatik als potentielle Prädiktoren für die Entwicklung einer CDMS

	Odds Ratio	**Standard-fehler**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
Achsenabschitt	0,35	1,16	(-3,33;1,21)	0,3590
DIS McDonald-Kriterien 2010*	5,72	0,70	(0,37;3,11)	0,0126
DIT McDonald-Kriterien 2010	1,13	0,60	(-1,05;1,29)	0,8392
Alter	0,99	0,03	(-0,07,0,04)	0,6125
Geschlecht				
männlich**				
Weiblich	0,73	0,55	(-1,39;0,77)	0,5743
EDSS-Wert bei Symptombeginn	0,81	0,22	(-0,64;0,22)	0,3367
Erste Symptome				
monosymptomatisch**				
polysymptomatisch	0,32	0,77	(-2,65;0,36)	0,1357
Hauptsymptome				
Optikusneuritis**				
Hirnstammsyndrom	1,16	0,85	(-1,53;1,82)	0,8645
Myelitis	0,75	0,63	(-1,52;0,96)	0,6564

Sensitivität	**Spezifität**	**PPV**	**NPV**	**LR+**	**LR-**
68,2%	77,5%	48,4%	88,7%	3,03	0,41

logistische Regressionsanalyse mit Anwendung auf 93 CIS-Patienten mit neuroradiologischer Verlaufsbeobachtung, PPV=positiver prädiktiver Wert, NPV=negativer prädiktiver Wert, LR+=positive Likelihood Ratio, LR-=negative Likelihood Ratio; *DIS bei Beginn, ** Referenzgruppe bei kategorialen Variablen

3.4 Prognostische Faktoren für den körperlichen Beeinträchtigungsgrad nach 24 Monaten

In einer linearen Regressionsanalyse wurde der Einfluss verschiedener Variablen auf die Vorhersage des EDSS-Werts nach 24 Monaten untersucht (s. Tabelle 8). Die Regressionsanalyse mit den unabhängigen Variablen DIS-Kriterien, OCB, MRZ, Alter, Geschlecht, EDSS-Wert bei Symptombeginn, monosymptomatische bzw. polysymptomatische Klinik und Manifestation der Klinik mit den Ausprägungen ON, Hirnstammsyndrom und Myelitis zeigte lediglich für den Regressionskoeffizienten des EDSS-Werts bei Symptombeginn statistische Signifikanz (Regressionskoeffizient 0,29, Standardfehler 0,11, 95%-Konfidenzintervall 0,07-0,51, p-Wert=0,0101). Demnach ist bei einer Schätzung der körperlichen Beeinträchtigung im Verlauf und bei vorausgesetzter gleichbleibender Ausprägung der anderen untersuchten Kovariablen davon auszugehen, dass der EDSS-Wert nach im Mittel 24 Monaten um ein 0,29-faches des EDSS-Werts bei Symptombeginn zunimmt.

Tabelle 8: Potentielle Prädiktoren für die Schwere der körperlichen Beeinträchtigung nach 24 Monaten

	Regressions-koeffizient	Standard-fehler	95%-Konfidenz-intervall	p-Wert
Achsenabschitt	-0,21	0,63	(-1,47;1,06)	0,7447
DIS McDonald-Kriterien 2010*	0,08	0,30	(-0,52;0,68)	0,7812
OCB	0,01	0,34	(-0,68;0,69)	0,9835
MRZ	-0,03	0,30	(-0,63;0,58)	0,9314
Alter	0,02	0,01	(-0,01,0,05)	0,1383
Geschlecht				
männlich**				
weiblich	0,10	0,30	(-0,50;0,70)	0,7413
EDSS-Wert bei Symptombeginn	0,29	0,11	(0,07;0,51)	0,0101
Erste Symptome				
monosymptomatisch**				
polysymptomatisch	0,39	0,35	(-0,31;1,10)	0,2733
Hauptsymptome				
Optikusneuritis**				
Hirnstammsyndrom	0,46	0,43	(-0,39;1,30)	0,2879
Myelitis	0,13	0,32	(-0,51;0,77)	0,6880

Lineare Regressionsanalyse mit Anwendung auf 87 CIS-Patienten mit neuroradiologischer Verlaufsbeobachtung, Zielvariable=EDSS-Wert bei Studienende; *DIS bei Beginn, ** Referenzgruppe bei kategorialen Variablen

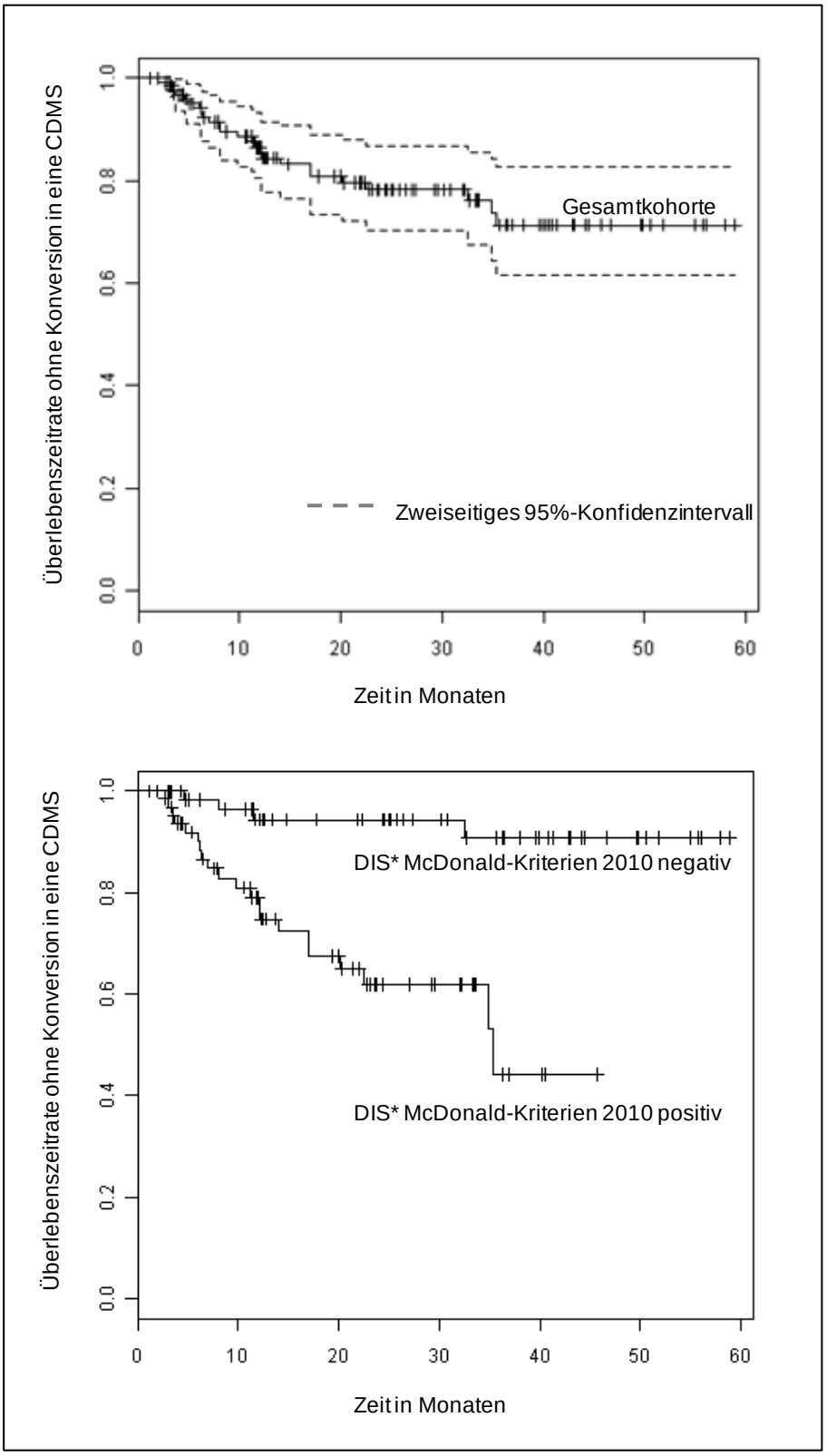
3.5 Überlebenszeitanalyse

Die Abbildung 2 bildet die Kaplan-Meier-Kurven der untersuchten Kohorte insgesamt und der Subgruppen mit den Patienten, die die DIS-Kriterien nach McDonald 2010 erfüllen bzw. nicht erfüllen, ab.

In der Cox-Regressionsanalyse für die Entwicklung einer CDMS unter dem adjustierten Einfluss der Variablen DIS- und DIT-Kriterien nach McDonald 2010 mit den Ausprägungen erfüllt/nicht erfüllt zeigte sich folgendes Ergebnis (s. Tabelle 9): CIS-Patienten, die die DIS-Kriterien erfüllten, haben ein 3,34–fach so hohes Risiko für die Entwicklung einer CDMS im Vergleich zu Patienten, die die DIS-Kriterien nicht erfüllten (Hazard Ratio=3,34, Standardfehler=0,58, 95%Konfidenzintervall=(1,08;10,37), p-Wert=0,0365). CIS-Patienten, die die DIT-Kriterien erfüllten, haben ein 1,34-fach so hohes Risiko für die Entwicklung einer CDMS im Vergleich zu Patienten, die die DIT-Kriterien nicht erfüllten (Hazard Ratio 1,34, Standardfehler 0,46, 95%Konfidenzintervall 0,55-3,30, p-Wert=0,5175). Im Gegensatz zur Hazard Ratio der DIS-Kriterien besitzt die der DIT-Kriterien allerdings keine statistische Signifikanz.

Die Analyse weiterer Variablen auf ihren Einfluss auf das Konversionsrisiko erbrachte für keine der zusätzlich untersuchten Variablen eine signifikante Hazard Ratio (s. Tabelle 10).

Abbildung 2: Überlebenszeitraten ohne Konversion in eine CDMS in Abhängigkeit von der Zeit



Kaplan-Meier-Kurven; * DIS bei Beginn

Tabelle 9: Einfluss der DIS- und DIT-Kriterien 2010 auf das Risiko der Entwicklung einer CDMS im Verlauf

	Hazard Ratio	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
DIS McDonald-Kriterien 2010*	3,34	0,58	(1,08;10,37)	0,0365
DIT McDonald-Kriterien 2010	1,34	0,46	(0,55;3,30)	0,5175

Cox-Regression mit Adjustierung durch die DIS- und DIT-Kriterien nach McDonald 2010; * DIS bei Beginn

Tabelle 10: Einfluss der DIS- und DIT-Kriterien 2010 sowie weiterer Faktoren auf das Risiko der Entwicklung einer CDMS im Verlauf

	Hazard Ratio	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
DIS McDonald-Kriterien 2010*	3,52	0,58	(1,12;11,05)	0,0313
DIT McDonald-Kriterien 2010	1,35	0,46	(0,55;3,318)	0,5087
Alter	0,98	0,02	(0,94;1,03)	0,4016
Geschlecht				
männlich**				
weiblich	0,78	0,44	(0,33;1,84)	0,5656
EDSS-Wert bei Symptombeginn	0,85	0,17	(0,61;1,19)	0,3464
Erste Symptome				
monosymptomatisch**				
polysymptomatisch	0,75	0,56	(0,25;2,26)	0,6119

Cox-Regression mit Adjustierung durch die DIS- und DIT-Kriterien nach McDonald 2010, Alter, Geschlecht, EDSS-Wert bei Symptombeginn und die klinische Symptomatik ; * DIS bei Beginn; ** Referenzgruppe bei kategorialen Variablen;

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden 131 Patienten mit CIS auf die mögliche Entwicklung einer CDMS untersucht. Während einer mittleren Verlaufsbeobachtungszeit von 2 Jahren betrug die Konversionsrate 19%. Im Vergleich dazu berichten andere Studien von wesentlich höheren Konversionsraten zwischen 41% und 74% (Gómez-Moreno et al. 2012, Swanton et al. 2007, Runia et al. 2013, Patrucco et al. 2013). Eine mögliche Ursache für diese Diskrepanz ist die variierende Untersuchungsdauer, die in anderen Studien im Mittel zwischen 3 und 7 Jahren betrug. Aufgrund der mittleren Zeit bis zur Entwicklung einer CDMS, die in diesen Studien mit ca. 2 Jahren angegeben wurde, lässt sich vermuten, dass bei längerer Beobachtungszeit auch in der vorliegenden Arbeit eine höhere Konversionsrate zu beobachten sein könnte. Da der Referenzstandard für die Diagnose der MS nach wie vor der klinische Langzeitverlauf ist (Whiting et al. 2006), sollte dies Anlass zur weiteren Verlaufsbeobachtung geben.

Auch die Auswahl des Studiendesigns könnte ein Grund der geringen Konversionsrate darstellen (Whiting et al. 2006). Insbesondere retrospektive Studien bergen das Risiko einer Patientenrekrutierung zu Gunsten der Patienten mit erhärtetem klinischen Verdacht für die Entwicklung einer CDMS. Dieser Umstand könnte zu einem nicht unwesentlichen Selektionsbias führen. In der vorliegenden Studie wurde versucht diese mögliche Fehlerquelle zu minimieren, indem alle Patienten einschließlich der Patienten mit Nervenreizsymptomen in die Untersuchung eingeschlossen wurden, bei denen unter klinischen Alltagsbedingungen eine MS-Diagnostik indiziert war. Dennoch ließ sich der Großteil der untersuchten Patienten der Gruppe mit manifesten Defiziten zuordnen (n=116). Nur wenige Patienten (n=15) wurden mit neurologischen Reizsymptomen vorstellig und konnten in die Kohorte eingeschlossen werden. Außerdem fiel die Konversionsrate dieser Patienten (13,33%) im Vergleich zu der der Patienten mit manifesten Defiziten (19,83%) bei Studienende doch höher aus, als bei Studienbeginn angenommen. Es lässt sich daher vermuten, dass auch dieses Patientenkollektiv nicht unwesentlich häufig eine CDMS im Verlauf entwickelt, was in weiteren Studien unter Einschluss einer größeren Kohorte von Patienten mit

Nervenreizsymptomen zu überprüfen gilt. Im Gegensatz zu vorausgegangenen Studien (Díaz-Sánchez et al. 2010, Gómez-Moreno et al. 2012, Patrucco et al. 2013) wurden in der vorliegenden Studie Patienten, die vor Entwicklung eines zweiten Schubes eine verlaufsmodifizierende, medikamentöse Therapie erhalten hatten, nicht aus der Kohorte ausgeschlossen. Möglicherweise verzögert eine solche medikamentöse Intervention die Konversion in eine CDMS und könnte teilweise ein Grund für die niedrige Konversionsrate darstellen (Comi et al. 2001, Comi et al. 2009). Der Confounder-Effekt ist im vorliegenden Fall allerdings als gering zu werten, da der Anteil der medikamentös behandelten Patienten an der Gesamtkohorte nur 12 von 131 Patienten betrug. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die niedrige Konversionsrate der vorliegenden Arbeit nicht auf die Rekrutierung eines Patientenkollektivs mit breitem Symptomspektrum zurückzuführen ist. Stattdessen bleibt die kurze Verlaufsbeobachtungszeit als Hauptursache anzunehmen.

Ein weiterer Aspekt ist die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit definitionsgemäß Patienten mit rezidivierenden Symptomen gleicher Art und Lokalisation nicht zur Gruppe der Patienten mit CDMS gezählt wurden (Poser et al. 1983). Welcher Gruppe andere Autoren diese Patienten zuordnen, ist meist nicht beschrieben und könnte höhere Konversionsraten erklären. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen allerdings vermuten, dass auch Patienten mit rezidivierenden, gleichartigen Symptomen häufiger Auffälligkeiten in der MRT aufweisen als Patienten ohne erneute Symptome. 7 von 13 Patienten (53,8%) mit rezidivierenden Attacken erfüllten im neuroradiologischen Verlauf die McDonald-Kriterien 2010. In der Gruppe der Patienten ohne einen zweiten Schub bzw. eine rezidivierende Attacke waren es nur 18 von 48 (31,0%). Des Weiteren zeigte sich, dass 9 der 25 Patienten mit einer CDMS neben einem manifesten zweiten Schub zusätzlich mindestens eine Episode mit wiederkehrenden Symptomen erlitten. Es lässt sich somit vermuten, dass auch Patienten mit rezidivierenden Attacken im Langzeitverlauf häufiger bzw. früher eine CDMS entwickeln, was bisher nicht ausreichend untersucht wurde und daher Gegenstand weiterer Arbeiten sein sollte.

In der vorliegenden Arbeit wurden die McDonald-Kriterien 2005 mit den jüngst veröffentlichten McDonald-Kriterien 2010 verglichen. Wie erwartet zeigten sich für

die DIS-Kriterien nach McDonald 2010 eine höhere Sensitivität (84,0% gegenüber 76,0%) und eine niedrigere Spezifität (58,5% gegenüber 68,9%) innerhalb der ersten zwei Verlaufsjahre nach CIS. Vergleichbare Ergebnisse ergaben vorausgegangene Studien (Swanton et al. 2007, Díaz-Sánchez et al. 2010). Lediglich Lo et al. (2009) berichten von einer Spezifität von 100% für die neuen DIS- und DIT-Kriterien, und führten dies auf den Ausschluss von Patienten mit erhärtetem Verdacht auf andere mögliche Diagnosen aus der Studie zurück.

Die beschriebene erniedrigte Spezifität und somit erhöhte Falsch-Positiv-Rate der DIS-Kriterien nach McDonald 2010 mag zunächst die Validität der neuen Kriterien und deren Bedeutung für den klinischen Alltag in Frage stellen. Zu betonen ist, dass sich die Daten der vorliegenden Arbeit und derer vergleichbarer Studien auf einen kurzen Beobachtungszeitraum unmittelbar nach Symptombeginn stützen. Von besonderem Interesse aber gilt die Evaluation der Kriterien im Langzeitverlauf. Diesbezüglich lassen sich aktuell noch keine ausreichend validen Aussagen treffen. Diskutiert wird, ob sich die Werte für die Spezifität der McDonald-Kriterien 2005 und 2010 bei längerem Beobachtungsverlauf annähern (Runia et al. 2013). Folglich wäre durch die Anwendung der neuen McDonald-Kriterien eine Diagnose im früheren Erkrankungsstadium möglich (Selchen et al. 2012). Langzeitstudien zur Überprüfung dieser Hypothese sind abzuwarten. Unabhängig vom möglichen Langzeitverlauf demonstrierten die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass fast 2/3 der Patienten mit erfüllten McDonald-Kriterien 2010 bei Beginn und/oder im Verlauf keine Krankheitsaktivität innerhalb der ersten Jahre nach CIS zeigten. Das Wissen um die Existenz einer möglichen langsam verlaufenden Krankheitsprogression nimmt Einfluss auf die Indikation einer verlaufsmodifizierenden, medikamentösen Therapie (Ramsaransing et al. 2006). Randomisierten Studien über einen Zeitraum von 2 bis 3 Jahren postulieren bei frühem Therapiebeginn zwar eine signifikante, zeitliche Verzögerung bis zur Konversion in eine CDMS (Comi et al. 2001, Comi et al. 2009). Bezogen auf den körperlichen Beeinträchtigungsgrad nach 5 Jahren konnte allerdings keine Überlegenheit einer sofortigen gegenüber einer um 2 Jahre verzögerten Therapie mit Interferon-ß festgestellt werden (Kappos et al. 2009). Langzeiteffekte einer verlaufsmodifizierenden Medikation werden weiterhin untersucht (Goodin et al. 2012, Shirani et al. 2012). Festzuhalten ist, dass in dem Wissen um mögliche

langsame Krankheitsverläufe die Empfehlungen für eine frühe Therapie neu bewertet und Nutzen und Risiko sorgfältig abgewogen werden sollten.

In der untersuchten Kohorte erfolgte bei allen 131 Patienten spätestens nach 4 Monaten eine erste zerebrale MRT. 58 dieser Aufnahmen wurden innerhalb der ersten 30 Tage nach Symptombeginn angefertigt. Sie konnten nicht als Referenzscan für den Nachweis neuer T2w-Läsionen zur Sicherung der DIT nach McDonald 2005 herangezogen werden. Dies erschwerte den Vergleich der DIT-Kriterien nach McDonald 2005 mit den neuen Kriterien. Die revidierte Fassung der McDonald-Kriterien erlaubt den Nachweis der DIT durch das Auftreten neuer Läsionen im Verlauf unabhängig vom Zeitintervall zwischen Symptombeginn und erster MRT. Tur et al. (2008) zeigten, dass die neuen DIT-Kriterien trotz Vereinfachung gleiche prognostische Signifikanz besitzen. Die Daten der untersuchten Kohorte lassen darauf schließen, dass viele Patienten im klinischen Alltag bereits innerhalb der ersten 30 Tage nach Symptombeginn eine zerebrale Bildgebung erhalten. Somit ist der Neuerung der DIT-Kriterien als entscheidender Vorteil eine bessere Anwendbarkeit in der Praxis zuzuschreiben.

Mit Hilfe der logistischen Regression wurde der adjustierte Einfluss der DIS- und DIT-Kriterien nach McDonald 2010 auf die Entwicklung einer CDMS untersucht. Dabei ergab sich die höchste Odds Ratio von 4,31 für die erfüllten DIS-Kriterien und eine niedrigere Odds Ratio von 1,34 für die erfüllten DIT-Kriterien. Allerdings zeigte letzter Wert keine statistische Signifikanz. Es ist somit fraglich, ob die DIT-Kriterien tatsächlich einen signifikanten direkten Einfluss auf die Chance für die Entwicklung einer CDMS nehmen. Auch in der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein stärkerer Effekt der DIS-Kriterien nach McDonald 2010 (Hazard Ratio=3,34) auf das Risiko der Entwicklung einer CDMS als der Effekt der DIT-Kriterien (Hazard Ratio=1,34). Ebenfalls wie für die Odds Ratio der logistischen Regressionsanalyse ließ sich für die Hazard Ratio der DIT-Kriterien keine statistische Relevanz nachweisen. Swanton et al. (2007) zeigten in ihrer multizentrischen retrospektiven Studie dagegen für die adjustierten Hazard Ratios der DIS-Kriterien (Hazard Ratio=3,75) und der DIT-Kriterien (Hazard Ratio=3,45) nahezu gleiche Werte, von denen beide statistische Signifikanz besaßen.

Die Untersuchung der OCB ergab in dieser Studie eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 33,3% für die Entwicklung einer CDMS. Ähnliche Ergebnisse wurden von Brettschneider et al. (2009) publiziert. Aufgrund der niedrigen Spezifität sind die OCB den neuroradiologischen Kriterien als prognostische Marker unterlegen. Um eine mögliche Verbesserung der prognostischen Wertigkeit der MRT-Kriterien durch die Kombination mit den OCB zu untersuchen, wurde eine simulierte logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Zusammenfassend ist die Aussagekraft der simulierten Regressionsanalyse als gering zu bewerten. In allen drei Modellen (Wechsel von 1, 2 oder 3 Patienten) zeigte sich eine geringfügig erniedrigte Sensitivität (86,4%, 83,4%, 80,3%) und eine geringfügig erhöhte Spezifität (53,2%, 51,9%, 50,9%) als bei alleiniger Regressionsanalyse der DIS- und DIT-Kriterien (Sensitivität 87,0%, Spezifität 47,9%). Bei simulierter annähernd ähnlicher Verteilung der klinischen Daten wie beobachtet (Wechsel eines Patienten), ist den OCB ein hoher prognostischer Wert ohne statistische Signifikanz zuzuschreiben (Odds Ratio 4,06, %p<0%). Dieser Effekt fiel allerdings bei simuliertem Wechsel weiterer Patienten deutlich geringer aus (Odds Ratio 1,93, %p<0% bzw. OddsRatio 1,21, %p<0%). Die Diskrepanz der Odds Ratio in den verschiedenen Modellen demonstriert die Anfälligkeit einer solchen Simulationsrechnung gegen kleine Änderungen in der Zusammensetzung der Patientengruppen, insbesondere dann, wenn die Anwendung auf eine relativ kleine Kohorte erfolgt. Ob der Ausschluss der OCB aus den Diagnosekriterien für die RRMS nach McDonald 2010 (Polman et al. 2011) zu rechtfertigen ist, konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Es bleibt allerdings festzuhalten, dass allein die Untersuchung des Liquors (neben der Biopsie) den verlässlichen Nachweis einer entzündlichen Genese erbringen kann und daher weiterhin eine wichtige Bedeutung für den Ausschluss anderer Differentialdiagnosen besitzt (Tumani et al. 2011). Selchen et al. (2012) schlugen daher bestimmte klinische Szenarien vor, bei denen eine Untersuchung des Liquors weiterhin fester diagnostischer Bestandteil der Diagnosesicherung einer RRMS sein sollte.

Die zusätzliche prognostische Wertigkeit der MRZ-Reaktion zu den MRT-Kriterien und OCB wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls durch eine simulierte logistische Regressionsanalyse untersucht. Es ließ sich keine große Zunahme des positiven prädiktiven Werts durch Hinzuziehen der OCB und der MRZ-Reaktion zu

den MRT-Kriterien nachweisen, so wie es Brettschneider et al. (2009) beschrieben. Auch der negative prädiktive Wert zeigte weder eine große Zu- noch Abnahme. Die Odds Ratio der MRZ-Reaktion betrug in allen Modellen ca. 2 und lässt eine prognostische Wertigkeit der MRZ-Reaktion bei Patienten mit CIS vermuten. Dennoch ergab sich für die Odds Ratio keine statistische Signifikanz. Außerdem ergab die Sensitivität und Spezifität des Modells bei simuliertem Wechsel eines Patienten gleiche Werte (86,2% und 47,72%) wie bei alleiniger Regressionsanalyse der DIS- und DIT-Kriterien, was keinen zusätzlichen Informationsgewinn bezüglich der Konversionswahrscheinlichkeit durch die MRZ-Reaktion belegt. Bei Wechsel weiterer Patienten nahm die Sensitivität allerdings deutlich ab und die Spezifität deutlich zu. Diese großen Diskrepanzen sind auf die noch kleinere Patientengruppe als die Gruppe mit Information zu den OCB zurückzuführen, auf die die simulierten Regressionsmodelle angewandt wurden (n=61). Somit stellen die fehlenden Angaben zur MRZ-Reaktion in der vorliegenden Studie eine Schwäche da und limitieren die Aussagekraft der Analyse.

Des Weiteren wurde der zusätzliche prognostische Wert von demographischen und klinischen Daten für die Entwicklung einer CDMS untersucht. Für diese ließ sich weder in der logistischen Regressionsanalyse noch in der Cox-Regressionsanalyse ein Effekt auf die Vorhersage für die Entwicklung einer CDMS nachweisen. Für die DIS-Kriterien ergab sich dagegen in beiden Modellen der stärkste Einfluss auf die Chance bzw. das Risiko für die Entwicklung einer CDMS mit jeweils statistischer Signifikanz (Odds Ratio 5,72, Standardfehler 0,70, 95%-Konfidenzintervall 0,37-3,11, p-Wert=0,0126) (Hazard Ratio 3,52, Standardfehler 0,58, 95%-Konfidenzintervall 1,12-11,05, p-Wert=0,0313). Es lässt sich somit vermuten, dass demographische und klinische Daten mit Ausnahme der MRT für die Prognose bei Patienten mit CIS keine bzw. eine untergeordnete Rolle spielen. Lediglich Neuhaus et al. (2007) berichten von einer relevanten prognostischen Bedeutung des Nadir-EDSS-Wert für das Risiko der Entwicklung einer CDMS. In der vorliegenden Studie konnte diese Beobachtung nicht bestätigt werden. Eine mögliche Fehlerquelle stellt der limitierte Aussagewert der erhobenen EDSS-Werte bei Symptombeginn dar (s. unten).

In den beschriebenen statistischen Analysen wurde nur ein Endpunkt, nämlich die Möglichkeit der Konversion in eine CDMS, untersucht. Ob der herausragende Stellenwert der MRT bei der MS-Diagnose auch in Bezug auf die Prognose anderer klinisch relevanter Endpunkte, wie Schubschwere, -frequenz und Lebensqualität, gültig ist, bleibt zu diskutieren. Auch wenn die vorliegenden Ergebnisse die untergeordnete Rolle demographischer und klinischer Daten bei der MS-Diagnose vermuten lassen, könnten diese bei der Einschätzung des patientenindividuellen Krankheitsverlaufs eine Rolle spielen (Neuhaus et al. 2007). Von einer ausschließlich auf den MRT-Ergebnissen basierten Diagnosestellung als auch Entscheidung für oder gegen den Beginn einer verlaufsmodifizierten, medikamentösen Therapie sollte abgesehen werden. Betont werden muss dies insbesondere aufgrund der Tatsache, dass die MRT-Diagnostik mittlerweile ubiquitär sowie schnell verfügbar ist und die McDonald-Kriterien für den weniger erfahrenen Kliniker als starres, generalisiert zu verwendendes Diagnosekonzept missverstanden werden könnten. Die Diagnosesicherung sollte aber weiterhin auf der klinischen Gesamtbeurteilung und dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen beruhen, um eine „Überdiagnose“ mit möglichen therapeutischen Konsequenzen zu vermeiden (Selchen et al. 2012). Des Weiteren können Klinik und Verlauf zum Teil stark von den neuroradiologischen Befunden abweichen. Fisniku et al. (2008) zeigten in einer Langzeitstudie von 20 Jahren bei Patienten mit CIS, dass nur ein limitierter prognostischer Zusammenhang zwischen der initialen Läsionslast in der MRT und dem Grad der körperlichen Beeinträchtigung im Verlauf besteht. Möglicherweise ist weniger die Anzahl der Läsionen als vielmehr deren spezifische Lokalisation im Hirnstamm mit einem höheren Beeinträchtigungsgrad im Verlauf assoziiert (Tintoré et al. 2010). In der vorliegenden Studie konnte in der linearen Regressionsanalyse keine statistische Signifikanz der DIS-Kriterien als Prognosefaktor für die körperliche Beeinträchtigung nachgewiesen werden. Eine allein auf den MRT-Befunden basierende Therapieentscheidung bei Patienten mit CIS ist somit als problematisch zu werten. Nicht zuletzt sei auf die Existenz von radiologisch isolierten Syndromen (RIS) hingewiesen, von denen nur 1/3 neurologische Symptome im 5-jährigen Verlauf zeigten (Granberg et al. 2012) und die somit als extremes Beispiel für die Diskrepanz zwischen Klinik und MRT-Befund gewertet werden könnten.

Welche Faktoren letztendlich einen prädiktiven Wert für die körperliche Beeinträchtigung bei Patienten mit CIS besitzen, muss in Langzeitstudien untersucht werden. Wie bereits oben erwähnt konnte in der vorliegenden Studie den DIS-Kriterien nach McDonald 2010 diesbezüglich keine signifikante prognostische Relevanz beigemessen werden. Auch die untersuchten klinischen und paraklinischen Faktoren zeigten in der linearen Regressionsanalyse als potentielle Prädiktoren für die Schwere der körperlichen Beeinträchtigung nach 24 Monaten keine statistische Signifikanz. Eine Ausnahme bildete der EDSS-Wert bei Symptombeginn. Niedrige Werte schienen mit einem niedrigeren EDSS-Wert bei Beobachtungsende einherzugehen (Regressionskoeffizient 0,29, Standardfehler 0,11, 95%-Konfidenzintervall 0,07-0,51, p-Wert=0,0101). Erneut muss auf den limitierten Aussagewert des EDSS-Wert bei Symptombeginn verwiesen werden (s. unten). Die Frage, ob der Nadir-EDSS-Wert, den Neuhaus et al. (2007) als den stärksten Prädiktor für die Konversion in eine CDMS herausarbeiteten, auch einen Prädiktor für die körperliche Beeinträchtigung im Verlauf darstellt, konnte in dieser Arbeit nicht beantwortet werden.

Die vorliegende Studie hat einige Limitationen. Zum einen erfolgte die Datenakquisition retrospektiv. Trotz der oben erwähnten Bemühungen um die Rekrutierungen einer wenig selektiven Patientengruppe wurden alle klinischen Daten an einem auf MS spezialisierten, ambulanten Zentrum erhoben. Allein diesem Umstand ist ein möglicher Selektionsbias zu Gunsten der Patienten mit hartem klinischen Verdacht für die Entwicklung einer CDMS zuzuschreiben. Auch wurden in die Studie Patienten eingeschlossen, die im Verlauf eine verlaufsmodifizierende, medikamentöse Therapie erhielten (12 von 131 Patienten). Bezüglich des EDSS-Werts bei Symptombeginn muss kritisch eingeräumt werden, dass der EDSS-Wert in der vorliegenden Arbeit gemäß den Einschlusskriterien in einem variablen Zeitraum von 0 Tagen bis maximal 4 Monaten nach Symptombeginn und somit nicht immer auf dem Scheitelpunkt der Schwere der Beeinträchtigung erhoben wurde. Damit stellt er weder ein verlässliches Maß für die Schwere des CIS noch für den Grad der Erholung vom CIS dar und besitzt daher eine eingeschränkte Aussagekraft. Desweiteren erhielten nicht alle Patienten in der vorliegenden Studie eine zusätzliche spinale MRT bei Studienbeginn. Asymptomatische spinale Läsionen konnten daher nicht

immer erfasst werden und zur Diagnosesicherung nach den McDonald-Kriterien beitragen. Auch erhielten nicht alle Patienten mindestens eine weitere MRT-Untersuchung im Verlauf. Nahe liegt die Annahme, dass insbesondere Patienten mit geringer Läsionslast in der ersten zerebralen MRT keine weitere Bildgebung erhielten. Wider Erwarten zeigte sich unter den im neuroradiologischen Verlauf verlorengegangenen Patienten ein hoher Anteil an Patienten (11/37), die im ersten MRT die DIS-Kriterien nach McDonald 2010 erfüllten. Außerdem bleibt festzuhalten, dass die MRT-Aufnahmen in dieser Studie sowohl durch 1,5-Tesla- als auch durch 3-Tesla-Geräte erfolgten (MRT bei Symptombeginn: 126 gegenüber 5; MRT bei Studienende: 42 gegenüber 52). Die neu revidierten McDonald-Kriterien basieren weiterhin auf der ausschließlichen Detektion von Läsionen durch 1,5-Tesla-Magneten. Dem gegenüber steht eine wachsende Verfügbarkeit von High-Field-Magneten in der Praxis. Möglicherweise lassen sich unter diesen mehr Läsionen als unter 1,5-Tesla-Magneten darstellen. Es bleibt somit zu untersuchen, ob die vereinfachten McDonald-Kriterien bei Anwendung von 3-Tesla-Geräten zu einer möglichen „Überdiagnose“ von MS führen. Eine jüngst erschienene Publikation lässt allerdings darauf schließen, dass der zusätzliche Einfluss von High-Field-Magneten auf die neuen McDonald-Kriterien zu vernachlässigen ist (Kilsdonk et al. 2011).

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war ein Vergleich der McDonald-Kriterien 2005 und 2010 im Hinblick auf ihren diagnostischen Nutzen bei Patienten mit CIS. Darüber hinaus sollten weitere klinische und paraklinische Faktoren auf ihre prognostische Wertigkeit für die Konversion in eine CDMS untersucht werden. Als Besonderheit galt die Auswahl des untersuchten Patientenkollektivs, das wenig selektiv alle Patienten einschließen sollte, bei denen unter klinischen Alltagsbedingungen eine MS-Diagnostik durchgeführt wurde. Innerhalb des Patientenkollektivs erfolgte eine gesonderte Betrachtung von Patienten mit rekurrierenden Symptomen, die während der Beobachtung keine Konversion in eine CDMS erfuhren.

Als Einschlusskriterien wurden eine erste klinische Vorstellung und die Durchführung einer zerebralen MRT innerhalb von 4 Monaten nach erlittenem CIS definiert. Es erfolgte die retrospektive Rekrutierung einer Kohorte von insgesamt 131 Patienten an der MS-Tagesklinik des UKE, die klinisch über eine mittlere Zeit von 24 Monaten verlaufsbeobachtet werden konnte. Bei allen Patienten wurde die zerebrale MRT bei Symptombeginn und bei 94 der Patienten mindestens eine weitere MRT im Verlauf (mittlere neuroradiologische Verlaufsbeobachtungszeit 17 Monate) auf die Erfüllung der DIS-Kriterien 2005 bzw. 2010 und die DIT-Kriterien 2010 überprüft. Die statistische Auswertung erfolgte durch lineare, logistische und COX-Regressionsanalysen.

Als entscheidende Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind folgende Aspekte zu nennen: Die kurze Verlaufsbeobachtungszeit, nicht allerdings der Versuch, ein möglichst nicht selektiertes Patientenkollektiv zu rekrutieren, führte zu einer verhältnismäßig niedrigen Konversionsrate von 19%. Stattdessen zeigte sich die Konversionsrate in der Gruppe der Patienten mit reinen Nervenreizsymptomen doch höher, als bei Studienbeginn angenommen. Auch Patienten mit rezidivierenden Symptomen scheinen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer CDMS aufzuweisen. Insgesamt führten die DIS-Kriterien der McDonald-Kriterien 2010 im Vergleich mit den Kriterien von 2005 häufiger zur MS-Diagnose aufgrund einer höheren Sensitivität (84% vs. 76%) bei niedriger Spezifität (58,5% vs. 68,9%). Allerdings zeigten fast 2/3 der Patienten, die die McDonald-Kriterien 2010 erfüllten, keine Krankheitsaktivität innerhalb des Untersuchungszeitraums. Der

Nachweis der DIS nach den McDonald-Kriterien 2010 erwies sich als einziger prognostischer Faktor mit statistischer Signifikanz für die Entwicklung einer CDMS. Weitere untersuchte klinische und demographische Faktoren nahmen auf die Chance der Entwicklung einer CDMS keinen statistisch signifikanten Einfluss. Eine längere Verlaufsbeobachtung der untersuchten CIS-Kohorte ist notwendig, um die potentiellen Prädiktoren für die Entwicklung einer MS und vor allem für das Ausmaß an kumulativer Beeinträchtigung im Langzeitverlauf beurteilen zu können.

6. Abkürzungsverzeichnis

ADEM	akute disseminierte Enzephalomyelitis
AI	Antikörperindex
CDMS	Klinisch definitive Multiple Sklerose
CIS	Klinisch isoliertes Syndrom
CIS-CDMS-Patient	Patient mit Konversion in eine CDMS im Verlauf
CIS-CIS-Patient	Patient ohne Konversion in eine CDMS im Verlauf
cMRT	zerebrale Magnetresonanztomographie
DIS	räumliche Dissemination
DIT	zeitliche Dissemination
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EVOP	Evozierte Potentiale
IgG	Immunglobuline G
INO	intranukleäre Ophthalmoplegie
LR-	negative Likelihood Ratio
LR+	positive Likelihood Ratio
MAGNIMS	multicenter collaborative research network für MRT-Studien in MS
MRT	Magnetresonanztomographie
MRZR	Masern-Röteln-Zoster-Reaktion
MS	Multiple Sklerose
Nadir-EDSS	niedrigster, gemessener EDSS bei Symptombeginn
NPV	negativer prädiktiver Wert
OCB	Oligoklonale Banden
ON	Optikusneuritis
OR	Odds Ratio
PACS	Programm Picture Archiving and Communication System
PPMS	primär progressiv verlaufende Multiple Sklerose
PPV	positiver prädiktiver Wert
QIgG	Liquor-Serum-Quotient

RIS	radiologisch isoliertes Syndrom
ROC	Receiver Operating Characteristic
RRMS	schubförmig verlaufende Multiple Sklerose
sMRT	spinale Magnetresonanztomographie
SPMS	sekundär progressiv verlaufende Multiple Sklerose
T2w-Läsionen	T2 gewichtete Läsionen
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
VEP	visuell-evozierte Potentiale
VZV	Varizella Zoster Virus
ZNS	Zentralnervensystem

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammensetzung der CIS-Kohorte 30

Abbildung 2: Überlebenszeitraten ohne Konversion in eine CDMS in Abhängigkeit von der Zeit 45

Tabelle 1: Demographische Daten, Symptome und EDSS-Werte bei Untersuchungsbeginn sowie EDSS-Werte bei Studienende 31

Tabelle 2: Symptome des klinisch isolierten Syndroms und deren absolute Häufigkeit (n=131) in der CIS-Kohorte 32

Tabelle 3: Anwendung der neuroradiologischen McDonald-Kriterien 2005 und 2010 auf die CIS-Kohorte 35

Tabelle 4: Wertigkeit der McDonald-Kriterien 2005 und 2010 für die Vorhersage der Entwicklung einer CDMS in der CIS-Kohorte 36

Tabelle 5: DIS- und DIT-Kriterien der McDonald-Kriterien 2010 als potentielle Prädiktoren für die Entwicklung einer CDMS 37

Tabelle 6: Ergebnisse der Liquor- und Serumuntersuchungen in der CIS-Kohorte 38

Tabelle 7: DIS- und DIT-Kriterien 2010, Alter, Geschlecht, EDSS-Wert bei Symptombeginn und klinische Symptomatik als potentielle Prädiktoren für die Entwicklung einer CDMS 41

Tabelle 8: Potentielle Prädiktoren für die Schwere der körperlichen Beeinträchtigung nach 24 Monaten 43

Tabelle 9: Einfluss der DIS- und DIT-Kriterien 2010 auf das Risiko der Entwicklung einer CDMS im Verlauf 46

Tabelle 10: Einfluss der DIS- und DIT-Kriterien 2010 sowie weiterer Faktoren auf das Risiko der Entwicklung einer CDMS im Verlauf 47

Anhang:

Tabelle 1A: McDonald-Kriterien 2010 (Polman et al. 2011) 73

Tabelle 2A: Gegenüberstellung der DIS- und DIT-Kriterien der McDonald-Kriterien 2005 und 2010 74

Tabelle 3A: Vewendete MRT-Sequenzen 75

Tabellen 4A-6A: Simulierte logistische Regressionsanalyse: McDonald-Kriterien 2010 und OCB 76-78

Tabellen 7A-9A: Simulierte logistische Regressionsanalyse: McDonald-Kriterien 2010, OCB und MRZ-Reaktion 79-81

8. Literaturverzeichnis

Ahlgren, C., Odén, A., Haghighi, S., Andersen, O., Bergström, T., Lycke, J. (2011). The effect of live, attenuated measles vaccine and measles infection on measles antibody levels in serum and CSF of patients with multiple sclerosis or clinically isolated syndrome. J Neuroimmunol. 235(1-2):98-103.

Amato, M.P., Portaccio, E. (2012). Truly benign multiple sclerosis is rare: let´s stop fooling ourselves-yes. Mult Scler. 18(1):13-14.

Amato, M.P., Zipoli, V., Goretti, B., Portaccio, E., De Caro, M.F., Ricchiuti, L., Siracusa, G., Masini, M., Sorbi, S., Trojano, M. (2006). Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. J Neurol. 253(8):1054-1059.

Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D.H., Scheltens, P., Campi, A., Polman, C.H., Comi, G., Adèr, H.J., Losseff, N., Valk, J. (1997). Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain. 120(Pt11):2059-2069.

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.; Optic Neuritis Study Group. (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. Arch Ophthalmol. 121(7):944-949.

Brettschneider, J., Tumani, H., Kiechle, U., Muche, R., Richards, G., Lehmensiek, V., Ludolph, A.C., Otto, M. (2009). IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. PLoS One. 4(11):e7638.

Cantorna, M.T. (2006). Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. Prog in Biophys Mol Biol. 92(1):60-64.

Comi, G., Filippi, M., Barkhof, F., Durelli, L., Edan, G., Fernández, O., Hartung, H., Seeldrayers, P., Sørensen, P.S., Rovaris, M., Martinelli, V., Hommes, O.R.; Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. (2001). Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet. 357(9268):1576-1582.

Comi, G., Martinelli, V., Rodegher, M., Moiola, L., Bajenaru, O., Carra, A., Elovaara, I., Fazekas, F., Hartung, H.P., Hillert, J., King, J., Komoly, S., Lubetzki, C., Montalban, X., Myhr, K.M., Ravnborg, M., Rieckmann, P., Wynn, D., Young, C., Filippi, M. (2009). Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 374: 1503-1511.

Compston, A., Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. Lancet 372(9648):1502-1517.

Confavreux, C., Vukusic, S., Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain. 126(Pt4):770-782.

Dalton, C.M., Brex, P.A., Miszkiel, K.A., Hickman, S.J., MacManus, D.G., Plant, G.T., Thompson, A.J., Miller, D.H. (2002). Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Ann Neurol. 52(1):47-53.

Degenhardt, A., Ramagopalan, S.V., Scalfari, A., Ebers, G.C. (2009). Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. Nat Rev Neurol. 5(12):672-682.

Díaz-Sánchez, M., Mayra Gómez-Moreno, S., Asunción Morales-Otal, M., Ramos-González, A., Benito-León, J. (2010). Accuracy of MRI criteria for dissemination in space for the diagnosis of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. Mult Scler. 16(5):576-580.

Eriksson, M., Andersen, O., Runmarker, B. (2003). Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 9(3):260-274.

Fazekas, F., Offenbacher, H., Fuchs, S., Schmidt, R., Niederkorn, K., Horner, S., Lechner, H. (1988). Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. Neurology. 38(12):1822-1825.

Felgenhauer, K., Reiber, H. (1992). The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. Clin Investig. 70(1):28-37.

Felgenhauer, K., Schädlich, H.J., Nekic, M., Ackermann, R. (1985). Cerebrospinal fluid virus antibodies. A diagnostic indicator for multiple sclerosis? J Neurol Sci. 71(2-3):291-299.

Fisniku, L.K., Brex, P.A., Altmann, D.R., Miszkiel, K.A., Benton, C.E., Lanyon, R., Thompson, A.J., Miller, D.H. (2008). Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. Brain. 131(Pt3):808-817.

Gluud, C., Gluud, L.L. (2005). Evidence based diagnostics. BMJ. 330(7493):724–726.

Godec, M.S., Asher, D.M., Murray, R.S., Shin, M.L., Greenham, L.W., Gibbs, C.J. Jr, Gajdusek, D.C. (1992). Absence of measles, mumps, and rubella viral genomic sequences from multiple sclerosis brain tissue by polymerase chain reaction. Ann Neurol. 32(3):401-404.

Gold, R. (2012) Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Bochum [Online im Internet.] URL: http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose.html [Stand: 29.09.2014, 11:30].

Gómez-Moreno, M., Díaz-Sánchez, M., Ramos-Gonzáles, A. (2012). Application of the 2010 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in a Spanish cohort of patients with clinically isolated syndromes. Mult Scler. 18(1): 39-44.

Goodin, D.S., Reder, A.T., Ebers, G.C., Cutter, G., Kremenchutzky, M., Oger, J., Langdon, D., Rametta, M., Beckmann, K., DeSimone, T.M., Knappertz, V. (2012). Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNβ-1b trial. Neurology. 78(17):1315–1322.

Granberg, T., Martola, J., Kristoffersen-Wiberg, M., Aspelin, P., Fredrikson, S. (2012). Radiologically isolated syndrome - incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. Mult Scler. 19(3):271-280.

Gronseth, G., Ashman, E.J. (2000). Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 54(9):1720-1725.

Jacobs, L.D., Beck, R.W., Simon, J.H., Kinkel, R.P., Brownscheidle, C.M., Murray, T.J., Simonian, N.A., Slasor, P.J., Sandrock, A.W., and the CHAMPS Study Group (2000). Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med. 343(13):898-904.

Jarius, S., Eichhorn, P., Jacobi, C., Wildemann, B., Wick, M., Voltz, R. (2009). The intrathecal, polyspecific antiviral immune response: Specific for MS or a general marker of CNS autoimmunity? J Neurol Sci. 280(1-2):98-100.

Jarius, S., Franciotta, D., Bergamaschi, R., Rauer, S., Wandinger, K.P., Petereit, H.F., Maurer, M., Tumani, H., Vincent, A., Eichhorn, P., Wildemann,

B., Wick, M., Voltz, R. (2008). Polyspecific, antiviral immune response distinguishes multiple sclerosis and neuromyelitis optica. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 79(10):1134-1136.

Kappos, L., Freedman, M.S., Polman, C.H., Edan, G., Hartung, H.P., Miller, D.H., Montalbán, X., Barkhof, F., Radü, E.W., Metzig, C., Bauer, L., Lanius, V., Sandbrink, R., Pohl, C. (2009). Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. Lancet Neurol. 8(11):987–997.

Kappos, L., Polman, C.H., Freedman, M.S., Edan, G., Hartung, H.P., Miller, D.H., Montalban, X., Barkhof, F., Bauer, L., Jakobs, P., Pohl, C., Sandbrink, R. (2006). Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology. 67(7):1242-1249.

Kilsdonk, I.D., Barkhof, F., Wattjes, M.P. (2011). 2010 revisions to McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis: impact of 3-Tesla magnetic resonance imaging. Ann Neurol. 70(1):182-183.

Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 33(11):1444-1452.

Lechner-Scott, J., Kappos, L., Hofman, M., Polman, C.H., Ronner, H., Montalban, X., Tintore, M., Frontoni, M., Buttinelli, C., Amato, M.P., Bartolozzi, M.L., Versavel, M., Dahlke, F., Kapp, J.F., Gibberd, R. (2003). Can the Expanded Disability Status Scale be assessed by telephone? Mult Scler. 9(2):154-159.

Link, H., Huang, Y.M. (2006). Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. J Neuroimmunol. 180(1-2):17-28.

Lo, C.P., Kao, H.W., Chen, S.Y., Hsueh, C.J., Lin, W.C., Hsu, W.L., Wu, D.K., Liu, G.C. (2009). Prediction of conversion from clinically isolated syndrome to clinically definite multiple sclerosis according to baseline MRI findings: comparison of revised McDonald criteria and Swanton modified criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 80(10):1107-1109.

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(4):907-911.

Masjuan, J., Alvarez-Cermeño, J.C., García-Barragán, N., Díaz-Sánchez, M., Espiño, M., Sádaba, M.C., González-Porqué, P., Martínez San Millán, J., Villar, L.M. (2006). Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. Neurology. 66(4):576-578.

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. Ann Neurol. 50(1):121-127.

Meinl, E., Krumbholz, M., Hohlfeld, R. (2006). B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation. Ann Neurol. 59(6):880-892.

Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., & Filippi, M. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol. 4(5):281-288.

Miller, D.H., Chard, D.T., Ciccarelli, O. (2012). Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol. 11(2):157-169.

Milo, R., Kahana, E. (2010). Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. Autoimmun Rev. 9(5):A387-394.

Montalban, X., Tintoré, M., Swanton, J., Barkhof, F., Fazekas, F., Filippi, M., Frederiksen, J., Kappos, L., Palace, J., Polman, C., Rovaris, M., de Stefano, N., Thompson, A., Yousry, T., Rovira, A., Miller, D.H. (2010). MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology. 74(5);427-434.

Neuhaus, A., Güntner, M., Morrissey, S.P. (2007). Risk factors for conversion to multiple sclerosis in patients with a clinically isolated syndrome. Mult Scler. 13, Suppl. 2, p. S10.

O'Connor, P.W., Tansay, C.M., Detsky, A.S., Mushlin, A.I., Kucharczyk, W. (1996). The effect of spectrum bias on the utility of magnetic resonance imaging and evoked potentials in the diagnosis of suspected multiple sclerosis. Neurology. 47(1):140–144.

Patrucco, L., Rojas, J.I., Miguez, J.S., Cristiano, E. (2013). Application of the McDonald 2010 criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in an Argentinean cohort of patients with clinically isolated syndromes. Mult. Scler. 19(10):1297–1301.

Paty, D.W., Oger, J.J., Kastrukoff, L.F., Hashimoto, S.A., Hooge, J.P., Eisen, A.A., Eisen, K.A., Purves, S.J., Low, M.D., Brandejs, V., et al. (1988). MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. Neurology. 38(2):180-185.

Pelayo, R., Montalban, X., Minoves, T., Moncho, D., Rio, J., Nos, C., Tur, C., Castillo, J., Horga, A., Comabella, M., Perkal, H., Rovira, A., Tintoré, M. (2010). Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? Mult Scler. 16(1):55-61.

Pelayo, R., Tintoré, M., Rovira, A., Rio, J., Nos, C., Grivé, E., Téllez, N., Comabella, M., Montalban, X. (2007). Polyregional and hemispheric syndromes:

a study of these uncommon first attacks in a CIS cohort. Mult Scler. 13(6):731-736.

Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F.D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Waubant, E., Weinshenker, B., Wolinsky, J.S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 69(2):292-302.

.

Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Metz, L.M., McFarland, H.F., O'Connor, P.W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Weinshenker, B.G., Wolinsky, J.S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. Ann Neurol. 58(6):840-846.

Poser, C.M. (2005). The diagnosis and management of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 112(3):199-201.

Poser, C.M., Brinar, V.V. (2004). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. Clin Neurol Neurosurg. 106(3):147-158.

Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C., Johnson, K.P., Sibley, W.A., Silberberg, D.H., Tourtellotte, W.W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol. 13(3):227-231.

Ramsaransing, G.S., De Keyser, J. (2006). Benign course in multiple sclerosis: a review. Acta Neurol Scand. 113(6):359-369.

Reiber, H., Ungefehr, S., Jacobi, C. (1998a). The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. Mult Scler. 4(3):111-117.

Reiber, H. (1998b). Cerebrospinal fluid--physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. Mult Scler. 4(3):99-107.

Reiber, H., Lange, P. (1991). Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. Clin Chem. 37(7):1153-1160.

Reiber, H., Teut, M., Pohl, D., Rostasy, K.M., Hanefeld, F. (2009). Paediatric and adult multiple sclerosis: age-related differences and time course of the neuroimmunological response in cerebrospinal fluid. Mult Scler. 15(12):1466-1480.

Reynolds, R., Roncaroli, F., Nicholas, R., Radotra, B., Gveric, D., Howell, O. (2011). The neuropathological basis of clinical progression in multiple sclerosis. Acta Neuropathol. 122(2):155-170.

Rojas, J.I., Patrucco, L., Critiano, E. (2010). Oligoclonal bands and MRI in clinically isolated syndromes: predicting conversion time to multiple sclerosis. J Neurol. 257(7):1188-1191.

Rovaris, M., Barkhof, F., Calabrese, M., De Stefano, N., Fazekas, F., Miller, D.H., Montalban, X., Polman, C., Rocca, M.A., Thompson, A.J., Yousry, T.A., Filippi, M. (2009). MRI features of benign multiple sclerosis: toward a new definition of this disease phenotype. Neurology. 72(19):1693-1701.

Rovira, A., Swanton, J., Tintoré, M., Huerga, E., Barkhof, F., Filippi, M., Frederiksen, J.L., Langkilde, A., Miszkiel, K., Polman, C., Rovaris, M., Sastre-Garriga, J., Miller, D., Montalban, X. (2009). A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. Arch Neurol. 66(5):587-592.

Runia, T.F., Jafari, N., Hintzen, R.Q. (2013). Application of the 2010 revised criteria for the diagnosis of multiple sclerosis to patients with clinically isolated syndromes. Eur. J. Neurol. Jul 30. doi: 10.1111/ene.12243.

Scalfari, A., Neuhaus, A., Daumer, M., Ebers, G.C., Muraro, P.A. (2011). Age and disability accumulation in multiple sclerosis. Neurology. 77(13):1246-1252.

Schünemann, H.J., Oxman, A.D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G.E., Williams, J.W.Jr, Kunz, R., Craig, J., Montori, V.M., Bossuyt, P., Guyatt, G.H., GRADE Working Group (2008). Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 336(7653):1106–1110.

Selchen, D., Bhan, V., Blevins, G., Devonshire, V., Duquette, P., Grand'Maison, F., Kremenchutzky, M., Lapierre, Y., Li, D., von Riedemann, S.J., Freedman, M. (2012). MS, MRI, and the 2010 McDonald criteria: A Canadian expert commentary. Neurology 79:S1-S15.

Sellner, J., Kraus, J., Awad, A., Milo, R., Hemmer, B., Stüve, O. (2011). The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis – a critical analysis of potential environmental factors. Autoimmun Rev. 10(8):495-502.

Shirani, A., Zhao, Y., Karim, M.E., Evans, C., Kingwell, E., van der Kop, M.L., Oger, J., Gustafson, P., Petkau, J., Tremlett, H. (2012). Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. JAMA J. Am. Med. Assoc. 308(3):247–256.

Sindic, C.J., Monteyne, P., Laterre, E.C. (1994). The intrathecal synthesis of virus-specific oligoclonal IgG in multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 54(1-2):75-80.

Swanton, J.K., Rovira, A., Tintoré, M., Altmann, D.R., Barkhof, F., Filippi, M., Huerga, E., Miszkiel, K.A., Plant, G.T., Polman, C., Rovaris, M., Thompson, A.J., Montalban, X., Miller, D.H. (2007). MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. Lancet Neurol. 6(8): 677-686.

Tintoré, M., Rovira, A., Martínez, M.J., Rio, J., Díaz-Villoslada, P., Brieva, L., Borrás, C., Grivé, E., Capellades, J., Montalban, X. (2000). Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict

conversion to clinically definite multiple sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol. 21(4):702-706.

Tintoré, M., Rovira, A., Río, J., Nos, C., Grivé, E., Sastre-Garriga, J., Pericot, I., Sánchez, E., Comabella, M., Montalban, X. (2003). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. Neurology. 60(1): 27-30.

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? Ann Neurol. 57(2):210-215.

Tintoré, M., Rovira, A., Río, J., Nos, C., Grivé, E., Téllez, N., Pelayo, R., Comabella, M., Sastre-Garriga, J., Montalban, X. (2006). Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. Neurology. 67(6):968-972.

Tintoré, M., Rovira, A., Río, J., Tur, C., Pelayo, R., Nos, C., Téllez, N., Perkal, H., Comabella, M., Sastre-Garriga, J., Montalban, X. (2008). Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? Neurology. 70(13Pt2):1079-1083.

Tintoré, M., Rovira, A., Arrambide, G., Mitjana, R., Río, J., Auger, C., Nos, C., Edo, M.C., Castilló, J., Horga, A., Perez-Miralles, F., Huerga, E., Comabella, M., Sastre-Garriga, J., Montalban, X. (2010). Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. Neurology 75(21):1933-1938.

Trojano, M., Paolicelli, D., Bellacosa, A., Cataldo, S. (2003). The transition from relapsing-remitting MS to irreversible disability: clinical evaluation. Neurol Sci. 24(Suppl 5):S268-270.

Tumani, H., Deisenhammer, F., Giovannoni, G., Gold, R., Hartung, H.P., Hemmer, B., Hohlfeld, R., Otto, M., Stangel, M., Wildemann, B., Zettl, U.K. (2011). Revised McDonald Criteria: the persisting importance of cerebrospinal fluid analysis. Ann Neurol. 70(3):520.

Tumani, H., Tourtellotte, W.W., Peter, J.B., Felgenhauer, K. (1998). Acute optic neuritis: combined immunological markers and magnetic resonance imaging predict subsequent development of multiple sclerosis. J Neurol Sci. 155(1):44-49.

Tur, C., Tintoré, M., Rovira, A., Nos, C., Río, J., Téllez, N., Galán, I., Perkal, H., Comabella, M., Sastre-Garriga, J., Montalban, X. (2008). Very early scans for demonstrating dissemination in time in multiple sclerosis. Mult Scler. 14(5):631-635.

Vermersch, P., Kappos, L., Gold, R., Foley, J.F., Olsson, T., Cadavid, D., Bozic, C., Richman, S. (2011). Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology. 76(20):1697-1704.

Whiting, P., Harbord, R., Main, C., Deeks, J.J., Filippini, G., Egger, M., Sterne, J.A. (2006). Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review. BMJ. 332(7546):875-884.

Whiting, P., Rutjes, A.W., Reitsma, J.B., Bossuyt, P.M., Kleijnen, J. (2003). The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 3:25.

9. Anhang

Tabelle 2A: McDonald-Kriterien 2010 (Polman et al. 2011)

McDonald-Kriterien 2010	
Klinische Präsentation	**Zusätzlich benötigte Daten**
2 Schübe; klinischer Nachweis von ≥ 2 Läsionen oder klinischer Nachweis von 1 Läsion mit verlässlicher Angabe eines vorausgegangenen Schubes in der Vergangenheit	Keine (a)
2 Schübe; klinischer Nachweis von 1 Läsion	DIS, gezeigt durch: • MRT (b) *oder* • Weiteren Schub mit Einbeziehung der anderen Seite
1 Schub; klinischer Nachweis von ≥2 Läsionen	DIT, gezeigt durch: • MRT (c) *oder* • 2. Schub
1 Schub; klinischer Nachweis von 1 Läsion (CIS)	DIS, gezeigt durch: • MRT (b) *oder* • Weiteren Schub mit Einbeziehung der anderen Seite *und* DIT, gezeigt durch: • MRT (c) *oder* • 2. Schub
Schleichendes neurologisches Fortschreiten der Symptome (bei Verdacht auf MS)	Kontinuierliches Fortschreiten der Symptome über 1 Jahr *und* min. 2 der 3 folgenden Kriterien: • Zerebrale DIS (≥1 T2-Läsion in MS-typischen Regionen (periventrikulär, juxtakortikal oder infratentoriell) (d) • Spinale DIS (≥2 asymptomatische spinale T2-Läsionen) • Positives CSF (e)
(a) Keine zusätzlichen Daten nötig. Wenn Untersuchungen (MRT, CSF) mit negativem Befund durchgeführt wurden, ist die Diagnose einer MS mit Vorbehalt zu stellen. Alternative Diagnosen sollten berücksichtigt werden. (b) Nachweis der räumlichen Dissemination nach den Kriterien in Tabelle 2A (c) Nachweis der zeitlichen Dissemination nach den Kriterien in Tabelle 2A (d) Kontrastmittel-aufnehmende und symptomatische infratentorielle Läsionen werden nicht gezählt (e) Nachweis eines positiven CSF durch positive oligoklonale Banden im Liquor und/oder gesteigerten IgG-Index	

Tabelle 2A: Gegenüberstellung der DIS- und DIT-Kriterien der McDonald-Kriterien 2005 und 2010

	McDonald-Kriterien 2005	**McDonald-Kriterien 2010**
DIS		
	Min. 3 der 4 folgenden Kriterien (a)(b): • ≥1 Kontrastmittel-aufnehmende Läsion oder ≥9 T2-Läsionen • ≥1 infratentorielle Läsion • ≥1 juxtakortikale Läsion • ≥3 periventrikuläre Läsionen	≥1 T2-Läsion in min. 2 der 4 folgenden Regionen des ZNS (c)(d): • Periventrikulär • Juxtakortikal • Infratentoriell • Spinal
DIT		
basierend auf 2 MRT	≥1 neue T2-Läsion in einem Verlaufs-MRT im Vergleich zu einem Referenz-MRT, das min. 30 Tage nach Symptombeginn durchgeführt wurde	≥1 neue kontrastmittel-anreichernde oder T2-Läsion in einem Verlaufs-MRT unabhängig vom Zeitpunkt des Referenz-MRT (e)
basierend auf 1 MRT	Nachweis einer kontrastmittel-anreichernden Läsion, die nicht mit dem initialen Symptom assoziiert ist, in einem MRT, das min. 3 Monate nach Smyptombeginn durchgeführt wurde	Zeitgleicher Nachweis einer asymptomatischen, kontrastmittel-anreichernden Läsion und T2-Läsion unabhängig vom Zeitpunkt zum Symptombeginn (e)

(a) basierend auf den Barkhof/Tintoré-Kriterien (Barkhof et al. 1997)
(b) spinale Läsionen können als infratentorielle Läsionen gezählt werden; eine kontrastmittel-anreichernde spinale Läsion zählt wie eine kontrastmittel-anreichernde zerebrale Läsion; spinale T2-Läsionen werden in der Gesamtsumme der T2-Läsionen berücksichtigt
(c) basierend auf Swanton et al. (2007)
(d) symptomatische infratentorielle oder spinale Läsionen sind von den DIS-Kriterien ausgeschlossen
(e) basierend auf Montalban et al. (2010)

Tabellen 3A: verwendete Sequenzen der zerebralen und spinalen MRT

		1,5 Tesla	3 Tesla
Zerebrale MRT			
Transversale T2	**ST**	3-5	3
	TR	2200-4430	2700-3310
	TE	80-122	90-113
Transversale FLAIR	**ST**	5	3-5
	TR	6000-9002	4700-8930
	TE	96-171	94-392
	TI	2000-2370	1800-2500
Transversale T1 (flusskompensiert)	**ST**	3-5	3
	TR	400-600	1900
	TE	10-17	2,5-3,8
Transversale T1 mit KM	**ST**	5	5
	TR	500-983	517
	TE	10-19	10
Transversale MPR mit KM	**ST**	3-5	3-5
	TR	1900-2070	1900
	TE	3,8-4,5	2,5-3,8
	TI		900-1100
Koronare T2 TIRM	**ST**	3-4	2-4
	TR	2500-7050	3000-4000
	TE	61-117	46-97
	TI	150	
Spinale MRT			
Sagitale T2	**ST**	2-3	3
	TR	3000-4500	3500-4000
	TE	111-115	99-118
Sagitale T1	**ST**	3	3
	TR	541-824	400-736
	TE	11-13	8,5-13
Transversale T2	**ST**	3-4	4
	TR	3030-5280	2810
	TE	98-132	101
Transversale T1 mit KM	**ST**	3	4
	TR	400-450	715
	TE	9,2	9,8
Sagitale T1 mit KM	**ST**	3	3
	TR	541-736	400
	TE	12-13	8,5

ST=Schichtdicke , TE=Echozeit, TR=Repetitionszeit, TI=Inversionszeit, T1=T1-Wichtung, T2=T2-Wichtung, FLAIR= Fluid Attenuated Inversion Recovery, TIRM=Turbo-Inversion Recovery-Magnitude, KM=Kontrastmittel, MPR= Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo

Simulierte logistische Regressionsanalyse: McDonald-Kriterien 2010 und OCB

1. Wechsel eines CIS-CIS-Patienten ohne OCB in die Gruppe der CIS-CDMS-Patienten ohne OCB

	CIS-CDMS-Patienten	**CIS-CIS-Patienten**
OCB	15	50
Keine OCB	1	26

	Mittlere Odds Ratio	**% p-Wert<0,05**
DIS McDonald-Kriterien 2010*	4,15	27,8%
DIT McDonald-Kriterien 2010	1,16	0,0%
OCB	4,06	0,0%

Mittlere Sensitivität	**Mittlere Spezifität**	**Mittlere PPV**	**Mittlere NPV**
86,39%	53,16%	36,20%	92,73%

Tabelle 4A: Simulation: Wechsel eines CIS-CIS-Patienten ohne OCB in die Gruppe der CIS-CDMS-Patienten ohne OCB. DIS- und DIT-Kriterien der McDonald-Kriterien 2010 und oligoklonale Banden (OCB) als potentielle Prädiktoren für die Entwicklung einer CDMS (bei Anwendung auf 85 CIS-Patienten), logistische Regressionsanalyse; PPV=positiver prädiktiver Wert, NPV=negativer prädiktiver Wert, *DIS bei Beginn und/oder im Verlauf

2. Wechsel zweier CIS-CIS-Patienten ohne OCB in die Gruppe der CIS-CDMS-Patienten ohne OCB.

	CIS-CDMS-Patienten	**CIS-CIS-Patienten**
OCB	15	50
Keine OCB	2	25

	Mittlere Odds Ratio	**% p-Wert<0,05**
DIS McDonald-Kriterien 2010*	3,74	19,6%
DIT McDonald-Kriterien 2010	1,17	0,0%
OCB	1,92	0,0%

Mittlere Sensitivität	**Mittlere Spezifität**	**Mittlere PPV**	**Mittlere NPV**
83,41%	51,91%	36,27%	90,56%

Tabelle 5A: Simulation: Wechsel zweier CIS-CIS-Patienten ohne OCB in die Gruppe der CIS-CDMS-Patienten ohne OCB. DIS- und DIT-Kriterien der McDonald-Kriterien 2010 und oligoklonale Banden (OCB) als potentielle Prädiktoren für die Entwicklung einer CDMS (bei Anwendung auf 85 CIS-Patienten), logistische Regressionsanalyse; PPV=positiver prädiktiver Wert, NPV=negativer prädiktiver Wert, *DIS bei Beginn und/oder im Verlauf

3. Wechsel dreier CIS-CIS-Patienten ohne OCB in die Gruppe der CIS-CDMS-Patienten ohne OCB.

	CIS-CDMS-Patienten	**CIS-CIS-Patienten**
OCB	15	50
Keine OCB	3	24

	Mittlere Odds Ratio	**% p-Wert<0,05**
DIS McDonald-Kriterien 2010*	3,47	27,1%
DIT McDonald-Kriterien 2010	1,18	0,0%
OCB	1,21	0,0%

Mittlere Sensitivität	**Mittlere Spezifität**	**Mittlere PPV**	**Mittlere NPV**
80,29%	50,88%	36,36%	88,27%

Tabelle 6A: Simulation: Wechsel dreier CIS-CIS-Patienten ohne OCB in die Gruppe der CIS-CDMS-Patienten ohne OCB. DIS- und DIT-Kriterien der McDonald-Kriterien 2010 und oligoklonale Banden (OCB) als potentielle Prädiktoren für die Entwicklung einer CDMS (bei Anwendung auf 85 CIS-Patienten), logistische Regressionsanalyse; PPV=positiver prädiktiver Wert, NPV=negativer prädiktiver Wert, *DIS bei Beginn und/oder im Verlauf

Simulierte logistische Regressionsanalyse: McDonald-Kriterien 2010, OCB und MRZ-Reaktion

1. Wechsel eines CIS-CIS-Patienten ohne OCB in die Gruppe der CIS-CDMS-Patienten ohne OCB

	CIS-CDMS-Patienten	**CIS-CIS-Patienten**
OCB	15	50
Keine OCB	1	26

	Mittlere Odds Ratio	**% p-Wert<0,05**
DIS McDonald-Kriterien 2010*	2,97	0,0%
DIT McDonald-Kriterien 2010	0,71	0,0%
OCB	2,97	0,0%
MRZ-Reaktion	2,03	0,0%

Mittlere Sensitivität	**Mittlere Spezifität**	**Mittlere PPV**	**Mittlere NPV**
86,22%	47,72%	32,99%	92,31%

Tabelle 7A: Simulation: Wechsel eines CIS-CIS-Patienten ohne OCB in die Gruppe der CIS-CDMS-Patienten ohne OCB. DIS- und DIT-Kriterien der McDonald-Kriterien 2010, oligoklonale Banden (OCB) und MRZ-Reaktion als potentielle Prädiktoren für die Entwicklung einer CDMS (bei Anwendung auf 61 CIS-Patienten), logistische Regressionsanalyse; PPV=positiver prädiktiver Wert, NPV=negativer prädiktiver Wert, *DIS bei Beginn und/oder im Verlauf

2. Wechsel zweier CIS-CIS-Patienten ohne OCB in die Gruppe der CIS-CDMS-Patienten ohne OCB.

	CIS-CDMS-Patienten	**CIS-CIS-Patienten**
OCB	15	50
Keine OCB	2	25

	Mittlere Odds Ratio	**% p-Wert<0,05**
DIS McDonald-Kriterien 2010*	2,77	5,5%
DIT McDonald-Kriterien 2010	0,73	0,0%
OCB	1,39	0,0%
MRZ-Reaktion	2,00	1,1%

Mittlere Sensitivität	**Mittlere Spezifität**	**Mittlere PPV**	**Mittlere NPV**
66,89%	60,89%	37,62%	86,36%

Tabelle 8A: Simulation: Wechsel zweier CIS-CIS-Patienten ohne OCB in die Gruppe der CIS-CDMS-Patienten ohne OCB. DIS- und DIT-Kriterien der McDonald-Kriterien 2010, oligoklonale Banden (OCB) und MRZ-Reaktion als potentielle Prädiktoren für die Entwicklung einer CDMS (bei Anwendung auf 61 CIS-Patienten), logistische Regressionsanalyse; PPV=positiver prädiktiver Wert, NPV=negativer prädiktiver Wert, *DIS bei Beginn und/oder im Verlauf

3. Wechsel dreier CIS-CIS-Patienten ohne OCB in die Gruppe der CIS-CDMS-Patienten ohne OCB.

	CIS-CDMS-Patienten	**CIS-CIS-Patienten**
OCB	15	50
Keine OCB	3	24

	Mittlere Odds Ratio	**% p-Wert<0,05**
DIS McDonald-Kriterien 2010*	2,64	3,3%
DIT McDonald-Kriterien 2010	0,74	0,0%
OCB	0,86	0,0%
MRZ-Reaktion	1,99	0,0%

Mittlere Sensitivität	**Mittlere Spezifität**	**Mittlere PPV**	**Mittlere NPV**
57,69%	67,17%	39,57%	82,22%

Tabelle 9A: Simulation: Wechsel dreier CIS-CIS-Patienten ohne OCB in die Gruppe der CIS-CDMS-Patienten ohne OCB. DIS- und DIT-Kriterien der McDonald-Kriterien 2010, oligoklonale Banden (OCB) und MRZ-Reaktion als potentielle Prädiktoren für die Entwicklung einer CDMS (bei Anwendung auf 61 CIS-Patienten), logistische Regressionsanalyse; PPV=positiver prädiktiver Wert, NPV=negativer prädiktiver Wert, *DIS bei Beginn und/oder im Verlauf

Fragebogen zur telefonischen Erfassung stattgehabter Schübe

Name des Patienten: _____
Datum: _____
letzte Konsultation: _____

1. Sind seit Ihrem letzten Besuch in der MS-Ambulanz
   - neue Beschwerden aufgetreten? ◯
   - alte Beschwerden verstärkt aufgetreten? ◯
   - beides? ◯
   - keine Veränderungen eingetreten? ◯
   - eine geringe Besserung der Beschwerden eingetreten? ◯
   - eine deutliche Besserung der Beschwerden eingetreten? ◯

2. Was hat sich verändert? Wann?
   _____

3. Beschwerden (neu aufgetreten bzw. verschlechtert inkl. Zeitpunkt des Auftretens/der Verschlechterung vs. verbessert bzw. unverändert):

Gehen	
Spastik/steife Beine	
Koordinationsstörung der Arme	
Missempfindungen, Kribbeln, Taubheit, Schmerzen	
Blasen-/Stuhlkontrolle	
Sprechen, Schlucken	
Sehstörung	
Doppelbilder	
Schwindel, Gleichgewicht	
Müdigkeit	
Konzentration, Gedächtnis	
Stimmung	
Andere Beschwerden: _____	

☛ *bei mehrfach stattgehabter, möglicher Schübe jeweils neuen Fragebogen (Frage 4 bis 6) ausfüllen!*

4. *Nur bei verstärkten/neuen Beschwerden*: Diese (welche? _____) neuen Beschwerden bzw. diese alten, verstärkt zugenommenen Beschwerden seit dem letzten Besuch in der MS-Ambulanz hielten/halten wie lange an?

<24h	◯
>24h	◯
bis zu 2 Wochen	◯
mehrere Wochen, aber weniger als 3 Monate	◯
mehr als 3 Monate	◯

5. *Nur bei verstärkten/neuen Beschwerden*: Gingen/Gehen die Beschwerden mit einer fiebrigen Erkrankung/Infekt einher?

Ja Nein

6. *Nur bei verstärkten/neuen Beschwerden*: Glauben Sie, dass es sich dabei um einen Schub gehandelt hat/handelt?

Nein	◯
Wahrscheinlich nicht	◯
Schwer beurteilbar	◯
Wahrscheinlich ja	◯
Sicher	◯

7. Fühlten/Fühlen Sie sich durch Ihre Beschwerden in Ihren alltäglichen Aktivitäten beeinträchtigt?

nicht beeinträchtigt	◯
leicht beeinträchtigt	◯
beeinträchtigt (alltäglichen Aktivitäten kann nur noch zum Teil nachgegangen werden)	◯
stark beeinträchtigt (alltäglichen Aktivitäten kann kaum mehr nachgegangen werden)	◯

alltäglichen Aktivitäten kann gar nicht mehr nachgegangen werden

○

8. Haben Sie seit Ihrem letzten Besuch in der MS-Ambulanz aufgrund der geschilderten Probleme eine Kortison-Therapie erhalten? Wenn ja, wann?

   _____

9. Haben Sie seit Ihrem letzten Besuch in der MS-Ambulanz andere Medikamente erhalten, die einem möglichen Schub vorbeugen sollen (Avonex, Rebif, Betaferon, Copaxone, Tysabri)? Wenn ja, wann?

   _____

Fragebogen zur telefonischen Erfassung des EDSS-Scores (nach Lechner-Scott et al. 2003)

1. Wurde die Befragung durchgeführt mit o dem Patienten *nur wenn der Patient nicht in der Lage ist zu kommunizieren bzw. eine persönliche Befragung ablehnt:* o einer Betreuungsperson/einem Angehörigen *bitte das Beziehungsverhältnis aufschreiben:* _____ o einem Arzt *bitte die Spezialisierung aufschreiben:*	
2. Haben Sie seit Ihrem letzten ärztlichen Kontakt irgendwelche Veränderungen bezüglich Ihrer Beschwerden verbunden mit Ihrer Erkrankung beobachtet? o Stark verbessert o Ein wenig verbessert o Unverändert o Leicht verschlechtert o Stark verschlechtert	
3. Sind Sie in der Lage, ohne Hilfe zu laufen? o **Ja** *weiter mit Frage 3a* o **Nein** *weiter mit Frage 4*	
3a. Wie weit können Sie ohne Hilfe laufen? o unbegrenzt (mehr als 8-10km bzw. 2-3 Stunden) o deutlich mehr als 500m o ca. 500m *wenn eine dieser drei Antwortmöglichkeiten angegeben wurde, benutze Frage 10 (Funktionsscore) zur genauen Bestimmung des EDSS-Score!* o 300m o 200m o 100m *Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!* o weniger als 100m *weiter mit Frage 4* o zwischen 100 und 300m , aber keine verlässlichen Daten *weiter mit Frage 3b* *wenn eine der 5 letzten Antwortmöglichkeiten angegeben wurde, muss Frage 10 nicht mehr zur genauen Bestimmung des EDSS-Score herangezogen werden!*	(EDSS 0,0-3,5) (EDSS 2,0-3,5) (EDSS ≥4,0) **EDSS=4,5** **EDSS=5,0** **EDSS=5,5**
3b. Können Sie Ihre normalen, täglichen Aktivitäten verrichten? o ja, keine Beeinträchtigung (aber Gehstrecke < 300m) o unfähig, ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen o nein, normale tägliche Aktivität unmöglich *Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!*	**EDSS=4,5** **EDSS=5,0** **EDSS=5,5**

4. Können Sie mit einseitiger oder beidseitiger Gehhilfe gehen? o nur einseitiges Hilfsmittel (Krücke, Stock) erforderlich *weiter mit Frage 4a* o beidseits Hilfsmittel erforderlich *weiter mit Frage 4b* o unfähig, mehr als einen Schritt mit beidseitiger Unterstützung zu machen *weiter mit Frage 5*	
4a. Wie viele Meter können Sie ohne Rast gehen, wenn Sie ein einseitiges Hilfsmittel (Krücke, Stock) konstant oder intermittierend benutzen? o mehr als 50m *Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!* o weniger als 50m *weiter mit Frage 4b*	**EDSS=6** (EDSS≥6)
4b. Wie viele Meter können Sie ohne Rast gehen, wenn Sie beidseits Hilfsmittel benutzen? o Mehr als 100m o Mehr als 10m, aber weniger als 100m *Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!* o Weniger als 5m *weiter mit Frage 5*	**EDSS=6,0** **EDSS=6,5** (EDSS≥7,0)
5. Benötigen Sie einen Rollstuhl? o Nein *Neubewertung! Zurück zu Frage 3 und 4* o Ja *weiter mit Frage 5a bis 5c*	(EDSS≥7,0)
5a. Bewegen Sie den Rollstuhl weitgehend selbst? o Ja o Nein	(EDSS≥7,0) (EDSS≥7,5)
5b. Transferieren Sie ohne Hilfe (z.B. vom/ins Bett, zur Toilette)? o Ja o Nein	(EDSS≥7,0) (EDSS≥7,5)
5c. Sitzen Sie weniger als 8 Stunden am Tag in Ihrem Rollstuhl? o Ja o Nein	(EDSS≥7,0) (EDSS≥7,5)
Zusammenfassung Fragen 5a bis 5c: o Alle Ja o Eine oder zwei Nein *Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!* o Alle drei Nein *weiter mit Frage 6*	**EDSS=7,0** **EDSS=7,5** (EDSS≥7,5)
6. Sind Sie wenigstens zeitweise tagsüber ans Bett gebunden? o Nein o weniger als 3-4 Stunden am Tag	**EDSS=7,5** **EDSS=8,0**

Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite! o mehr als 4 Stunden am Tag im Bett *weiter mit Frage 7*	 (EDSS≥8,0)
7. Können Sie mit ein wenig Hilfe durch andere Personen folgende Tätigkeiten mit Ihren Armen ausführen?	
7a. Essen o Ja o Nein	
7b. Gesicht waschen o Ja o Nein	
7c. Zähneputzen o Ja o Nein	
Zusammenfassung Fragen 7a bis 7c: o Alle drei oder zwei Tätigkeiten ausführbar o Nur eine Tätigkeit ausführbar *Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!* o keine Tätigkeit ausführbar *weiter mit Frage 8*	 **EDSS=8,0** **EDSS=8,5** (EDSS≥8,5)
WENN DAS GESPRÄCH MIT EINER BETREUUNGSPERSON ODER ARZT GEFÜHRT WIRD:	
8. Ist der Patient in der Lage, das Bett zu verlassen? o Ja *weiter mit Frage 7* o Nein *weiter mit Frage 8a und 8b*	 (EDSS≤8,5) (EDSS≥9,0)
8a. Können Sie den Patienten verstehen, wenn er spricht (bezogen auf Sprechproblemen)? o Ja o Nein	
8b. Kann der Patient essen und schlucken? o Ja o Nein (Magensonde)	
Zusammenfassung Fragen 8a und 8b: o Eine oder zwei Ja o Beide Nein *Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!*	 **EDSS=9,0** **EDSS=9,5**
9. Lebt der Patient? o Ja o Nein *Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!* *Wenn der Patient verstorben ist, notiere Todestag:* _____ *Wenn möglich, notiere Todesursache:*_____ *Wenn möglich, notiere mögliche Beziehung des Todes mit MS:*	 **EDSS=10,0**
10. FUNKTIONSSCORE	
Sehfunktion	

10a. Ist die Sehfunktion in irgendeiner Weise bei Ihnen eingeschränkt (ausgenommen optische Korrekturen wie Brille oder Kontaktlinsen)?
0-1 = nein **2** = Reduziertes Sehvermögen auf einem Auge, Korrekturgläser helfen nicht (das Sehvermögen des anderen Auges ist deutlich besser, beim Blick mit beiden Augen fällt eingeschränktes Sehvermögen kaum auf) **3** = Deutlich eingeschränktes Sehvermögen, auch dann, wenn beide Augen benutzt werden. Es kann jedoch mit Vergrößerungsgläsern gelesen werden, bzw. großgedruckte Buchstaben werden auch ohne Sehhilfe noch gelesen **4** = Sehvermögen beinahe verloren, auch wenn beide Augen benutzt werden bzw. Vergrößerungsgläser verwendet werden
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10a angeben: _____

Hirnstammfunktion
10b. Sehen Sie Doppelbilder, wenn sie etwas betrachten?
0-1 = nein **2**= ja, beim Blick in bestimmte Richtungen, teilweise als störend empfunden **3**= fast immer, als sehr störend empfunden, ein Auge muss zugehalten werden **4**= keine adäquaten Augenbewegungen möglich
10c. Wenn Sie Ihr Gesicht berühren, fühlt sich dies wie immer an?
0-1 = ja, normales Gefühl **2** = leicht vermindertes Gefühl in einigen Teilen des Gesichts **3** = deutlich vermindertes Gefühl in Teilen des Gesichts oder Schmerzattacken **4** = Berührung wird nicht wahrgenommen im kompletten Gesicht oder in der linken oder rechten Gesichtshälfte
10d. Ist ihr Gesicht symmetrisch? Ist Ihr Gesicht symmetrisch, wenn Sie lachen oder die Augenbrauen zusammenziehen? Können Sie Ihre Augen komplett schließen?
0-1 = ja **2** = leichte Asymmetrie beim Lachen oder Zusammenziehen der Augenbrauen **3** = Asymmetrie des Gesichts in Ruhe, Lidschluss eines Auges eingeschränkt **4** = Lidschluss eines oder beider Augen unmöglich
10e. Haben Sie Probleme beim Sprechen? *Im Falle von Kommunikationsschwierigkeiten muss das Gespräch mit einem Angehörigen oder Arzt weitergeführt werden*
0-1 = nein, keine Sprechprobleme **2** = einige Schwierigkeiten beim Sprechen **3** = offensichtliche Dysarthrie, Verständlichkeit nicht eingeschränkt **4** = deutliche Sprechschwierigkeit, Verständlichkeit ist eingeschränkt **5** = Konversation nicht möglich aufgrund schwerer Dysarthrie
10f. Haben Sie Schluckprobleme?
0-1 = nein, normales Schluckverhalten **2** = gelegentliche Schluckprobleme **3** = Schluckschwierigkeiten bei fester Nahrung, nicht aber bei Flüssigkeiten **4** = Schluckschwierigkeiten auch bei flüssiger Nahrungsaufnahme **5** = Notwendigkeit einer Nahrungssonde

Bitte den höchsten Wert aus Fragen 10b bis 10f angeben: _____

	Motorische Funktionen
	10g. Haben Sie Probleme, einen oder beide Arme zu bewegen (keine Probleme mit den Beinen)?
0-1= nein **2** = ein Arm kann nicht über die Horizontale hinaus angehoben werden **3** = ein Arm ist beinahe gelähmt **4** = komplette Lähmung eines Arms	
	10h. Haben Sie Probleme, einen oder beide Beine zu bewegen?
0-1= nein **2** = ein Bein kann in Rückenlage nicht angehoben werden **3** = beinahe kompletter Funktionsverlust eines Beins oder leichte bis moderate inkomplette Lähmung beider Beine **4** = kompletter Funktionsverlust eines Beins oder deutliche inkomplette Lähmung beider Beine **5** = komplette Lähmung beider Beine	
	10i. Haben Sie Probleme, sowohl ihre Beine als auch Arme zu bewegen?
0-2= nein **3** = leichte Schwäche einer Körperhälfte **4** = beinahe keine Funktion einer Körperhälfte oder moderate inkomplette Lähmung beider Arme und Beine **5** = kompletter Funktionsverlust einer Körperhälfte oder deutliche inkomplette Lähmung beider Arme und Beine **6** = komplette Lähmung beider Arme und Beine	
Bitte den höchsten Wert aus Fragen 10g bis 10i angeben: _____	

	Kleinhirnfunktionen
	10j. Haben Sie eine Zittrigkeit oder ungeschickte Körperbewegungen an Ihrem Körper bemerkt?
0-1= nein **2** = Zittern oder ungeschickte Bewegungen sichtbar, aber Bewegungsabläufe adäquat (Handschrift, Schneiden von Fleisch, Zuknöpfen der Kleidung…) **3** = Zittern oder ungeschickte Bewegungen wirken sich negativ auf Bewegungsabläufe aus (Handschrift…) **4** = die meisten Bewegungsabläufe sind sehr schwer durchzuführen aufgrund des Zitterns oder der ungeschickten Körperbewegungen **5** = keine koordinierten Bewegungen möglich	
	10k. Haben Sie Gleichgewichtsprobleme beim Gehen oder Sitzen?
0-1= nein **2** = Gleichgewichtsprobleme beim Zehen- oder Fersengang oder beim Laufen auf einer Linie **3** = Gleichgewichtsprobleme beim normalen Gehen oder Sitzen **4** = Unfähigkeit zu Laufen oder Benötigen von Hilfe anderer Personen oder Hilfsgegenständen aufgrund der Ataxie **5** = Unfähigkeit zu sitzen oder zu gehen auch mit Hilfe	

Bitte den höchsten Wert aus Fragen 10j und 10k angeben: _____

Sensibilität
10l. Wenn Sie Ihrern Körper berühren, fühlt sich dies normal an?
0-1 = normales Gefühl **2** = leicht abgeschwächtes Gefühl bei Berührung einer oder zweier Extremitäten **3** = stark abgeschwächtes Gefühl an einer oder zwei Extremitäten oder leicht abgeschwächtes Gefühl an vielen Teilen des Körpers unterhalb des Kopfes **4** = auch stärkere Berührung wird nicht wahrgenommen an einer oder zwei Extremitäten oder eindeutig abgeschwächtes Gefühl an mehr als zwei Extremitäten **5** = kompletter Gefühlsverlust an einer oder zwei Extremitäten oder moderat abgeschwächtes Gefühl an fast allen Teilen des Körpers **6** = kompletter Gefühlsverlust an allen Teilen des Körpers unterhalb des Kopfs
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10l angeben: _____

Blasen- und Darmfunktion
10m. Haben Sie irgendwelche Probleme beim Wasserlassen oder bei der Stuhlkontrolle?
0-1= nein **2** = mäßig ausgeprägter Harn-/oder Stuhlverhalt; mäßig ausgeprägter Harn- oder Stuhldrang; seltene Harninkontinenz (<1/Woche), Vorlage nötig **3** = häufige Harninkontinenz, aber spontanes Wasserlassen generell möglich **4** = beinahe konstante Katheterisierung (Harn oder Stuhlgang) erforderlich **5** = konstante Harn-Katheterisierung erforderlich, kompletter Blasenfunktionsverlust **6** = kompletter Blasen- und Darmfunktionsverlust
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10m angeben: _____

Geistige Funktionen
10n. Haben Sie irgendwelche Konzentrations- oder Gedächtnisprobleme?
0-1 = nein, oder Stimmungsschwankungen **2** = leichte Wesensänderung, insbesondere unter Stress deutlich oder erhöhte Ermüdbarkeit **3** = mäßige Wesensänderung während des Interviews bemerkbar **4** = auffällige Gedächtnisprobleme während des Interviews bemerkbar **5** = schwere Demenz, komplette Desorientierung
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10n angeben: _____

ZUSAMMENFASSUNG FRAGE 10		
○ Alle „0-1“	○ ohne Gehstreckenbeeinträchtigung ○ mit Gehstreckenbeeinträchtigung, aber mehr als 4km	**EDSS=0,0** **EDSS=1,0**
○ Ein „2“ ○ Zwei „2“ ○ Drei oder vier „2“ ○ Fünf „2“	○ Und kein „ ≥3“ ○ Und kein „ ≥3“ ○ Und kein „ ≥3“ ○ Und kein „ ≥3“	**EDSS=2,0** **EDSS=2,5** **EDSS=3,0** **EDSS=3,5**
○ Ein „3“ ○ Ein „3“ und ein oder zwei „2“ ○ Zwei „3“	○ Und kein „2“ noch „≥4“ ○ Und kein „≥4“ ○ Und kein „2“ noch „≥4“	**EDSS=3,0** **EDSS=3,5** **EDSS=3,5**
○ Ein „≥4“ ○ Mehr als fünf „2“ ○ Mehr als zwei „3“	*Weiter mit Frage 3b und 4* *Weiter mit Frage 3b und 4* *Weiter mit Frage 3b und 4*	(EDSS≥4,0) (EDSS≥4,0) (EDSS≥4,0)
○ Zwei „≥4“ ○ Mehr als zwei „≥4“	*Weiter mit Frage 5 zur Kontrolle* *Weiter mit Frage 6 zur Kontrolle*	(EDSS≥6,0) (EDSS≥7,0)

EDSS-Score:

Schriftlicher Fragebogen zur Erfassung stattgehabter Schübe und zur Erfassung des aktuellen Beeinträchtigungsgrades

1. Sind seit Ihrem letzten Besuch in der MS-Tagesklinik neue Beschwerden oder alte Beschwerden verstärkt aufgetreten?

   □ Ja
   □ Nein

2. *Bei verstärkten/neuen Beschwerden*: Was hat sich verändert (z.B. Einschränkungen beim Gehen; Missempfindungen wie Kribbeln oder Taubheit; Blasen-/Stuhlkontrolle; Sprechen; Schlucken; Sehstörung; Doppelbilder; Schwindel; Gleichgewicht; Müdigkeit; Konzentration, Gedächtnis, Stimmung etc.)?

   _____

3. *Bei verstärkten/neuen Beschwerden*: Haben sich die Beschwerden im Verlauf gebessert?

   □ Ja
   □ Nein

4. *Bei verstärkten/neuen Beschwerden*: Haben Sie seit Ihrem letzten Besuch in der MS-Ambulanz aufgrund der geschilderten Probleme eine Kortison-Therapie erhalten?

   □ Ja
   □ Nein

5. Wie schätzen Sie Ihren AKTUELLEN Beeinträchtigungsgrad ein, unabhängig von in der Vergangenheit zeitweise aufgetretenen Beschwerden?

   □ Keine Beeinträchtigung aufgrund keiner Beschwerden
   □ Geringe Beeinträchtigung aufgrund folgender Beschwerden:
   _____
   □ Mäßige Beeinträchtigung aufgrund folgender Beschwerden:
   _____

□ Starke Beeinträchtigung aufgrund folgender Beschwerden:
_____

□ Stärkst mögliche Beeinträchtigung aufgrund folgender Beschwerden:
_____

10. Danksagung

Danken möchte ich Prof. Dr. Christoph Heesen für die gute Betreuung und konstruktiven Anregungen, Anneke Neuhaus für die statistische Auswertung der Daten, Dr. Susanne Siemonsen und Dr. Liza Reitz für die Unterstützung bei der Auswertung der MRT-Aufnahmen, den übrigen Mitarbeitern der MS-Ambulanz des UKE für die Hilfestellung bei der Datenerhebung sowie meiner Familie für ihre dauerhafte, bedingungslose Unterstützung.

11. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

12. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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 einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

(Barbara Kaulen)