

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Gerloff

**Untersuchungen zur Heterogenität der Multiplen Sklerose –
ein MRT-basierter Algorithmus mit OCT-Korrelation**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Friederike Lintze
aus Bissendorf

Hamburg, 2012

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 25.06.2013**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.**

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

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Jens Fiehler

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Prof. Dr. Gabriele Rune

I Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 2 | Einleitung | 7 |
| 2.1 | Einführung in die MS | 7 |
| 2.1.1 | Definition und Epidemiologie | 7 |
| 2.1.2 | Ätiologie | 7 |
| 2.1.3 | Klinische Präsentation | 8 |
| 2.1.4 | Diagnostik | 9 |
| 2.1.5 | Therapie | 10 |
| 2.2 | Magnetresonanz- und Optische Kohärenztomographie in der MS | 12 |
| 2.2.1 | MRT | 12 |
| 2.2.2 | OCT | 13 |
| 2.3 | Erfassung der Heterogenität der MS | 14 |
| 2.4 | Fragestellung | 20 |
| 3 | Methodik | 21 |
| 3.1 | Studiendesign | 21 |
| 3.2 | Patientenkollektiv | 21 |
| 3.3 | Datenerhebung | 22 |
| 3.3.1 | Klinische Tests | 22 |
| 3.3.2 | MRT | 24 |
| 3.3.3 | OCT | 26 |
| 3.4 | Statistik | 27 |
| 4 | Ergebnisse | 28 |
| 4.1 | Beschreibung der Kohorte | 28 |
| 4.1.1 | Klinische Charakteristika der Kohorte | 28 |
| 4.1.2 | MRT-Charakteristika der Kohorte | 29 |
| 4.1.3 | OCT-Charakteristika der Kohorte | 30 |
| 4.2 | Entwicklung des Stratifikations-Algorithmus | 31 |
| 4.2.1 | Aspekte der Entscheidungsfindung | 31 |
| 4.3 | Subgruppencharakteristika klinischer, MRT- und OCT-Parameter | 32 |
| 4.4 | Subgruppenvergleich | 33 |
| 4.4.1 | Vergleich anhand von MRT-Parametern | 33 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4.4.2 | Vergleich anhand von OCT-Parametern | 35 |
| 4.4.3 | Diskriminanzanalyse anhand von OCT-Parametern | 36 |
| 4.4.4 | Vergleich anhand von klinischen Parametern | 36 |
| 5 | Diskussion..... | 38 |
| 6 | Zusammenfassung | 43 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 44 |
| 8 | Anhang..... | 50 |
| 8.1 | MRT-Protokoll | 50 |
| 8.2 | Diagnosekriterien..... | 50 |
| 8.3 | OCT-Protokoll | 51 |
| 9 | Danksagung..... | 53 |
| 10 | Lebenslauf | 54 |
| 11 | Eidesstattliche Versicherung | 55 |

1 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| ANCOVA | Kovarianzanalyse (engl. <i>Analysis of Covariance</i>) |
| ANOVA | Varianzanalyse (engl. <i>Analysis of Variance</i>) |
| AvKM# | Durchschnittliche Anzahl Kontrastmittel anreichernder Läsionen |
| BHFr | Black Hole Fraction |
| BPF | Brain Parenchymal Fraction |
| CIS | Klinisch Isoliertes Syndrom |
| CSF | Liquor (engl. <i>Cerebrospinal Fluid</i>) |
| DIS | Räumliche Ausbreitung (engl. <i>Dissemination in Space</i>) |
| DIT | Zeitliche Ausbreitung (engl. <i>Dissemination in Time</i>) |
| DTI | Diffusions-Tensor-Bildgebung |
| ED | Erkrankungsdauer |
| EDSS | Extended Disability Status Scale |
| PIEDSS | Progressionsindex des EDSS (EDSS 2. Zeitpunkt/ ED) |
| Δ EDSS | Differenz der EDSS Werte zwischen den Zeitpunkten |
| FOV | Gesichtsfeld (engl. <i>Field of View</i>) |
| FSL | FMRIB Software Library |
| GM | Graue Hirnsubstanz |
| HALEMS | Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS |
| HI-MS | Hoch inflammatorische MS |
| HLA | Humanes Leukozyten Antigen |
| IgG | Immunglobulin G |
| KM | Kontrastmittel |
| Li | Links |
| MIPAV | Medical Image Processing, Analysis and Visualization |
| MOV | Volumen der Medulla Oblongata |
| MPR | Multiplanar rekonstruierte Sequenz |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MS | Multiple Sklerose |
| MSFC | Multiple Sclerosis Functional Composite |
| MTR | Magnetization Transfer Imaging |

| | |
|-----------|---|
| NI-MS | Niedrig inflammatorische MS |
| OCT | Optische Kohärenztomographie |
| OKB | Oligoklonale Banden |
| PD | Protonendichte-Gewichtung |
| PPW | Positiv prädiktiver Wert |
| PWI | Perfusionsgewichtete Bildgebung |
| Re | Rechts |
| RNFLT | Retinale Faserschichtdicke |
| RNFLTmean | Mittlere retinale Faserschichtdicke |
| RNFLTmin | Geringste retinale Faserschichtdicke |
| SD | Standardabweichung |
| SDMT | Symbol Digits Modalities Test |
| SWI | Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung |
| TE | Echozeit (engl. <i>Time of Echo</i>) |
| TI | Inversionszeit (engl. <i>Time of Inversion</i>) |
| TMV | Totales Makulavolumen |
| TMVmean | Mittleres totales Makulavolumen |
| TMVmin | Geringstes totales Makulavolumen |
| TR | Repetitionenzeit (engl. <i>Time of Repetition</i>) |
| T1Gd+ | T1-Gewichtung mit Gadolinium |
| T1Gd+LV | Volumen der T1-hyperintensiven-Läsionen |
| T1LV | Volumen der T1-hypointensiven-Läsionen |
| T2LV | Volumen der T2-hyperintensiven-Läsionen |
| UV | Ultraviolett |
| V.a. MS | Verdacht auf Multiple Sklerose |
| WM | Weißer Hirnschicht |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |
| 9HPT | 9 Hole Peg Test |
| #T2neu | Anzahl neu entstandener T2-Läsionen pro Monat |

2 Einleitung

2.1 Einführung in die MS

2.1.1 Definition und Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische und meist schubförmig verlaufende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Heute ist MS die am häufigsten zu bleibender Behinderung führende neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter (Apperson und Agius, 2011; Compston und Coles, 2002). Derzeit leiden in Deutschland ca. 122.000 Menschen an MS, was einer Erkrankungshäufigkeit von 149,1/100000 entspricht (Hein und Hopfenmuller, 2000; Pugliatti et al., 2006). Die Prävalenzraten unterscheiden sich jedoch in einigen Teilen der Erde. So existiert ein geographisches Nord-Süd-Gefälle: In Norwegen erkranken beispielsweise häufiger Patienten an MS als in Portugal, was den Einfluss von Umweltfaktoren auf die Erkrankung nahelegt (Pugliatti et al., 2006; Sadovnick und Ebers, 1993). Insgesamt geht man weltweit von 2,5 Millionen Erkrankten aus, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (Greer und McCombe, 2011; Koutsouraki et al., 2010). Der Altersgipfel für die Manifestation liegt zwischen 35 und 64 Jahren; selten sind auch Kinder und ältere Menschen betroffen (Pugliatti et al., 2006).

2.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie der MS ist nicht endgültig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass bei den Betroffenen eine genetische Prädisposition für die Erkrankung besteht, welche durch einen äußeren Stimulus, möglicherweise einen viralen Infekt, zur Ausprägung kommt (Mechelli et al., 2010). Pathophysiologisch galten CD-4 positive T-Lymphozyten, die Komponenten der Myelinschicht von Nervenzellen angreifen können, lange als Hauptkomponente bei der Entwicklung der Erkrankung. Diese Hypothese wurde in den letzten Jahrzehnten revidiert und erweitert, so dass mittlerweile davon ausgegangen wird, dass ein heterogenes Bild von Immunzellen – wie B-Zellen, CD8-positive T-Zellen, Monozyten und dendritische Zellen – Einfluss auf den Erkrankungsprozess haben (Franciotta et al., 2008; Hemmer et al., 2002). Zudem scheinen komplexe genetische (z.B. HLA-Subtypen) und Umweltfaktoren (z.B. UV-Strahlung) die Entstehung und den Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen (Mechelli et al., 2010; Sospedra und Martin, 2005).

Insgesamt wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen, welches durch inflammatorische und degenerative Prozesse eine Affektion des zentralen Nervensystems verursacht (Sospedra und Martin, 2005). In der Konsequenz äußert sich die fokale und globale Schädigung des Nervensystems in einer variablen Symptomausprägung. Bei Überwiegen der entzündlichen Komponente wird klinisch ein eher schubförmiger Verlauf beobachtet, wobei das Überwiegen der neurodegenerativen Komponente einen eher progredienten Erkrankungsverlauf mit Entwicklung von bleibender Behinderung hervorrufen kann (Confavreux und Vukusic, 2006; Miller, 2004). Ob beide Komponenten in einem kausalen Zusammenhang stehen, Degeneration auf Inflammation folgt oder ob beide auch/oder unabhängig voneinander/parallel auftreten, ist Gegenstand aktueller Diskussionen (Brück und Stadelmann, 2003; Charil und Filippi, 2007; Frischer et al., 2009; Lassmann, 2007; Trebst et al., 2006).

2.1.3 Klinische Präsentation

Wird an verschiedenen Stellen des ZNS funktionell bedeutsames Nervengewebe geschädigt, kann es, je nach Läsionsort und -größe, zu einer Vielzahl von Symptomen kommen. Es existiert somit kein MS-spezifisches Krankheitsbild; die klinische Präsentation ist vielfältig und von Patient zu Patient verschieden (Compston und Coles, 2008). Häufige Beschwerden sind Sehstörungen, Paresen, Sensibilitätsstörungen wie Kribbelparästhesien oder Hypästhesien, Blasen- und Mastdarmstörungen sowie Gangunsicherheit oder Müdigkeit. Die bei Erstmanifestation am häufigsten betroffenen Gebiete des ZNS sind das Rückenmark mit motorischen und/oder sensiblen Ausfällen (46%), der Sehnerv (21%) und der Hirnstamm mit dem Auftreten von Doppelbildern oder Schluckstörungen bzw. einer Ataxie (10%) (Miller et al., 2005). Nach einmaligem Auftreten eines oder mehrerer Symptome, die nicht durch andere Erkrankungen erklärbar sind, spricht man von einem Klinisch Isolierten Syndrom (CIS), bevor die Diagnose der MS durch das Auftreten eines weiteren Schubs oder durch auffällige paraklinische Untersuchungen (Liquoranalyse, elektrophysiologische Untersuchungen und Magnetresonanztomographie (MRT)) gesichert werden kann.

Ähnlich den Symptomen können die Verläufe der Erkrankung sehr variabel sein. Man unterteilt die MS klinisch in schubförmig-remittierend (85-90%), primär progredient (10-15%) und sekundär progredient, wobei sich letztere Form häufig aus der schubförmigen Variante entwickelt (Lublin und Reingold, 1996). Bislang gibt es jedoch

keinen gesicherten Parameter, der die Entwicklung der MS individuell für einen Patienten vorhersagen kann. Auf einen eher ungünstigen Verlauf der MS können das Betroffensein mehrerer unterschiedlicher Organsysteme, ein geringer zeitlicher Abstand zwischen den ersten beiden Schüben, fortgeschrittene Behinderung nach 5 Jahren Erkrankungsdauer und ein hohes Läsionsvolumen (LV) in der initialen MRT-Untersuchung hinweisen (Degenhardt et al., 2009; Miller et al., 2005). So kann ungeachtet der Tatsache, dass die Erkrankung keine wesentliche Minderung der Lebenserwartung darstellt (Nicholas und Chataway, 2009), die Diagnose einer MS eine schwere psychische Belastung sein (Dennison et al., 2011). Das Auftreten eines neuen Schubereignisses und die Entwicklung körperlicher Defizite sind bislang nicht sicher vorhersehbar.

2.1.4 Diagnostik

Zurzeit existiert keine Untersuchung, die allein die Diagnosestellung der MS erlaubt. Das Auftreten von zwei unabhängigen Schüben wird grundsätzlich als diagnosesichernd angesehen. Während eines erstmaligen Schubereignisses können paraklinische Untersuchungsergebnisse die Diagnosefindung unterstützen. Zu beachten ist, dass lediglich 30-70% der Patienten mit MS-typischen Symptomen, wie z.B. einer Optikusneuritis, im Verlauf eine definitive MS entwickeln (Miller et al., 2005). Grundsätzlich ist es deshalb Ziel diagnostischer Maßnahmen, alternative Diagnosen auszuschließen bzw. die MS-typische zeitliche (engl. *Dissemination in Time*, DIT) und räumliche Ausbreitung (engl. *Dissemination in Space*, DIS) im ZNS möglichst früh nachzuweisen (Sospedra und Martin, 2005). Auf Grund dessen werden bei einem Patienten mit MS-charakteristischen Symptomen neben der körperlichen und elektrophysiologischen Untersuchung auch eine Liquoruntersuchung und eine MRT-Untersuchung des Kopfes oder der Wirbelsäule durchgeführt. Hinweise auf das Vorliegen einer MS sind bei der Liquoruntersuchung nachweisbare Oligoklonale Banden (OKB), eine ZNS-eigene Synthese von IgG-Antikörpern und eine erhöhte Zellzahl. Im MRT sprechen T2-hyperintense und T1-hypointense bzw. Kontrastmittel anreichernde Läsionen (T1Gd+) für eine MS (Compston und Coles, 2008). Derzeit finden die McDonald-Kriterien weltweit am häufigsten Anwendung zur Diagnosestellung der MS, welche 2001 zuerst definiert und 2005 sowie 2010 revidiert wurden (McDonald et al., 2001; Polman et al., 2005; Polman et al., 2011). So ist es nach

der aktuellsten Revision der Kriterien (Polman und Rudick, 2010) möglich, die Diagnose der MS nach nur einem Schubereignis zu stellen, falls durch MRT-Untersuchungen die räumliche und zeitliche Ausbreitung der Erkrankung im ZNS dargestellt werden kann. Die räumliche Dissemination liegt vor, wenn mindestens eine Läsion an zwei oder mehr MS-typischen Hirnregionen (paraventrikulär, juxtakortikal, subkortikal und infratentoriell) vorhanden ist (Polman et al., 2011; Rovira et al., 2009; Swanton et al., 2006). Die zeitliche Dissemination ist gegeben, wenn – unabhängig von dem Intervall, das zwischen den MRT-Untersuchungen liegt – eine neue T2-hyperintense Läsion an typischer Lokalisation detektiert wird oder gleichzeitig T1Gd+ und nicht anreichernde Läsionen sichtbar sind (Polman et al., 2011; Rovira et al., 2009)

2.1.5 Therapie

Bis heute ist MS nicht heilbar. Therapeutische Maßnahmen erfolgen zur Erkrankungsmodulation und -suppression und zielen auf die längst mögliche Erhaltung von körperlichem und psychosozialem Wohlbefinden ab. Bei einem akuten Schubgeschehen kann eine hoch dosierte Kortisontherapie erfolgen, die eine Besserung der Beschwerden bzw. die Verhinderung weiterer Progression bewirken kann. Das Fortschreiten der Erkrankung scheint dadurch jedoch nicht verhindert zu werden (Beck, 1995; Filippini et al., 2000). Sorgt die Kortikoidtherapie nicht für eine Besserung der akuten Symptomatik, ist es möglich, eine Plasmapherese durchzuführen, die bei einigen der erwachsenen Patienten Wirkung zeigt (Keegan und Noseworthy, 2002; Keegan et al., 2005; Ruprecht et al., 2004; Schilling et al., 2006).

Seit ca. 20 Jahren sind immunmodulatorische Präparate zur Behandlung der MS verfügbar. Es handelt sich bei den am häufigsten verwendeten Basistherapeutika (Betainterferone und Glatirameracetat) um Medikamente, deren Sicherheit und Wirkung vor allem bei Patienten mit CIS und schubförmig-remittierender MS beschrieben wurde (Ann Marrie und Rudick, 2006; Zvartau-Hind et al., 2002). Langfristig konnte eine gute Verträglichkeit dieser Medikamente beobachtet werden. Einschränkend wurde jedoch berechnet, dass z.B. bei Interferonen nur 14 von 100 Patienten eine Besserung der Schubrate angaben (Rice et al., 2001). Ein Nachteil besteht zudem darin, dass die Medikamente subkutan oder intramuskulär gespritzt werden müssen und keine Möglichkeit der oralen Verabreichung besteht. Als Nebenwirkungen bei Glatirameracetat können Reizungen an der Injektionsstelle und Kreislaufreaktionen

auftreten; bei Betainterferonen sind Grippe-ähnliche Symptome, Fatigue, Myalgien und eine Erhöhung der Leber-Transaminasen beschrieben (Kieseier und Stuve, 2011; O'Connor et al., 2009). Ein anderes Problem stellt das unterschiedliche Ansprechen verschiedener Ethnien auf die vorhandenen Präparate dar. Es wurde z.B. beschrieben, dass Afroamerikaner in der EVIDENCE Studie schlechter auf Interferon- β 1a angesprochen haben als weiße Patienten (Cree et al., 2005). In den meisten Fällen ist das Ansprechen auf ein Medikament hingegen nicht sicher vorhersehbar.

Zeigen die Basistherapeutika keine bzw. nicht ausreichende Wirkung oder wird ein progredienter Verlauf unter der Therapie beobachtet, stehen aggressivere Medikamente wie Mitoxantron, Natalizumab und Fingolimod zur Verfügung. Mitoxantron ist ein Zytostatikum, das intravenös verabreicht werden muss und immunsuppressiv wirkt. Die Indikation für dieses Medikament ist mit Vorsicht zu stellen, da gezeigt wurde, dass die Therapie mit akuten Leukämien und Kardiotoxizität assoziiert sein kann (Ellis und Boggild, 2009; Ghalie et al., 2002). Natalizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der alle vier Wochen, ebenfalls intravenös, verabreicht wird. Trotz beschriebener Wirksamkeit in der Behandlung der MS (Polman et al., 2006) ist zu berücksichtigen, dass die Entwicklung einer Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML) in Verbindung mit Natalizumab beobachtet wurde – PML ist eine akute, progrediente Erkrankung des ZNS, die durch eine (Re-)Aktivierung des JC-Virus entsteht (Clifford et al., 2010). Nach aktuellem Wissenstand liegt das Risiko bei Patienten, die mit Natalizumab behandelt werden und bei denen keine JC-Virus Antikörper im Blut nachweisbar sind, eine PML zu entwickeln bei $< 1/10000$.

Auch bei anderen, neueren Medikamenten ist das Risikoprofil zu beachten. Zurzeit sind Präparate in der Erprobung, die oral gegeben werden können (z.B. Cladribine (Giovannoni et al., 2010)). So wurde erst kürzlich Fingolimod in Europa unter dem Namen Gilenya zur Eskalationstherapie bei MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf zugelassen (Cohen et al., 2010; Kappos et al., 2010; Khatri et al., 2011). Des Weiteren sind die Verwendung von anderen monoklonalen Antikörpern wie Rituximab oder Daclizumab und eine Stammzelltransplantation für schwer betroffene Patienten als mögliche Therapieansätze in der Diskussion (Kieseier und Stuve, 2011; Schippling et al., 2008).

Insgesamt muss von Neurologen und Patienten vor dem Initiieren jeder Therapie das Verhältnis von Risiko zu Nutzen abgewogen werden. Offen zugängliches Informationsmaterial kann Patienten bei der Entscheidung für oder gegen ein

Medikament helfen (Heesen et al., 2010). Als Alternative oder Ergänzung zur medikamentösen Therapie können auch Physio- und Psychotherapien sowie rehabilitative Maßnahmen eine Rolle bei der Behandlung der MS spielen und zur Bewältigung der Erkrankung beitragen.

2.2 Magnetresonanz- und Optische Kohärenztomographie in der MS

2.2.1 MRT

Das technische Prinzip der Magnetresonanz- oder auch Kernspintomographie wurde 1946 zum ersten Mal beschrieben und spielt seit Anfang der 80er Jahre eine immer wichtigere Rolle in der Medizin (Young et al., 1981). Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren, wie dem konventionellen Röntgen oder der Computertomographie, werden hier keine Röntgenstrahlen, sondern Magnetfelder und Radiowellen verwendet (Reiser et al., 2008).

Die Eigenschaften von Wasserstoff-Ionen (Protonen), die sich in allen Geweben des menschlichen Körpers befinden, spielen bei der Entstehung eines Magnetresonanztomogramms eine wichtige Rolle. Diese drehen sich mit einem kreiselähnlichen Impuls um die eigene Achse (Kernspin) und erzeugen dabei ein geringes Magnetfeld. Befindet sich ein stärkeres Magnetfeld in der Nähe des Körpers, richten sie sich parallel dazu aus (Siedentopf, 2002). Beim in der Medizin genutzten MRT hat dieses Magnetfeld meist eine Stärke zwischen 1 - 3 Tesla (Hinton et al., 2003). Die Frequenz, mit der die Protonen um dessen Achse rotieren (= Präzessionsfrequenz), verhält sich proportional zu dieser Feldstärke (Siedentopf, 2002). Vom MRT können intermittierend hochfrequente elektrische Wellen ausgesendet werden, die die Protonen energetisch anregen. Bleiben diese Impulse aus, bewegen sich die Protonen in ihren Grundzustand zurück und setzen bei diesem als Relaxation bezeichneten Vorgang Energie in Form von magnetischen Impulsen frei. Diese Energie kann gemessen und als unterschiedlich grauer Kontrastwert bildlich dargestellt werden (Dössel, 2000). Die Relaxationszeit in Längsrichtung wird mit der Konstante T1 beschrieben, die die Zeit beschreibt, in der 63% der Atome wieder in ihren Grundzustand zurückgekehrt sind; die Relaxationszeit in Querrichtung wird als T2

bezeichnet. Eine Bilderfolge, die in Abhängigkeit von der T1-Konstante entsteht, nennt sich somit T1-Gewichtung und zeigt wasserhaltige Substanzen dunkel (= hypointens); entsteht sie T2-abhängig, so nennt sie sich T2-Gewichtung und zeigt wasserhaltige Substanzen hell (= hyperintens) (Wetzke, 2007). Zur örtlichen Lokalisation der erfassten Signale, die das zu untersuchende Organ darstellen sollen, werden so genannte Gradienten-Spulen genutzt, die in das MRT integriert sind und die Daten in beliebiger Schichtführung (z.B. horizontal oder sagittal) zwei- oder dreidimensional aufnehmen und rekonstruieren können (Dössel, 2000).

Eine Weiterentwicklung der MRT-Technik stellt die Nutzung von Gadolinium (Gd) haltigem Kontrastmittel dar, wobei sich Gd anreichernde Läsionen in der T1-Gewichtung hyperintens zeigen und für eine Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke sprechen (Miller et al., 1988). Vorteile der Kernspintomographie sind die fehlende ionisierende Strahlenbelastung und die gute, nicht invasive Darstellung von Weichteilkontrasten (Dössel, 2000). Bei der Diagnosestellung und der Verlaufskontrolle sowie dem Überwachen des therapeutischen Ansprechens auf ein Medikament spielen MRT-Parameter in der MS seit den 90er Jahren eine immer wichtigere Rolle und werden als sensitivste paraklinische Größen angesehen (Ge, 2006; Holst et al., 2008, Trebst et al., 2006; Young et al., 1981).

2.2.2 OCT

Die optische Kohärenztomografie (OCT) wurde vor ca. 20 Jahren entwickelt und ist eine neue Methode, um innerhalb von Sekunden schmerzfrei dreidimensionale Bilder von lebendem Gewebe – in diesem Fall der Schichtdicke der Retina – zu erheben und Veränderungen in deren Binnenstruktur zu erfassen (Fjeldstad et al., 2011; Gabriele et al., 2011). Dabei wird Licht geringer Kohärenzlängen in einen Proben- und einen Referenzstrahl gespalten: Der Probenstrahl wird auf das zu untersuchende Gewebe projiziert und zu einem großen Teil gestreut sowie zum kleineren Teil reflektiert. Der Referenzstrahl verläuft eine variable Strecke und wird von einem beweglichen Spiegel zurückprojiziert. Mit einem Interferometer kann die Reflexion beider Strahlen zusammengefügt (interferiert) und so ein Bild der zu untersuchenden Struktur generiert werden (Holmes, 2009).

In Studien konnte gezeigt werden, dass bei MS-Patienten die retinale Faserschichtdicke (= RNFLT) im Vergleich zu gesunden Patienten überproportional mit dem Alter

abnimmt (Petzold et al., 2010). Dies gilt sowohl für Patienten, die einmal eine Optikusneuritis hatten, als auch für Patienten, bei denen ausschließlich andere Organsysteme durch die MS betroffen waren (Siger et al., 2008). Somit geht man davon aus, dass das OCT einen zusätzlichen paraklinischen Parameter darstellt, um den Verlauf und die Schwere der Degeneration zu erfassen (Petzold et al., 2010; Sepulcre et al., 2007; Siger et al., 2008).

2.3 Erfassung der Heterogenität der MS

Die MS stellt sich nicht nur in der Schwere der Symptomatik und im Ansprechen auf die Therapie, sondern in vielen anderen Bereichen als Erkrankung mit starken interindividuellen Unterschieden dar (Noseworthy et al., 2000). Dieses heterogene Bild wird kontrovers diskutiert und gilt in der Literatur als mögliche Ursache dafür, dass es trotz intensiver Forschung noch nicht gelungen ist, einen verlässlichen Biomarker, diagnostischen Test oder spezifische Therapien für alle MS-Patienten zu entwickeln (Miller, 2004). Ein Streitpunkt ist zudem die Frage, ob dem unterschiedlichen Ausmaß von Entzündung und Degeneration ein Erkrankungsprozess mit mehreren aufeinander folgenden Schritten oder verschiedene Erkrankungsmechanismen zugrundeliegen (Barnett et al., 2009; Compston und Coles, 2002).

Die wiederkehrende, unterschiedliche Ausprägung von Entzündungsherden und von Degeneration im Gehirn sowie vorhandene OKB im Liquor spiegeln Gemeinsamkeiten im Erkrankungsgeschehen wider (Freedman et al., 2005; Ramagopalan et al., 2010). Gerade das Ausmaß, die Lokalisation und die Morphologie von Entzündungsherden und der fokalen oder globalen Degeneration können sich jedoch deutlich unterscheiden.

Confavreux und Kollegen verglichen 2003 verschiedene Patientenkollektive mit schubförmiger oder progredienter MS und stellten fest, dass klinische Prädiktoren wie initialer Verlauf, Alter oder Geschlecht bis zu einem bestimmten Zeitpunkt die Entwicklung von Behinderung beeinflussen. Nach dem Erreichen des EDSS von vier war das Fortschreiten der Behinderung zwischen den Patientengruppen in dieser Studie hingegen ähnlich (Confavreux et al., 2003). Den Autoren zufolge spreche dieses Ergebnis für einen heterogenen Beginn der Erkrankung mit einem homogenen Fortschreiten ab dem Erreichen eines bestimmten Erkrankungsstadiums. So könne nach dem Erreichen eines EDSS von vier ein finaler pathophysiologischer Mechanismus den Verlauf der Erkrankung bestimmen.

Die Auffassung anderer Autoren ist, dass konstant unterschiedliche Pathomechanismen, genetische und/oder Umweltfaktoren sowie die alternierende Kombination selbiger, langfristig verschiedene Erkrankungsverläufe hervorrufen können (Brück und Stadelmann, 2005; Compston und Coles, 2008). Auf Grundlage dieser Annahme gibt es in der Literatur Versuche, verschiedene Subtypen der MS zu ermitteln:

2000 wurde durch Lucchinetti und Kollegen eine Subklassifizierung von Patienten anhand von neuropathologischen Untersuchungen MS-typischer Plaques vorgenommen, deren Proben durch Biopsien und Autopsien gewonnen wurden. Die Autoren beschrieben vier Subgruppen, die sich in der Art der Demyelinisierung der weißen Substanz und im histopathologischen Erscheinungsbild unterscheiden (Lucchinetti et al., 2000). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die untersuchten Gruppen.

Tabelle 1: Essentielle Charakteristika der verschiedenen Arten der Demyelinisierung in der MS

| Art der Demyelinisierung | Pathologie | Wahrscheinlicher Mechanismus |
|--|--|--|
| (I) Makrophagen vermittelt | Perivenöse Entstehung der Läsionen; Strahlenförmige Ausbreitung; Infiltrate aus T-Zellen und Makrophagen; Aktivität von Makrophagen/ Mikroglia assoziiert mit Myelindegeneration. | T-Zell vermittelte Entzündung mit aktivierten Makrophagen/ Mikroglia; Demyelinisierung durch Toxine der Makrophagen. |
| (II) Antikörper vermittelt | Läsionen wie in I, aber zusätzlich Ablagerung von Immunglobulinen und Komplementfaktoren in Gebieten mit akutem Myelinschaden. | T-Zell vermittelte Entzündung mit aktivierten Makrophagen/ Mikroglia; Komplement vermittelte Lyse des durch Antikörper markierten Myelins. |
| (III) Distale Oligodendrogliopathie | Entzündung durch T-Zellen und Makrophagen; Vaskulitiden der kleinen Gefäße mit Endothelschaden und Mikrothromben; Degeneration der distalen Oligodendrozyten, gefolgt von der Apoptose und Demyelinisierung. | T-Zell vermittelte Vaskulitis der kleinen Gefäße mit sekundärer ischämischer Schädigung des weißen Substanz. |
| (IV) Primäre Oligodendrogliopathie mit sekundärer Demyelinisierung | Läsionen wie in (I), jedoch ausgeprägte Degeneration der Oligodendrozyten am Randsaum der Plaques in der weißen Substanz. | T-Zell vermittelte Entzündung mit aktivierten Makrophagen/ Mikroglia; Demyelinisierung durch Toxine der Makrophagen |

| | | |
|--|--|---|
| | | und metabolisch geschwächten Oligodendrozyten; genetischer Defekt der Oligodendrozyten? |
|--|--|---|

Tabelle 1: Essentielle Charakteristika der verschiedenen Arten der Demyelinisierung in der MS; aus: (Lassmann et al., 2001)

Da in dieser Studie ältere und frischere Läsionen in einem Gehirn eines Patienten jeweils ähnliche pathologische Merkmale aufwiesen, wurde den Autoren zu Folge die Hypothese gestützt, dass unterschiedliche Pathomechanismen zwischen MS-Patienten konstant bestehen. Diese Annahme ist Voraussetzung für eine mögliche Subgruppenspezifische Therapie, die 2005 von Brück konkretisiert wurde. Für Patienten der Subgruppe I sei Glatirameracetat oder Interferon Beta auf Grund der T-Zell- und Makrophagen-Interaktion eine therapeutische Option; Typ-II-Patienten sollten in der akuten Phase mit einer Plasmapherese behandelt werden und für die Subgruppen des Typs III und IV mit Oligodendrozytenbeteiligung seien anti-exzitotoxische oder anti-apoptotische Medikamente vielversprechend (Brück, 2005). In diesem Sinne untersuchten Keegan und Kollegen retrospektiv 19 Biopsate von MS-Patienten, die sich zuvor einer Plasmapherese unterzogen hatten. Die oben genannte Hypothese stützend, sprachen nur die Patienten des Subtyps II mit ausgeprägter Antikörper- und Komplementbeteiligung auf die Therapie an (Keegan et al., 2005).

Barnett und Kollegen hingegen postulieren, dass die oben beschriebene histopathologische Heterogenität durch unterschiedliche Läsionsstadien – resultierend aus einem einzigen Pathomechanismus und unterschiedlichem Läsionsalter – zu erklären sei (Barnett et al., 2009). Zu einer ähnlichen Auffassung kamen Breij und Kollegen, die 2008 Hirnregionen mit aktiver Demyelinisierung untersuchten und ein homogenes histopathologisches Erscheinungsbild beschrieben – vergleichbar mit Typ-II-Läsionen nach Lucchinetti. Im Gegensatz zu den von Lucchinetti und Kollegen rekrutierten Patienten in frühen Erkrankungsstadien handelte es sich hierbei um Patienten mit gesicherter, fortgeschrittener MS (Breij et al., 2008; Lucchinetti et al., 2000). Die Autoren vertreten deshalb die Ansicht, dass die heterogen erscheinende Pathologie von MS-Läsionen in späteren Erkrankungsstadien zurückgehe und der dominierende Mechanismus in der Pathologie der MS die Komplement- und Antikörper-vermittelte Phagozytose der Myelinschicht sei (Breij et al., 2008).

Allgemein bei histopathologischen Untersuchungen muss jedoch eine Biopsie

durchgeführt werden, die invasiv und bei MS-Patienten für diagnostische Zwecke nur in seltensten Fällen zu rechtfertigen ist. Es ist deshalb Gegenstand aktueller Forschung, histopathologische Befunde mit anderen, weniger invasiven paraklinischen Untersuchungen wie dem MRT oder dem OCT zu korrelieren.

In einer Studie von Siger und Kollegen (2008) konnte gezeigt werden, dass die retinale Faserschichtdicke im OCT von MS-Patienten (mit und ohne vorangegangener Optikusneuritis) geringer ist als in der gesunden Kontrollgruppe und mit höheren T1- und T2-Läsionsvolumina im MRT korreliert (Siger et al., 2008). Die Forschungsgruppe um Lucchinetti fand 2005 Hinweise dafür, dass eine vermehrte Ansammlung von Makrophagen am Läsionsrand mit einem ringförmigen Anreichern von Kontrastmittel in T1 und einer Hypointensität an Rändern von T2-Läsionen assoziiert ist (Lucchinetti, 2005; Trebst et al., 2006). Nessler und Kollegen versuchten 2007 MRT-Parameter im Mausmodell mit histopathologischen Mustern zu korrelieren. Sie untersuchten die MRT-Läsionen von Mäusen mit experimenteller autoimmuner Enzephalitis (EAE) histologisch und unterteilten MRT-Läsionen in Typ A (hypointens in T1 sowie T2) und Typ B (hypointens in T1 und hyperintens in T2). Typ A-Läsionen zeigten dabei eine signifikant vermehrte Ansammlung von Immunzellen und verstärkter Myelindestruktion. Die Autoren postulieren, dass dieses Modell zur Erforschung des Ansprechens auf neue Therapien geeignet sein kann (Nessler et al., 2007). Da hypointense Läsionen in der T2-Gewichtung bei Menschen mit MS selten beschrieben wurden (Llufriu et al., 2010) und nur in bestimmten Erkrankungsstadien vorkommen, ist die Anwendbarkeit dieses Mausmodells zur histologischen Differenzierung von MRT-Läsionen bei Menschen unwahrscheinlich.

Neben Untersuchungen zur Erfassung der Histopathologie der MS anhand von MRT-Parametern zeigen Studien zudem, dass von bestimmten MRT- und OCT-Parametern Rückschlüsse auf die klinische Erscheinung der Erkrankung gezogen werden können. So spreche hochgradige Degeneration für fortgeschrittenen Gewebsschaden, könne im MRT durch verschiedene Parameter abgebildet werden und als Prädiktor für die Entwicklung von Behinderung gelten (Bermel und Bakshi, 2006; Truyen et al., 1996). In einer Studie von Sepulcre und Kollegen (2007) war eine geringe retinale Schichtdicke mit der Entwicklung von Behinderung assoziiert (Sepulcre et al., 2007).

In diesem Sinne wird aktuell versucht, einen spezifischen MRT- oder OCT-Parameter zu finden, der den klinischen Verlauf und das Ansprechen auf Medikamente prognostizieren kann bzw. eine frühe Einteilung in so genannte „Responder“ und „Non-

Responder“ erlaubt (McFarland, 2010; Petzold et al., 2010; Pronin et al., 2003; Rio et al., 2009). Möglicher Grund dafür, dass es noch nicht endgültig gelungen ist, einen geeigneten Parameter zu finden, ist, dass die in der Diagnostik verwendeten MRT-Sequenzen (T1 und T2) nicht direkt axonalen bzw. Myelinschaden abbilden. So repräsentieren T2-hyperintense-Läsionen vermehrten Wassergehalt; T1-hypointense-Läsionen können Ausdruck eines Ödems, inflammatorischer Zellen und inkompletter Demyelinisierung sein (Holst et al., 2008; McFarland, 2010). Auch werden bei Studien zur MS häufig verschiedene klinische Verlaufsformen (schubförmig und progredient; behandelt und unbehandelt) oder andere Erkrankungen aus dem MS-Formenkreis (z.B. Neuromyelitis Optica) in einer gemeinsamen Kohorte untersucht. Die unterschiedliche Präsentation dieser Verlaufsformen/Erkrankungsformen im MRT kann die Korrelation mit klinischen Parametern zusätzlich erschweren.

Bielekova und Kollegen konnten mit Hilfe konventioneller MRT-Parameter und der Differenzierung von Inflammation (gemittelte T1Gd+-Läsionen) und Degeneration (Brain Parenchymal Fraction (BPF) = Anteil der grauen und weißen Substanz am gesamten intrakraniellen Volumen und Black Hole Fraction (BHFr) = Anteil der T1-hypointensen-Läsionen an der T2-Läsionslast)) einen Algorithmus entwickeln, der MS-Patienten einer unbehandelten Kohorte in vier unterschiedliche Subgruppen unterteilt (1a = niedrig inflammatorisch/niedrig degenerativ, 1b = niedrig inflammatorisch/hoch degenerativ, 2a = hoch inflammatorisch/niedrig degenerativ, 2b = hoch inflammatorisch/hoch degenerativ, (Abb. 1)) (Bielekova et al., 2005). Dabei spiegelt Inflammation die Hauptkomponente für die Entwicklung akuter Symptome und Degeneration die Hauptkomponente für die Entwicklung von Behinderung wider (Bermel und Bakshi, 2006; Lucchinetti et al., 2000; Miller, 2004). Als Maß für Inflammation galt die mittlere Anzahl T1Gd+-Läsionen aus drei-monatlichen MRT-Untersuchungen; als Maß für fokale Degeneration die BHFr und für globale Degeneration die BPF. Die Mediane der Kohorte stellten Grenzwerte dar, um Patienten in hoch oder niedrig inflammatorisch bzw. in hoch oder niedrig degenerativ zu unterteilen (siehe Abb. 1). Es wurden insgesamt 71 unbehandelte Patienten in einer Querschnittstudie und weitere 71 Patienten in einer Längsschnittstudie über acht Jahre untersucht. Die Subgruppen unterschieden sich signifikant in den untersuchten MRT-Parametern für Entzündung und Degeneration sowie im klinischen Verlauf. In der über acht Jahre verfolgten Kohorte blieb die Verteilung der Patienten auf die Subgruppen konstant, was die These unterstützt, dass mit dem Algorithmus nicht unterschiedliche

Erkrankungsstadien gezeigt werden, sondern der Einteilung langfristig verschiedene Phänotypen zu Grunde liegen (Bielekova et al., 2005).

Abbildung 1 Stratifizierung nach Bielekova et al. (2005)

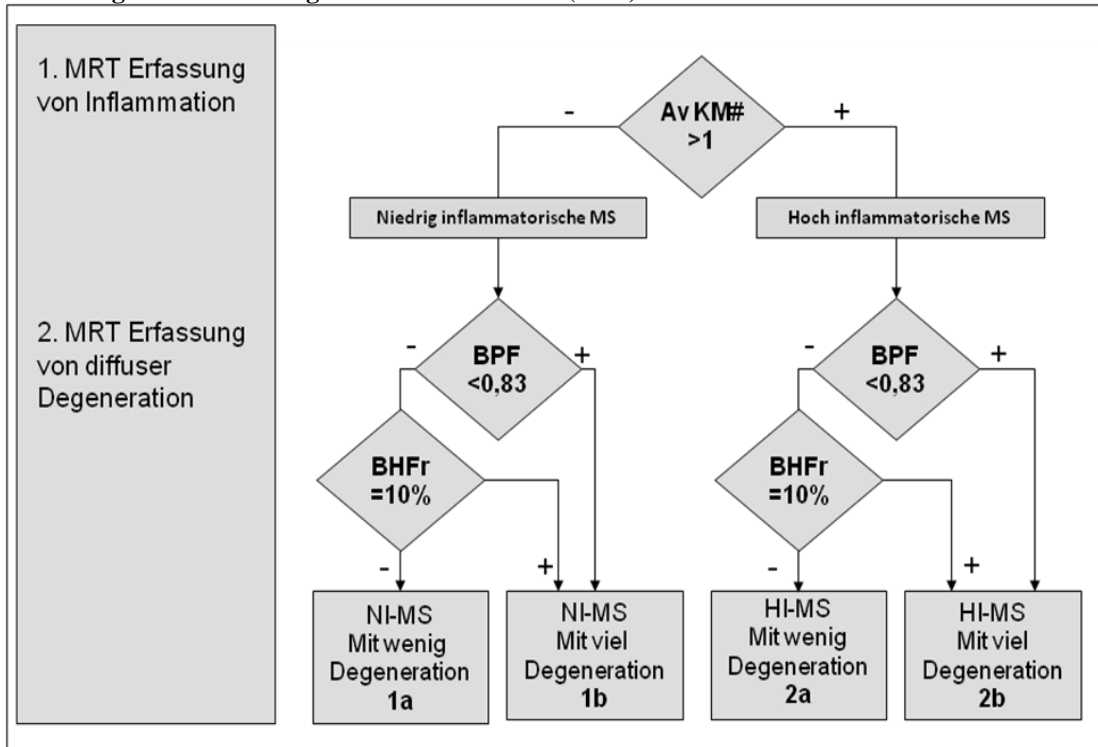


Abb. 1: Stratifizierungsalgorithmus nach Bielekova und Kollegen; aus: Bielekova et al. 2005; (MRT = Magnetresonanztomographie, Av.KM# = durchschnittliche Anzahl der Kontrastmittelläsionen, BPF = Brain Parenchymal Fraction, BHFr = Black Hole Fraction, NI-MS = niedrig inflammatorische MS, HI-MS = hoch inflammatorische MS)

2.4 Fragestellung

In der vorliegenden Studie soll die Arbeit von Bielekova und Kollegen validiert und vereinfacht werden. Folgende Fragestellungen werden hierbei berücksichtigt:

- 1.) Ist es durch Reduktion auf zwei MRT-Aufnahmen, Verlängerung des Untersuchungsintervalls auf sechs bis zwölf Monate und Veränderung der Stratifikatoren möglich, einen vereinfachten, im klinischen Alltag praktikablen Algorithmus zu entwickeln, der die Unterscheidung in vier signifikant unterschiedliche Subtypen ermöglicht?
- 2.) Können Parameter der optischen Kohärenztomographie (OCT-Parameter: totales Makulavolumen (TMV) und retinale Faserschichtdicke (RNFLT)) die MRT-basierte Einteilung der Subtypen stützen?
- 3.) Unterscheiden sich die MRT-basierten Subgruppen signifikant in klinischen Parametern (Extended Disability Status Scale (EDSS), Multiple Sclerosis Functional Composit (MSFC) und Hamburger Lebensqualitätsfragebogen (HALEMS))?

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit stellt eine Folgestudie der Querschnittstudie von Bielekova und Kollegen (2005) mit modifizierten Parametern und Zeitpunkten dar. Anstelle von drei konsekutiven MRT-Untersuchungen wurden zwei Untersuchungen mit einem größeren Intervall von mindestens sechs und maximal zwölf Monaten durchgeführt. Wie in der Studie von Bielekova und Kollegen sollten mehrere Parameter zur Stratifizierung der MS-Patienten verwendet werden. Als Parameter für Inflammation wurde die Anzahl der T1Gd+-Läsionen gezählt und gemittelt. Im Unterschied zur Vorstudie von Bielekova wurde zudem die Anzahl neu entstandener T2-Läsionen zum zweiten Zeitpunkt pro Intervall zwischen den MRT-Untersuchungen (in Monaten) hinzugefügt. Zur Darstellung von fokaler und globaler Degeneration wurden, wie in der Vorstudie, die BHF_r und die BPF erhoben.

Die Messungen fanden ausschließlich an unbehandelten MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf oder an Patienten mit v. a. eine schubförmige MS statt. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 18 bis 61 Jahren. Mit dem Ziel der Entwicklung einer praktikablen und im Alltag einfach anzuwendenden Subklassifizierung unbehandelter Patienten mit schubförmiger MS wurden die einzelnen Stratifikatoren des erfassten Datenpools verschieden kombiniert und verglichen (z.B. T1Gd+ versus T2neu; BHF_r und BPF kombiniert versus nur BPF). Die entstandene Subklassifizierung sollte durch Korrelation der Subgruppen mit klinischen und paraklinischen (OCT) Parametern bzgl. ihrer diagnostischen Relevanz und klinischen Prognosefähigkeit geprüft werden. Verwendete OCT-Parameter waren das TMV und die RNFLT. Verwendete klinische Parameter waren der Progressionsindex des EDSS (PIEDSS = EDSS/Erkrankungsdauer (Jahren)); Δ EDSS (Änderung des EDSS im beobachteten Zeitintervall) und andere funktionelle Subscores des EDSS. Zudem wurden Teile des HALEMS und des MSFC untersucht.

3.2 Patientenkollektiv

Die Studie wurde durch die Hamburger Ethikkommission geprüft und bewilligt. Alle teilnehmenden Patienten wurden über die vorliegende Arbeit aufgeklärt und haben

schriftlich eingewilligt. Die Patientendaten wurden retrospektiv und prospektiv erhoben. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die MS-Tagesklinik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf zwischen Oktober 2003 und Oktober 2010. Insgesamt wurden 60 unbehandelte Patienten (weiblich: 40, männlich: 20) mit möglicher (21%) oder gesicherter schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (79%) eingeschlossen. 89% der Patienten (53/60) wurden noch nie immunmodulatorisch behandelt; 10% (6/60) hatten immunmodulatorische Medikamente vor Eintritt in die Studie erhalten und ein Patient wurde zwischen beiden MRT-Scans mit Kortison behandelt (>2 Monate vor dem 2. MRT). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 3,9 Jahre (0,1-15,7). Alle Patienten erhielten zwei MRT-Untersuchungen des Kopfes – zu Beginn der Studie und nach sechs bis maximal zwölf Monaten (mittleres Intervall: 8 Monate \pm 2SD).

Die Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn a) bei Studieneintritt \geq 1 Läsion in \geq 2 charakteristischen anatomischen Arealen (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell und spinal) vorhanden waren (Swanton et al., 2006; Polman et al., 2011) und b) sie als unbehandelt galten. Patienten wurden als unbehandelt definiert, wenn sie sich in den letzten vier Wochen vor Studienbeginn keiner Kortisonbehandlung, drei Monate vor Studienbeginn keiner Interferonbehandlung und sechs Monate vor Studienbeginn keiner Tysabri- oder Copaxonebehandlung unterzogen hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die a) eine Kortisonbehandlung erhielten innerhalb von 30 Tagen vor dem ersten oder zweiten MRT, b) einen Schub hatten innerhalb von 30 Tagen vor Einschluss in die Studie (1. MRT) und c) andere gravierende Erkrankungen (andere als MS) hatten.

3.3 Datenerhebung

3.3.1 Klinische Tests

Zur körperlichen und kognitiven Funktionsprüfung wurden der „Extended Disability Status Scale“ (EDSS) erhoben, ausgewählte Fragen aus dem „Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS“ (HALEMS) ausgewertet und Teile des „Multiple Sclerosis Functional Composit“ (MSFC) durchgeführt.

Der EDSS ist eine Leistungsskala, die auf einer standardisierten neurologischen

Untersuchung von acht funktionellen Systemen von MS Patienten beruht. Sie wurde 1983 entwickelt und stellt die international am häufigsten verwendete Untersuchung zur Erfassung von Behinderung bei MS-Patienten dar (Kurtzke, 1983). Die zu untersuchenden Systeme beinhalten die motorische Funktion, die Kleinhirnfunktion, die Hirnstammfunktion, die Sensibilität, die Blasen- und Mastdarmfunktionen sowie die Sehfunktion. Sie kann Werte zwischen 0 (keine Beeinträchtigung durch MS) und 10 (Tod durch MS) annehmen.

Für die vorliegende Arbeit wurde ein Progressionsindex, der den EDSS-Gesamtwert im Verhältnis zur Erkrankungsdauer wiedergibt ($PIEDSS = EDSS/Erkrankungsdauer$ (ED)), errechnet. Die Veränderung des EDSS-Werts zwischen beiden MRT-Zeitpunkten wurde als $\Delta EDSS$ (= Differenz des EDSS zwischen 1. und 2. Zeitpunkt) dargestellt. Nur nicht-schubassoziierte EDSS-Werte gingen in die Analyse ein (Definition: EDSS-Testung mindestens einen Monat vor oder nach dem letzten Schub).

Der HALEMS erfasst multiple Aspekte der Lebensqualität von MS-Patienten (Gold et al., 2001). Erfragt werden unter anderem Fatigue und Kognition, Beweglichkeit der Extremitäten, soziale Funktion und Depressivität sowie sexuelle Funktion und eigene Einschätzung des Behinderungsgrads. Patienten haben die Möglichkeit, die Beeinträchtigung auf einer Skala zwischen 1 (gar nicht) bis 5 (sehr stark) anzugeben. Für die vorliegende Studie wurden die Ergebnisse aus jeweils zwei Fragen zur Depressivität, Kognition und Fatigue gemittelt und analysiert.

Der MSFC setzt sich aus drei Komponenten zusammen, welche die Kognition, die Beweglichkeit der oberen und der unteren Extremitäten untersuchen (Fischer et al., 1999). Zur Erfassung der Beinfunktion wird wiederholt die Zeit gemessen, die ein Patient braucht, um eine vorgegebene Gehstrecke (7,5m oder 25 Schritte) ohne Pause zu gehen. In die Analyse gingen die aus beiden Testläufen gemittelten Rohwerte in Sekunden ein. Mit dem 9HPT (engl. *9 Hole Peg Test*) wird die Feinmotorik der oberen Extremität untersucht. Es wird die Zeit registriert, in der ein Patient neun Holzstifte in Bohrungen auf einem dafür vorgesehenen Steckbrett einbringen und gleich darauf wieder entfernen kann. Diese Werte wurden für die statistische Auswertung in Z-Scores übertragen, bei denen die Ergebnisse im Verhältnis zu einer gesunden Vergleichskohorte betrachtet werden und sich als Standardabweichung der Norm darstellen. Zur Erfassung der kognitiven Leistung wird im Rahmen des MSFC üblicherweise der PASAT (engl. *Paced Auditory Serial Addition Test*) durchgeführt, bei dem Patienten im Drei-Sekunden-Takt eine Zahl präsentiert wird, die mit der vorher

gehört addiert werden soll (Gronwall, 1977). Dieser Test gehört jedoch nicht zu den routinemäßig durchgeführten Untersuchungen der MS-Tagesklinik, da der stattdessen durchgeführte SDMT (engl. *Symbol Digit Modalities Test*) unter den Patienten eine höhere Akzeptanz hat. Im Rahmen dieser Untersuchung versucht der Patient innerhalb von 90 Sekunden komplexen Figuren Zahlen zuzuordnen, die am Anfang des Testbogens in einem Schlüssel vorgegeben sind. Hohe (positive) Werte sind als gut zu bewerten, da Patienten mit einer besseren Konzentrationsleistung mehr Zahlen zuordnen können (Polman und Rudick, 2010).

3.3.2 MRT

3.3.2.1 MRT-Akquisition

Es wurden zwei MRT-Untersuchungen des Kopfes an einem 1,5-Tesla-Gerät des UKEs (Magnetom Sonata, Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer Standard Kopfspule durchgeführt. Dabei wurden jeweils eine Protonendichte-Gewichtung (PD), eine T2-gewichtete Sequenz (PD, TE: 33 ms, T2, TE: 116 ms, TR 3540 ms, Anzahl der Schichten PD/T2: 19/19, Schichtdicke: 5 mm, Schichtabstand: 1,5 mm, Gesichtsfeld (FOV): 230 mm, (Matrix: 256×256), eine T1-gewichtete Sequenz nach Injektion von Gd (T1Gd+, TE: 10 ms, TR 500 ms, Anzahl der Schichten 19, Schichtdicke: 5 mm, Schichtabstand: 1,5 mm, FOV: 230 mm, Matrix: 256×256) sowie eine multiplanar rekonstruierte T1-gewichtete Sequenz (T1MPR, TE: 3,82 ms, TR 1900 ms, Anzahl der Schichten: 259, Schichtdicke: 1 mm, Schichtabstand: 0mm, FOV: 256 mm, Matrix: 256×256) angefertigt.

3.3.2.2 MRT-Datenanalyse

Alle MRT-Bilder wurden von zwei unabhängigen Gutachtern ausgewertet, die von erfahrenen Neuroradiologen geschult wurden. T2/PD, T1- und T1Gd+-Läsionsvolumina wurden semiautomatisch mit JIM 5.0 (Java Image software, Xinapse Systems, Northants, UK) berechnet. T2/PD-Läsionsvolumina, Läsionsanzahl und T1-hypointense-Läsionen wurden aus dem zweiten MRT ermittelt, während T1Gd+-Läsionsanzahl und -volumina aus beiden Zeitpunkten ermittelt wurden. Allgemein galt bei der Auswertung der Bilder, dass jede Läsion über alle Schichten markiert wurde, in denen sie sichtbar war. Hyperintense Läsionen in der PD-Gewichtung wurden

gekennzeichnet, wenn sich ein entsprechendes Korrelat in der T2-Gewichtung fand. Dabei waren physiologische Aufhellungen im MRT-Bild, wie beispielsweise perivaskuläre Räume, von tatsächlichen, hyperintensiven Läsionen zu differenzieren. Im Zweifelsfall wurde die potenzielle Läsion nicht gezählt. Konfluierende Hyperintensitäten wurden als eine Läsion gezählt. Ebenso wurden in der Voruntersuchung bestehende Läsionen in der Kontrolluntersuchung noch markiert, wenn sie signalgemindert waren, solange sie klar erkennbar waren. Falls sich eine Läsion im Vergleich zur Voruntersuchung um mehr als 100% vergrößert hatte, wurde sie als neue Läsion gezählt. Bei ungenauer Repositionierung des zweiten MRTs wurde eine neue Läsion gezählt, wenn Sie auf mehreren Schichten sichtbar war. Bei guter Repositionierung wurde eine neue Läsion auch gezählt, wenn Sie auf einer Schicht sichtbar war.

Für die Analyse wurden neue T2-Läsionen in ein Verhältnis zur Anzahl der Monate zwischen beiden MRTs gesetzt ($\#T2_{\text{neu}} = \text{Anzahl neuer T2-Läsionen} / \text{Anzahl der Monate zwischen beiden MRTs}$). T1-hypointense-Läsionen wurden als so genannte Black Holes identifiziert, wenn ihr Grauwert zwischen dem der grauen Substanz und des Liquors lag und ein T2 hyperintensives Korrelat bestand. War die Kontur der Läsion diffus, wurde nur der Teil markiert, auf den das genannte Kriterium zutraf. Die Anzahl der T1Gd+-Läsionen wurde über beide Zeitpunkte gemittelt. Läsionsvolumina des zweiten Zeitpunkts wurden zur Berechnung der Black Hole Fraction (BHFr, s.u.) herangezogen. Die BHFr stellt einen Parameter für die fokale Gehirndegeneration dar und spiegelt den Anteil der T1-hypointensen-Läsionen wider, die gleichzeitig hyperintens in T2 und nicht Kontrastmittel anreichend in T1 sind. Zur Darstellung der globalen Degeneration wurden graue Substanz (gray matter = GM), weiße Substanz (white matter = WM) und der Liquor (CSF) aus beiden Zeitpunkten getrennt voneinander mit Hilfe von FAST (Smith et al., 2002) eines „Tools“ aus FSL (engl. *FMRIB Software Library*) (Smith et al., 2004) in der T1MPR Sequenz segmentiert. Vor der Hirngewebssegmentierung wurden – um das Detektieren hypointenser Läsionen als graue Substanz zu vermeiden – mit JIM erstellte T1-Läsionsmasken in die T1MPR Sequenz implementiert – ersetzt durch individuell ermittelte WM-Werte. Des Weiteren wurde die Brain Parenchymal Fraction (BPF, s.u.) aus beiden Zeitpunkten als Maß für die globale Degeneration errechnet und der Mittelwert aus beiden Zeitpunkten bestimmt.

Tabelle 2 Berechnung der MRT-Parameter für Degeneration

| | |
|---------------------|-----------------------------|
| Berechnung der BHFr | $(T1LV*100)/(T2LV-T1Gd+LV)$ |
| Berechnung der BPF | $(GM+WM)/(GM+WM+CSF)$ |

Tabelle 2: BHFr = Black Hole Fraction, BPF = Brain Parenchymal Fraction, T1LV = Volumen der T1-hypointensen Läsionen, T2LV = Volumen der T2-hyperintensen Läsionen, T1Gd+LV = Volumen der T1 Gadolinium anreichernden Läsionen, GM = graue Substanz, WM = weiße Substanz, CSF = Liquor

3.3.3 OCT

Als zusätzliche paraklinische Untersuchung wurde bei einer Subgruppe (n = 36) ein OCT durchgeführt. Es wurden die retinale Faserschichtdicke (RNFLT) und das totale Makulavolumen (TMV) beider Augen an einem SD-OCT Gerät bestimmt (Heidelberg-Spectralis® SD-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany, Spectralis software version 5.2.4.0, Eye Explorer software 1.6.2.0). Dieses Gerät hat den Vorteil, dass es ein konfokales Laserophthalmoskop beinhaltet, welches dazu dient, Augenbewegungen aktiv zu verfolgen (TrueTrac™). Zur Erfassung der RNFLT wurden bei jedem Patienten zwei zirkuläre 3,4mm (12°)-Aufnahmen um den Kopf des Sehnervs mithilfe eines Standardprotokolls angefertigt und mit einem integrierten Segmentationsalgorithmus berechnet. Das TMV wurde mit dem so genannten *Fast Macula Volume* Protokoll erfasst.

Die Untersuchungen wurden in einem abgedunkelten Raum ohne Weittropfung der Augen durchgeführt, und die Qualität der Aufnahmen wurde von drei unabhängigen Gutachtern bewertet. Folgende Gründe konnten zum Ausschluss eines OCTs führen: Anpassungs- oder Algorithmenfehler, niedrige Signalstärke (< 15), schlechte Darstellung des Fundus und vorhandene Netzhautdefekte, die die Berechnung der RNFLT beeinflussen konnten. Bei beiden Parametern wurde zum 2. Zeitpunkt des Studiendesigns der Mindestwert (entspricht dem niedrigeren Wert von beiden Augen) sowie der Mittelwert (von beiden Augen jedes Patienten) der Faserschichtdicke ermittelt und in die Analyse einbezogen.

3.4 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS 15.0 durchgeführt. Für die Subgruppenvergleiche mit MRT-, klinischen und paraklinischen Parametern wurde die ANOVA (engl. *Analysis of Variance*) verwendet. Waren die Werte der Parameter nicht normalverteilt, wurden Sie zuvor mit dem natürlichen Logarithmus (\log_e) logarithmiert. Bei der ANOVA wurde der Einfluss einer unabhängigen Variable (in diesem Fall der Subgruppierung) auf eine abhängige Größe (z.B. EDSS-Werte) untersucht und hier zur Erfassung von Unterschieden zwischen den Subgruppen herangezogen. Anschließend wurden alle Gruppenvergleiche in einer ANCOVA mit dem Alter, dem Geschlecht und der Erkrankungsdauer als Kovariaten (engl. *Analysis of Covariance*) erneut analysiert und kontrolliert. Die ANCOVA verbindet eine einfaktorielle Varianzanalyse mit einer Regressionsanalyse und detektiert Effekte von unabhängigen Variablen. Für alle abhängigen Variablen wurde durch diese Analyse geprüft, ob das Alter, das Geschlecht oder die Erkrankungsdauer die Ergebnisse signifikant beeinflussten. War dies der Fall, wurde der p -Wert der beeinflussenden Größe zusätzlich angegeben.

Zur Berechnung des Vorhersagewerts der OCT-Parameter in Bezug auf die MRT-Subgruppenzuordnung wurde eine Diskriminanzanalyse durchgeführt, bei der die Subgruppenzugehörigkeit als Gruppenvariable und die OCT-Parameter als unabhängige Variablen dienten.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Kohorte

4.1.1 Klinische Charakteristika der Kohorte

Für die Studie wurden im Zeitraum zwischen Oktober 2003 und Oktober 2010 MRT- und klinische Daten erhoben. Alle Parameter, die die Kohorte beschreiben, sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Tab. 3). Insgesamt war die klinische Beeinträchtigung der Kohorte gering (52% der Patienten hatten einen EDSS < 2).

Tabelle 3 Klinische Daten

| Parameter | |
|--|--|
| Alter [Jahre] | 38 (20-60) |
| Geschlecht männlich / weiblich Anzahl | 20 (33%) / 40 (67%) |
| ED [Jahre] | 1,4 (0,08-15,7) |
| Verlaufsform - V. a. schubförmige MS - gesicherte schubförmige MS Anzahl | 12 (20%) 48 (78,7%) |
| OKB - positiv - negativ - keine Angabe Anzahl | 47 (78%) 3 (5%) 10 (17%) |
| Erstmanifestation - Sehnerventzündung - Sensibilitätsstörung - Motorische Störung - Andere Störung - keine Angabe Anzahl | 24 (40%) 17 (28%) 4 (7%) 11 (18%) 4 (7%) |
| EDSS [Punktzahl] | 1,5 (0-4,5) |
| Funktionsbereiche [Punktzahl] Motorik | 0 (0-3) |

| | |
|-----------------------------|-------------------|
| Hüpfen | 0 (0-2) |
| Kleinhirnfunktion | 0 (0-3) |
| Sensibilität | 1 (0-3) |
| Blasenfunktion | 0 (0-2) |
| Sehfunktion | 0 (0-2) |
| kognitive Funktion | 0 (0-2) |
| PIEDSS [Punktzahl] | 0,3 (0-2,5) |
| Δ EDSS [Punktzahl] | 0 (-2,0-2,5) |
| MSFC | |
| - Gehstrecke (7,5 m) [sec] | 4,35 (2,7-7,0) |
| - SDMT [Standardabweichung] | 0 (-2-1) |
| - HPT [Standardabweichung] | -0,2 (-2,65-4,38) |
| HALEMS | |
| Fatigue [Punktzahl] | 1,5 (1-4,5) |
| Depression [Punktzahl] | 1,5 (1-5) |
| Kognition [Punktzahl] | 1,5 (1-4,5) |

Tabelle 3: Klinische Daten: Angabe der Mediane (Bereich); age = Alter, ED = Erkrankungsdauer bei Studieneintritt; OKB = Oligoklonale Banden; EDSS zum zweiten Zeitpunkt, nicht schubassoziiert; PIEDSS = Progressionsindex EDSS (2. EDSS/ED); MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite; HALEMS = Hamburger Lebensqualitäts-Fragebogen für MS

4.1.2 MRT-Charakteristika der Kohorte

Der Median der gezählten und aus beiden Zeitpunkten gemittelten T1Gd+-Läsionen liegt bei 0. Da T1Gd+-Läsionen in der Literatur als Maß für Entzündung beschrieben werden, kann die Kohorte insgesamt als im niedrig entzündlichen Bereich eingestuft werden (Lucchinetti et al., 2000; Lucchinetti et al., 2003). Der Median der #T2neu liegt bei 0,34 (Mittelwert: 0,4). Die benignen Verlaufsformen der Kohorte werden in verschiedenen MRT-Parametern deutlich: das T1Gd+LV betrug bei 60% der Patienten 0; 53% hatten ein T2LV < 2ml; bei 75% betrug die #T2neu < 0,5; 90% hatten < 2ml T1LV und die BPF betrug bei 51,6% > 78%. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die ermittelten MRT-Parameter der Kohorte.

Tabelle 4 MRT-Parameter

| | |
|----------------------|----------------|
| T1Gd+ [Anzahl] | 0 (0-3,5) |
| T1LV [ml] | 0,1 (0-8,2) |
| T1LV/ ED [ml/Jahr] | 0,02 (0-1,7) |
| T2LV [ml] | 1,8 (0,1-25,5) |
| T2LV/ ED [ml/Jahr] | 0,6 (0-5,8) |
| T2-Läsionen [Anzahl] | 13,5 (2-66) |
| #T2neu [Anzahl] | 0,34 (0-2,1) |
| BHFr [%] | 3,2 (0-55) |
| BPF [%] | 78,2 (74-83) |

Tabelle 4: MRT-Parameter der Kohorte. Angabe des Medians (Bereich); T1Gd+ = T1 Gadolinium anreichernde Läsionen; ED = Erkrankungsdauer; T1LV = T-Läsionsvolumen; T2LV = T2-Läsionsvolumen; #T2neu = neu entstandene T2-Läsionen geteilt durch die Monate zwischen den MRT-Untersuchungen; BHFr = Black Hole Fraction; BPF = Brain Parenchymal Fraction (Mittelwert aus beiden Zeitpunkten; Angabe der T1LV, T2LV, T2-Läsionen und der BHFr zum zweiten Zeitpunkt.

4.1.3 OCT-Charakteristika der Kohorte

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die ermittelten OCT-Parameter der Kohorte.

Tabelle 5 OCT-Parameter

| | |
|-----------------------------|---------------|
| RNFLTmin [μm] | 83,8 (53-107) |
| RNFLTmean [μm] | 89,0 (60-112) |
| TMVmin [mm^3] | 8,3 (7,7-8,9) |
| TMVmean [mm^3] | 8,5 (7,9-9,1) |

Tabelle 5: OCT-Parameter der Kohorte; RNFLT = Retinale Faserschichtdicke, TMV = Totales Makulavolumen, Angabe des Mittelwerts (Bereich); RNFLTmin = geringste gemessene Retinale Faserschichtdicke; RNFLTmean = mittlere Retinale Faserschichtdicke; TMVmin = geringstes totales Makulavolumen; TMVmean = mittleres totales Makulavolumen.

4.2 Entwicklung des Stratifikations-Algorithmus

4.2.1 Aspekte der Entscheidungsfindung

Bielekova und Kollegen verwendeten in ihrem Algorithmus den Median der T1Gd+-Läsionen ihrer Kohorte, um zwischen niedrig und hoch entzündlich zu differenzieren. Bei der vorliegenden Kohorte beträgt der Median der T1Gd+-Läsionen wie oben beschrieben 0. So entstanden unter Anwendung des von Bielekova und Kollegen vorgeschlagenen Stratifikators in unserer Kohorte keine gleichmäßig verteilten Gruppen. Alternativ wurde die #T2neu als Cut-Off-Wert verwendet, um zwischen hoch und niedrig entzündlich zu differenzieren. Des Weiteren war im Vergleich zu der „Bielekova-Kohorte“ die BHFr der Kohorte dieser Studie verhältnismäßig niedrig (3,2% im Vergleich zu 10%), was u.a. durch die kurze Erkrankungsdauer erklärbar sein kann. Zudem ist es möglich, dass aufgrund einer insgesamt niedrigen Anzahl und kleinen Größe der T1-hypointensen-Läsionen in der Kohorte, die Detektion nicht immer gelang und damit die Anzahl falsch negativ gewerteter Läsionen hoch war. Diesen Überlegungen nach wurde die BHFr aus unserem Algorithmus ausgeschlossen und die Stratifizierung der Degeneration nur anhand der BPF durchgeführt (Barkhof et al., 2009).

Somit wurden die Patienten mit Hilfe des Medians der #T2neu als Cut-Off-Wert (0,34) in eine hoch und eine niedrig inflammatorische Gruppe eingeteilt. Danach wurden sie in hoch und niedrig degenerative Subgruppen eingeteilt, wobei als Cut-Off-Wert der Median der BPF (78%) zur Unterteilung der Patienten diene. So entstanden vier spezifische Subgruppen (niedrig entzündlich/ niedrig degenerativ = 1a, niedrig entzündlich/ hoch degenerativ = 1b, hoch entzündlich/ niedrig degenerativ = 2a, hoch entzündlich, hoch degenerativ = 2b, siehe Abb. 2).

Abbildung 2 Studiendesign und neuer MRT-Algorithmus

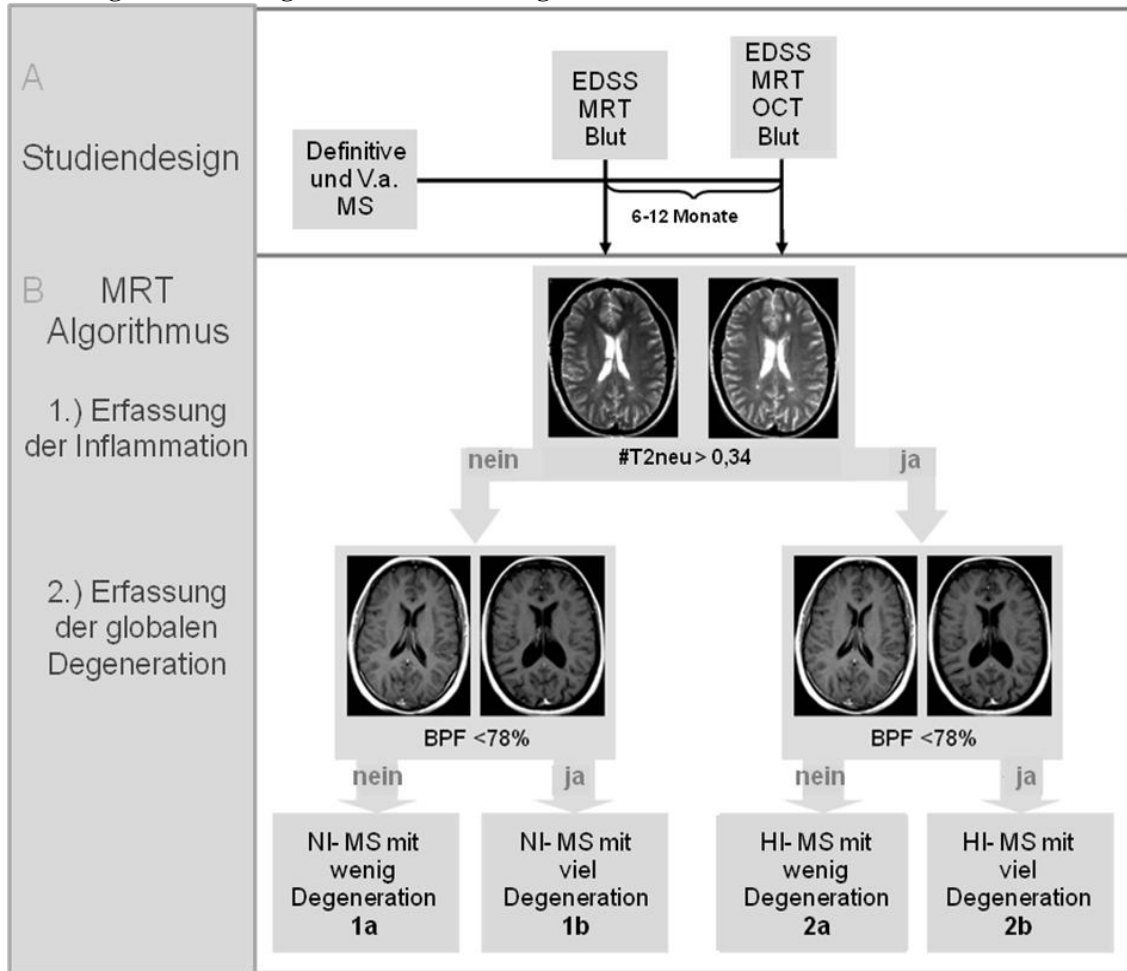


Abb. 2: Studiendesign und neuer MRT-Algorithmus; EDSS = Extended Disability Status Scale; OCT = Optische Kohärenztomographie; #T2neu = Anzahl der neuen T2 Läsionen geteilt durch die Monate zwischen den MRT-Untersuchungen; BPF = Brain Parenchymal Fraction; NI-MS = niedrig inflammatorische MS, HI-MS = hoch inflammatorische MS

4.3 Subgruppencharakteristika klinischer, MRT- und OCT-Parameter

Tabelle 6 zeigt Subgruppenergebnisse für klinische, MRT- und OCT-Parameter. Die Patienten der Subgruppen 1b und 2b wiesen eine erhöhte Erkrankungsdauer ($p < 0,004$) und ein erhöhtes Alter ($p < 0,06$) auf. Diese Parameter wurden in den weiteren Analysen als Kovariate berücksichtigt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Geschlecht der Patienten.

Tabelle 6 Klinische, MRT- und OCT-Subgruppencharakteristika

| | Gesamt | 1a | 1b | 2a | 2b |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| n | 60 | 15 | 14 | 14 | 17 |
| Geschlecht (m/w) | 20/40 | 2/13 | 5/9 | 4/10 | 9/8 |
| ED [Jahre] | 1,4 (0,08-15,7) | 0,6 (0,08-15,2) | 4,8 (0,8-14,9) | 0,6 (0,09-6,8) | 2,8 (0,2-15,7) |
| Alter | 38 (20-60) | 38 (22-54) | 42 (28-52) | 33 (20-49) | 43 (21-60) |
| #T2neu | 0,34 | 0,1 | 0,04 | 0,4 | 0,6 |
| BPF [%] | 78,2 | 79,6 | 76,7 | 79,0 | 76,6 |
| EDSS | 1,5 | 1,8 | 2,0 | 0,5 | 2,0 |
| PI EDSS | 0,3 | 0,2 | 0,3 | 0,3 | 0,3 |
| Δ EDSS | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,5 | 0,0 |
| RNFLTmean [μ m] (Mittelwert) | 89,0 | 95,3 | 77,0 | 91,4 | 91,0 |
| RNFLTmin [μ m] (Mittelwert) | 83,8 | 91,3 | 71,3 | 87,8 | 84,1 |
| TMVmean [mm ³] (Mittelwert) | 8,5 | 8,6 | 8,1 | 8,8 | 8,3 |
| TMVmin [mm ³] (Mittelwert) | 8,3 | 8,6 | 7,9 | 8,7 | 8,2 |

Tabelle 6: Subgruppencharakteristika, falls nicht anders vermerkt: Angabe des Medians (Bereich); n = Anzahl der Patienten; Erkrankungsdauer (ED) = Zeitpunkt der ersten Symptome bis zum Studieneintritt; #T2neu = Anzahl der neuen T2 Läsionen/Monat; BPF = Brain Parenchymal Fraction; EDSS: Wert zum 2. Zeitpunkt, nicht schubassoziiert; PIEDSS = Progressionsindex des EDSS (EDSS 2. Zeitpunkt/ED); Δ EDSS = Veränderung des EDSS zwischen den Untersuchungen; RNFLTmean = mittlere Retinale Faserschichtdicke; RNFLTmin = geringste gemessene Retinale Faserschichtdicke; TMVmean = mittleres totales Makulavolumen; TMVmin = geringstes totales Makulavolumen

4.4 Subgruppenvergleich

4.4.1 Vergleich anhand von MRT-Parametern

Die Subgruppen unterschieden sich signifikant in dem zur Unterteilung herangezogenen

Parameter der #T2neu mit einem ansteigenden Trend von der Subgruppe 1a bis 2b ($p < 0,0001$), trotz Beeinflussung durch das Alter ($p < 0,04$). Die BPF zeigte signifikant höhere Werte in den niedrig degenerativen Subgruppen 1a und 2a ($p < 0,0001$), beeinflusst durch das Alter ($p < 0,04$). Das T2LV war signifikant höher in den hoch inflammatorischen Subgruppen im Vergleich zu den niedrig inflammatorischen Subgruppen ($p < 0,02$), unter Beeinflussung durch die ED ($p < 0,002$, siehe Abb. 3). Das T1LV, T1Gd+LV und die BHFr zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen ($p > 0,05$).

Abbildung 3 MRT-basierte Einteilung von Patienten mit schubförmiger MS in 4 Subgruppen

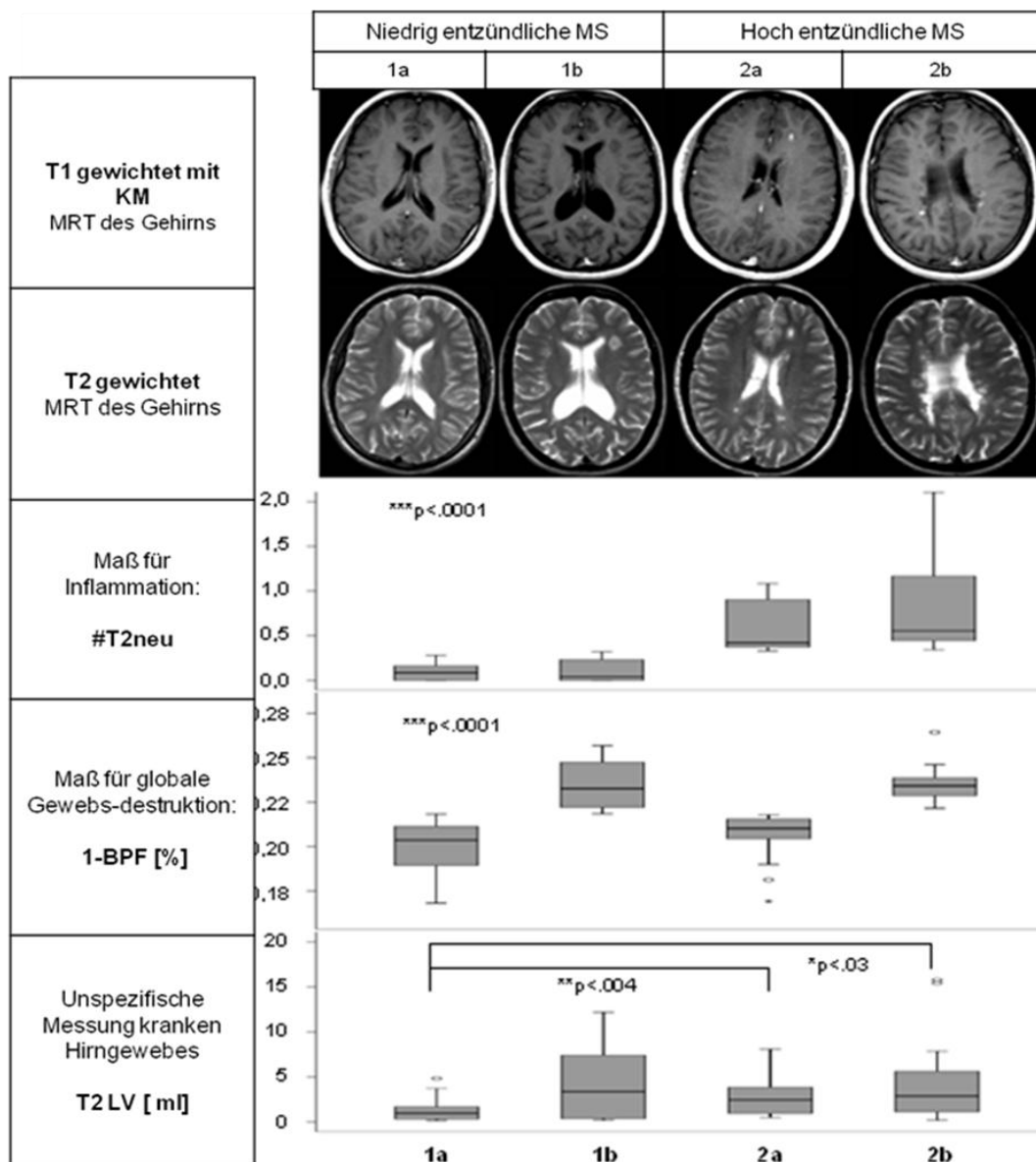


Abb. 3: Vergleich der Subgruppen in spezifischen MRT-Parametern (#T2neu = Anzahl neuer T2 Läsionen pro Monat, 1- BPF = 1- Brain Parenchymal Fraction, T2LV = T2 Läsionsvolumen)

4.4.2 Vergleich anhand von OCT-Parametern

Der Mittel- und der Mindestwert für die RNFLT waren signifikant reduziert in beiden hoch degenerativen Subgruppen (1b, 2b) ((RNFLTmin $p < 0,004$; RNFLTmean $p < 0,003$). Dieser Effekt konnte für den Mindest- und den Mittelwert der TMV bestätigt werden (TMV-Mindestwert: $p < 0,0001$; TMV-Mittelwert: $p < 0,002$) (Abb. 4). Alter und Erkrankungsdauer wurden in der Analyse berücksichtigt. Zusätzlich ist anzumerken, dass die Unterschiede in der retinalen Degeneration in den niedrig entzündlichen Gruppen (1a und 1b) deutlicher ausgeprägt waren als in den hoch entzündlichen Gruppen (2a und 2b).

Abbildung 4 Vergleich der Subgruppen in OCT-Parametern

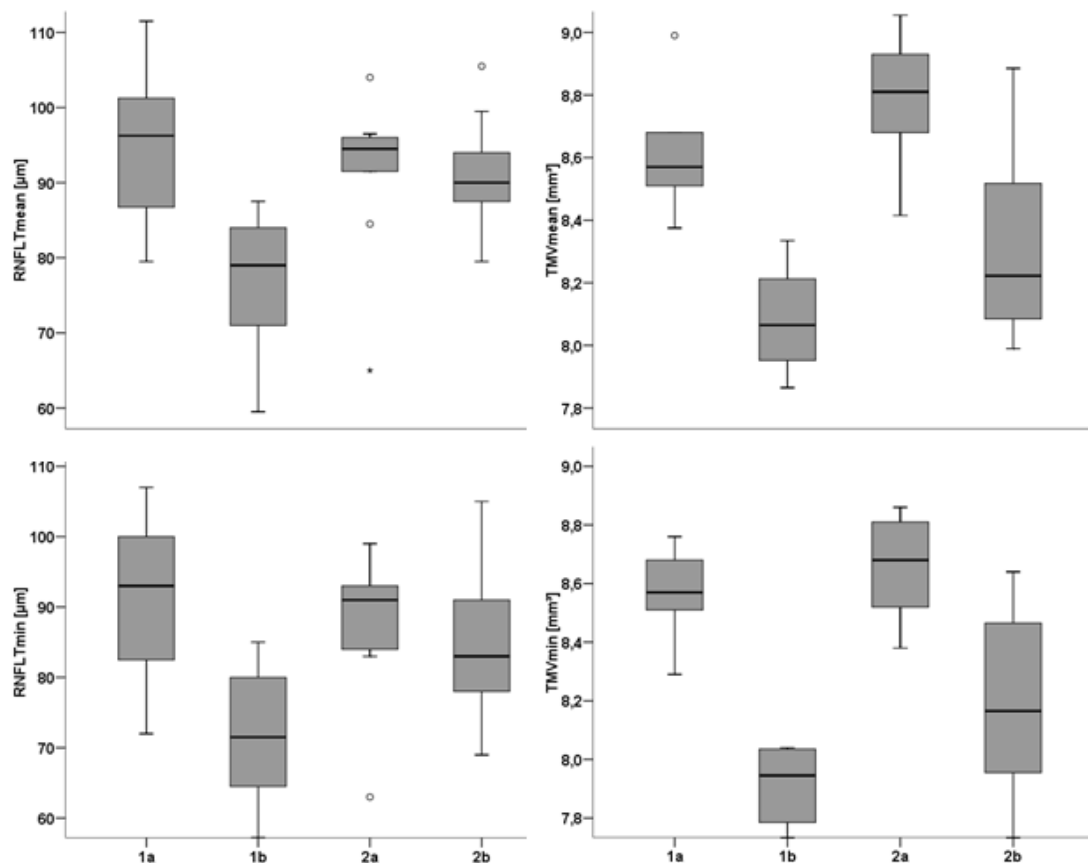


Abb. 4: Vergleich der Subgruppen in spezifischen OCT-Parametern; RNFLTmin = geringste gemessene Retinale Faserschichtdicke; RNFLTmean = mittlere Retinale Faserschichtdicke; TMVmin = geringstes totales Makulavolumen; TMVmean = mittleres totales Makulavolumen

4.4.3 Diskriminanzanalyse anhand von OCT-Parametern

Zusätzlich wurde eine Diskriminanzanalyse mit den beschriebenen OCT-Parametern als unabhängige und der Gruppenzugehörigkeit als abhängige Variable durchgeführt. Unter Berücksichtigung aller Parameter (TMV-Mindestwert und -Mittelwert, RNFLT-Mindestwert und -Mittelwert) konnte in 45% der Fälle die korrekte Gruppenzugehörigkeit bestimmt werden. Durch das Modell wurden drei diskriminante Funktionen erstellt, die eine lineare Kombination der gesamten integrierten Variablen ermöglichen. Die erste Funktion, mit dem Mindest- und Mittelwert der TMV als stärkste Diskriminatoren, war signifikant ($p < 0,03$) und konnte 89,2% der Varianz (Eigengröße 2,05) erklären mit einer Trennschärfe von 0,26 (= Wilks' Lambda [Bereich 0-1], Effektgröße = 1, Wilks' Lambda: 2,05, Chi-Quadrat 22,81, Freiheitsgrade (df): 12).

4.4.4 Vergleich anhand von klinischen Parametern

Der Bereich des EDSS für die motorische Funktion (motorischer Funktionsscore) zeigte signifikant höhere Werte in den hoch degenerativen im Vergleich zu den niedrig degenerativen Subgruppen ($p < 0,02$), dargestellt in Abb. 5. Für andere Subscores des EDSS, den PIEDSS, den Parametern des MSFC sowie für die Fragen des HALEMS (Depression, Kognition und Fatigue) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen dargestellt werden ($p > 0,05$).

Abbildung 5 Vergleich der Gruppen anhand der motorischen Funktion

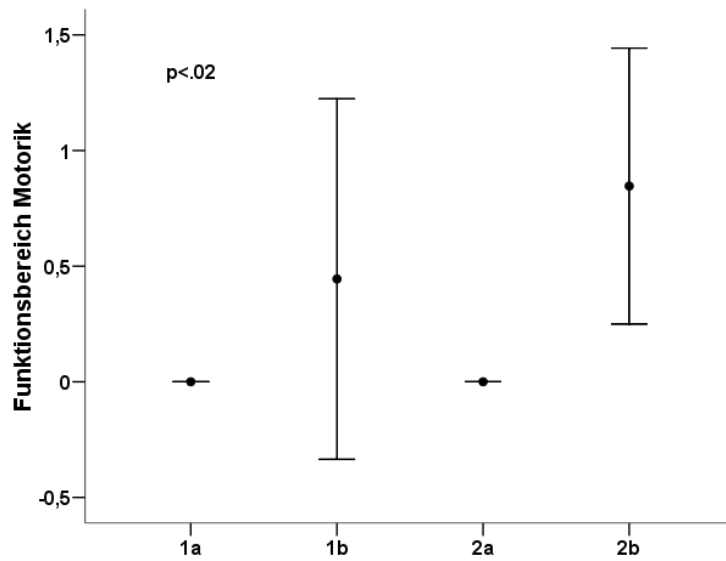


Abb. 5: Vergleich der Subgruppen im motorischen Subscore des EDSS (Punktwerte von 0 (keine Beeinträchtigung) – 10 (Tod durch MS) möglich).

5 Diskussion

Die MS ist eine Erkrankung mit interindividuellen Unterschieden in fast allen Aspekten. Nicht nur im Verlauf, in der Ausprägung und Art der Behinderung, sondern auch im Ansprechen auf Therapien und dem Vorhandensein von genetischen Merkmalen unterscheiden sich viele MS-Patienten erheblich (Disanto et al., 2010). Ziel dieser Studie war es, eine klinisch homogene Kohorte unbehandelter MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf in spezifische MRT-Subgruppen zu unterteilen und sie anhand von klinischen und anderen MRT-Größen zu vergleichen. Außerdem wurde untersucht, ob ein neues bildgebendes Verfahren in der MS – das OCT – zur Differenzierung der Subtypen geeignet sein kann.

In der Literatur sind Versuche beschrieben, MS-Patienten in Subgruppen zu unterteilen. Lucchinetti und Kollegen beschrieben vier histopathologische Subtypen nach Autopsie oder Biopsie von Gehirnen von MS-Patienten (siehe Tabelle 1), die den Autoren zu Folge im intraindividuellen Verlauf konstant bestehen (Lucchinetti et al., 2000). Eine Korrelation dieser mit MRT-Daten wurde von Trebst und Kollegen beschrieben: in den Subtypen I und II nach Lucchinetti wurden beispielsweise vermehrt ringförmig anreichernde T1Gd+-Läsionen detektiert (Trebst et al., 2006). Keegan und Kollegen konnten in einer Studie zeigen, dass Patienten der Subgruppe II nach Lucchinetti besser als die anderen Subgruppen auf eine Plasmapherese ansprachen (Keegan et al., 2005). Nessler und Kollegen beschrieben am Mausmodell mit EAE zwei verschiedene MRT-Subtypen mit histologischem Korrelat (Nessler et al., 2007). Zusätzlich konnte in Studien gezeigt werden, dass MRT- und OCT-Parameter mit der klinischen Präsentation der Patienten und mit dem Verlauf der Erkrankung assoziiert sein können (Brex et al., 2002; Di Filippo et al., 2010; Fisniku et al., 2008; Rovaris et al., 2011; Siger et al., 2008).

Bielekova und Kollegen ist es gelungen, MRT-Subtypen anhand eines Algorithmus' mit MRT-Parametern für fokale und globale Degeneration bzw. für Inflammation zu unterteilen, die auch nach acht Jahren konstant bestanden (Bielekova et al., 2005). In der vorliegenden Studie konnte der vorgegebene Algorithmus vereinfacht und klinisch praktikabler gestaltet werden. Der Zeitraum zwischen den MRT-Untersuchungen wurde von einem auf sechs bis zwölf Monate verlängert und eine reduzierte Anzahl MRT-Parameter (#T2neu, BPF) als Stratifikatoren verwendet, mit dem Ziel, eine höhere Praktikabilität und prognostische Relevanz zu erreichen. Die Differenzierung zwischen

hoch und niedrig entzündlich anhand von T1Gd+-Läsionen wie bei der Studie von Bielekova und Kollegen erwies sich als ungeeignet, da der Median unserer Kohorte 0 war und keinen geeigneten Cut-Off-Wert für die Unterteilung darstellte. Zur Erfassung der Inflammation wurde stattdessen die Anzahl neu entstandener T2-Läsionen pro Monat (Median 0,34) verwendet. Diese bilden zwar unspezifisch vermehrten Wassergehalt und nicht direkt Entzündungsprozesse ab, können aber im Vergleich zu T1Gd+-Läsionen ein so genanntes „inflammatorisches Gedächtnis“ darstellen und korrelieren in vorherigen Studien mit klinischen Parametern (Schreiber et al., 2001; Sormani et al., 2011). Dafür spricht, dass auch in der vorliegenden Studie die T2-Läsionslast in der Gruppe 2b (hoch inflammatorisch/hoch degenerativ) am höchsten war. Gegen die Verwendung von T1d+-Läsionen als Stratifikatoren spricht zudem, dass die Zeitspanne, in der diese Läsionen im MRT sichtbar sind, sehr variabel ist und nur wenige Tage/Wochen betragen kann (Filippi, 2000; Holst et al., 2008; Rovaris et al., 1999). Deshalb und auf Grund der Tatsache, dass T2-Läsionen auch von nicht speziell geschulten Neurologen ohne die Notwendigkeit der Injektion von Kontrastmittel detektiert werden können, scheinen die #T2neu als Parameter zur Stratifizierung von Subgruppen im klinischen Alltag geeignet zu sein.

Des Weiteren war der Median der BHF_r im Vergleich zur Kohorte der Vorstudie sehr gering (hier: 3,2%, Bielekova: 10%) und führte als Stratifikator in Kombination mit der BPF nicht zu einer geeigneten Unterteilung der Patienten. Ursächlich dafür können wiederum das frühe Erkrankungsstadium und die benignen Verlaufsformen sein, die hier vor allem untersucht wurden. Bei Patienten im frühen Stadium der Erkrankung können Reparationsmechanismen (wie z.B. Remyelinisierung) aktiver sein als bei fortgeschrittener Erkrankung (Chandran et al., 2008; Rist und Franklin, 2008). Insgesamt ist deshalb fraglich, ob die BHF_r zu Beginn einer Erkrankung an MS ein verlässlicher Parameter zur Repräsentation der Degeneration sein kann. So wurde beschlossen, die BHF_r nicht in den Algorithmus zu integrieren und die BPF als alleinigen Stratifikator für globale Degeneration zu verwenden. Für die BPF spricht, dass diese in der Literatur als einfach reproduzierbarer Degenerationsparameter getestet wurde und in vorherigen Studien mit klinischer Beeinträchtigung korrelierte (Barkhof et al., 2009; Bermel und Bakshi, 2006). Neben den in den Algorithmus eingeflossenen Größen wie BPF und #T2neu unterschieden sich die Gruppen signifikant in dem T2LV, mit höheren Werten in den hoch entzündlichen Gruppen im Vergleich zu den niedrig entzündlichen Gruppen.

Der zweite Teil dieser Studie bestand aus der Untersuchung von OCT-Parametern in Hinblick auf bestehende Unterschiede zwischen den Subgruppen und auf die Vorhersagekraft der RNFLT sowie des TMV zur Differenzierung in die unterteilten MRT-Subtypen. Das OCT gewann in den letzten Jahren an Bedeutung und stellt eine unkomplizierte, schnelle Untersuchung dar, die Rückschlüsse auf den Grad der Degeneration im Gehirn zulässt (Petzold et al., 2010). Es konnte gezeigt werden, dass die RNFLT überproportional mit dem Alter abnimmt und dass OCT-Parameter mit MRT-Parametern für Degeneration korrelieren (Gordon-Lipkin et al., 2007; Young et al., 2012, im Publikationsprozess). Die Tatsache, dass die RNFLT als auch die TMV in den hoch degenerativen Gruppen dieser Kohorte signifikant vermindert waren, spricht für die Annahme, dass das OCT Degeneration detektieren kann und unterstreicht die diagnostische Relevanz des Algorithmus'. Die beschriebenen Unterschiede waren in den niedrig inflammatorischen Phänotypen stärker ausgebildet als in den hoch inflammatorischen (1a zu 1b > 2a zu 2b). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die verschiedene Ausprägung von primärer Degeneration, die zur Differenzierung zwischen hoch und niedrig degenerativen Gruppen dienen kann, durch sekundäre Degeneration auf Grund von entzündlichen Prozessen in den hoch inflammatorischen Subgruppen „maskiert“ sein kann. Das MRT scheint ähnlich dem OCT in der Lage zu sein, besonders in niedrig entzündlichen Gruppen primäre Neurodegeneration zu detektieren. Eine Diskriminanzanalyse konnte zeigen, dass das OCT als unabhängiger diagnostischer Marker eine zusätzliche korrekte Differenzierung zwischen den MRT-Subgruppen mit einer Exaktheit von 45% ermöglicht. So ist insgesamt festzuhalten, dass der hier vorgeschlagene MRT-Algorithmus durch die Ergebnisse der unabhängigen paraklinischen Untersuchung des OCTs gestützt wird. Die Integration eines OCT-Parameters in den Algorithmus könnte in zukünftigen Studien untersucht werden.

Klinische Korrelationen zeigten sich insgesamt nur schwach. Der Funktionsscore des EDSS für die Motorik war zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich mit vermehrter Beeinträchtigung in den hoch degenerativen Subgruppen (siehe Abb. 5). Beim Δ EDSS bestand bei fehlender Signifikanz ein aufsteigender Trend zwischen den Subgruppen von 1a zu 2b. Alle weiteren klinischen Parameter korrelierten nicht mit den MRT-Subgruppen. Eine mögliche Ursache dafür kann wiederum die kurze Erkrankungsdauer und der allgemein benigne Verlauf der Kohorte sein. Des Weiteren fand die Kontrolluntersuchung zusammen mit dem zweiten MRT nach sechs bis zwölf

Monaten statt – eine Zeitspanne, die möglicherweise zu kurz ist, um erwartete Unterschiede in der klinischen Entwicklung der Patienten der Gruppen zu ermitteln. In Hinblick auf bereits bestehende Studien kann eine Verlaufsuntersuchung möglicherweise erst nach fünf bis zehn Jahren die prognostische Bedeutung des Algorithmus' klären. (Brex et al., 2002; De Stefano et al., 1998; Fisher et al., 2002). Klinische Verlaufskontrollen in diesem Zeitraum werden für die hier beteiligte Kohorte derzeit geplant und zum Teil bereits durchgeführt.

Allerdings ist anzumerken, dass in einigen Forschungsarbeiten ein so genanntes „clinical-imaging-paradox“ beschrieben wurde (Bermel und Bakshi, 2006). So ist es möglich, dass Patienten mit vielen MRT-Läsionen kaum beeinträchtigt sein können und auf der anderen Seite Patienten mit wenigen, kleinen Läsionen schwere Behinderung aufweisen. Eine spezifische klinische Prognose anhand eines MRT-Parameters gelang bisher selten (Barkhof, 1999; Bermel und Bakshi, 2006). Neuere Techniken und Entwicklungen in der Bildgebung der MS stellen hingegen eine Möglichkeit dar, die Pathophysiologie der Erkrankung genauer abzubilden und Parameter zu finden, die als Prädiktor von Behinderung fungieren können. So gibt es erste Studien, die darauf hinweisen, dass T2-Läsionsvolumina gemessen in einem MRT mit höherer Feldstärke (3T statt 1,5T) stärker mit dem EDSS korrelieren als im MRT mit geringerer Feldstärke (Stankiewicz et al., 2011). Eine Wiederholung der vorliegenden Heterogenitätsstudie in einem 3T-Gerät erscheint somit sinnvoll.

Zudem können quantitative Sequenzen wie MTR (engl. *Magnetization Transfer Ratio*) (Ali und Buckle, 2009; Iannucci et al., 2000) und die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) (Benedict et al., 2007; Cercignani et al., 2001a; Cercignani et al., 2001b) zusätzliche Informationen zum Pathomechanismus der MS liefern. Der Einsatz quantitativer Sequenzen zur MRT-Stratifizierung von unterschiedlichen Phänotypen und zur Verbesserung der Vorhersagefähigkeit von klinischer Progredienz könnte in folgenden Studien bedacht und integriert werden. Da das Ziel dieser Studie war, in einem ersten Schritt einen Algorithmus zu entwerfen, der in der Praxis praktikabel ist, wurden hier keine quantitativen oder spezifischeren Sequenzen verwendet, die u.U. Schritte mit komplexer Nachbearbeitung involvieren.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass „in-vivo“-Methoden zur Differenzierung von MS-Phänotypen sehr hilfreich wären. In der vorliegenden Arbeit wurde ein MRT-basierter Algorithmus mit signifikanter OCT-Korrelation entwickelt, der in der klinischen Routine praktikabel und anwendbar wäre. Wenn die Cut-Off-Werte an jeweilige

Kohorten angepasst werden, könnte diese Methode auch in anderen Studien den Grundstein zur Überprüfung des Ansprechens verschiedener MS-Phänotypen auf Therapeutika legen und somit zur Identifikation von „Respondern“ oder „non-Respondern“ führen. Des Weiteren kann es möglich sein, mit diesem Algorithmus Patienten selektiv nach Gesichtspunkten der Inflammation oder der Degeneration für Medikamentenstudien (Phase II) zu filtern. Es ist zu erwarten, dass neuere, quantitative oder spezifischere MRT-Sequenzen wie MTR, DTI oder MR-Spektroskopie den Algorithmus erweitern und verfeinern können, um Komponenten der Pathophysiologie der MS – mit Verlust der Myelinschicht, axonaler Degeneration, inflammatorischer Prozesse und Gliose – besser abzubilden und eventuell die Korrelation mit der klinischen Präsentation zu verbessern (Bellmann-Strobl et al., 2009; Benedict et al., 2007; Fox et al., 2011).

6 Zusammenfassung

2005 beschrieben Bielekova und Kollegen, dass eine „in-vivo“-Klassifikation von MS-Patienten durch Magnetresonanztomographie möglich ist und mit klinischer Beeinträchtigung korrelieren kann. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Studie von Bielekova und Kollegen (2005) zu validieren und die Korrelation mit OCT-Parametern zu untersuchen.

Dafür unterzogen sich 60 unbehandelte MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf zwei MRT-Untersuchungen im Abstand von sechs bis zwölf Monaten. Das MRT-Protokoll beinhaltete eine T2/PD-Sequenz, eine T1-Sequenz nach Kontrastmittelgabe und eine T1MPR-Sequenz. Gehirn- und Läsionsvolumina konnten mit Hilfe von JIM und FAST ermittelt werden. OCT-Untersuchungen wurden zum zweiten Zeitpunkt durchgeführt, die RNFLT sowie das TMV wurden ermittelt und eine Diskriminanzanalyse mit diesen Parametern berechnet. Für die Varianzanalyse (ANOVA) mit klinischen Parametern wurden der EDSS, der MSFC und der HALEMS erhoben sowie der Progressionsindex des EDSS und die Veränderung des EDSS zwischen den Untersuchungen kalkuliert. Für die Unterteilung der Patienten in vier spezifische Subgruppen konnte ein vereinfachter Algorithmus entwickelt werden (Stratifikatoren: #T2neu (0,34) und BPF (78%); Gruppen: 1a – niedrig inflammatorisch/niedrig degenerativ, 1b – niedrig inflammatorisch/hoch degenerativ, 2a – hoch inflammatorisch/niedrig degenerativ, 2b – hoch inflammatorisch/hoch degenerativ). In den hoch degenerativen Gruppen bestand eine signifikante Verminderung der Werte für die herangezogenen OCT-Parameter (RNFLT_{min} $p < 0,004$, RNFLT_{mean} $p < 0,003$ und TMV_{min} $p < 0,0001$, TMV_{mean} $p < 0,002$), wobei dieser Effekt in den niedrig entzündlichen Gruppen (1a und 1b) stärker ausgeprägt war. In der Diskriminanzanalyse konnte gezeigt werden, dass die OCT-Parameter in 45% der Fälle die Gruppenzugehörigkeit vorhersagen konnten. Klinisch unterschieden sich die Gruppen signifikant in der motorischen Funktion.

Der beschriebene Algorithmus kann die Basis für Untersuchungen mit dem Ziel der Entwicklung Phänotypen-spezifischer Therapien und die frühe Filterung von MS-Patienten unter den Gesichtspunkten der Degeneration und der Inflammation für andere Studien darstellen. Eine größere Kohorte und ein longitudinales Studiendesign könnten zusammen mit OCT-Parametern und zusätzlichen Informationen aus quantitativen MRT-Sequenzen zur Verfeinerung des Algorithmus und der Entwicklung von pathogenetisch und prognostisch relevanten Biomarkern beitragen.

7 Literaturverzeichnis

- ALI, E. N. & BUCKLE, G. J. 2009. Neuroimaging in multiple sclerosis. *Neurol Clin*, 27, 203-19, ix.
- ANN MARRIE, R. & RUDICK, R. A. 2006. Drug Insight: interferon treatment in multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol*, 2, 34-44.
- APPERSON, M. L. & AGIUS, M. A. 2011. Clinical and neuroimaging assessments for research studies (including drug trials) in multiple sclerosis. *Curr Protoc Neurosci*, Chapter 10, Unit10 4.
- BARKHOF, F. 1999. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler*, 5, 283-6.
- BARKHOF, F., CALABRESI, P. A., MILLER, D. H. & REINGOLD, S. C. 2009. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol*, 5, 256-66.
- BARNETT, M. H., PARRATT, J. D., POLLARD, J. D. & PRINEAS, J. W. 2009. MS: is it one disease? *Int MS J*, 16, 57-65.
- BECK, R. W. 1995. The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. *Arch Ophthalmol*, 113, 136-7.
- BELLMANN-STROBL, J., STIEPANI, H., WUERFEL, J., BOHNER, G., PAUL, F., WARMUTH, C., AKTAS, O., WANDINGER, K. P., ZIPP, F. & KLINGEBIEL, R. 2009. MR spectroscopy (MRS) and magnetisation transfer imaging (MTI), lesion load and clinical scores in early relapsing remitting multiple sclerosis: a combined cross-sectional and longitudinal study. *Eur Radiol*, 19, 2066-74.
- BENEDICT, R. H., BRUCE, J., DWYER, M. G., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., TJOA, C., TAVAZZI, E., MUNSCHAUER, F. E. & ZIVADINOV, R. 2007. Diffusion-weighted imaging predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 13, 722-30.
- BERMEL, R. A. & BAKSHI, R. 2006. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 5, 158-70.
- BIELEKOVA, B., KADOM, N., FISHER, E., JEFFRIES, N., OHAYON, J., RICHERT, N., HOWARD, T., BASH, C. N., FRANK, J. A., STONE, L., MARTIN, R., CUTTER, G. & MCFARLAND, H. F. 2005. MRI as a marker for disease heterogeneity in multiple sclerosis. *Neurology*, 65, 1071-6.
- BREIJ, E. C., BRINK, B. P., VEERHUIS, R., VAN DEN BERG, C., VLOET, R., YAN, R., DIJKSTRA, C. D., VAN DER VALK, P. & BO, L. 2008. Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 63, 16-25.
- BREX, P. A., CICCARELLI, O., O'RIORDAN, J. I., SAILER, M., THOMPSON, A. J. & MILLER, D. H. 2002. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 346, 158-64.
- BRUECK, W. 2005. Clinical implications of neuropathological findings in multiple sclerosis. *J Neurol*, 252 Suppl 3, iii10-iii14.
- BRUECK, W. & STADELMANN, C. 2003. Inflammation and degeneration in multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 24 Suppl 5, S265-7.
- BRUECK, W. & STADELMANN, C. 2005. The spectrum of multiple sclerosis: new lessons from pathology. *Curr Opin Neurol*, 18, 221-4.
- CERCIGNANI, M., BOZZALI, M., IANNUCCI, G., COMI, G. & FILIPPI, M. 2001a. Magnetisation transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70, 311-7.
- CERCIGNANI, M., INGLESE, M., PAGANI, E., COMI, G. & FILIPPI, M. 2001b. Mean diffusivity and fractional anisotropy histograms of patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22, 952-8.
- CHANDRAN, S., HUNT, D., JOANNIDES, A., ZHAO, C., COMPSTON, A. & FRANKLIN, R. J. 2008. Myelin repair: the role of stem and precursor cells in multiple sclerosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363, 171-83.
- CHARIL, A. & FILIPPI, M. 2007. Inflammatory demyelination and neurodegeneration in early multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 259, 7-15.
- CLIFFORD, D. B., DE LUCA, A., SIMPSON, D. M., ARENDT, G., GIOVANNONI, G. & NATH, A. 2010. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*, 9, 438-46.
- COHEN, J. A., BARKHOF, F., COMI, G., HARTUNG, H. P., KHATRI, B. O., MONTALBAN, X., PELLETIER, J., CAPRA, R., GALLO, P., IZQUIERDO, G., TIEL-WILCK, K., DE VERA, A., JIN, J., STITES, T., WU, S., ARADHYE, S. & KAPPOS, L. 2010. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 362, 402-15.
- COMPSTON, A. & COLES, A. 2002. Multiple sclerosis. *Lancet*, 359, 1221-31.
- COMPSTON, A. & COLES, A. 2008. Multiple sclerosis. *Lancet*, 372, 1502-17.

- CONFAVREUX, C. & VUKUSIC, S. 2006. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 129, 606-16.
- CONFAVREUX, C., VUKUSIC, S. & ADELEINE, P. 2003. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*, 126, 770-82.
- CREE, B. A., AL-SABBAGH, A., BENNETT, R. & GOODIN, D. 2005. Response to interferon beta-1a treatment in African American multiple sclerosis patients. *Arch Neurol*, 62, 1681-3.
- DE STEFANO, N., MATTHEWS, P. M., FU, L., NARAYANAN, S., STANLEY, J., FRANCIS, G. S., ANTEL, J. P. & ARNOLD, D. L. 1998. Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *Brain*, 121 (Pt 8), 1469-77.
- 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, 672-82.
- DENNISON, L., YARDLEY, L., DEVEREUX, A. & MOSS-MORRIS, R. 2011. Experiences of adjusting to early stage Multiple Sclerosis. *J Health Psychol*, 16, 478-88.
- DI FILIPPO, M., ANDERSON, V. M., ALTMANN, D. R., SWANTON, J. K., PLANT, G. T., THOMPSON, A. J. & MILLER, D. H. 2010. Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after 6 years in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 204-8.
- DISANTO, G., BERLANGA, A. J., HANDEL, A. E., PARA, A. E., BURRELL, A. M., FRIES, A., HANDUNNETHI, L., DE LUCA, G. C. & MORAHAN, J. M. 2010. Heterogeneity in multiple sclerosis: scratching the surface of a complex disease. *Autoimmune Dis*, 2011, 932351.
- DÖESSEL, Olaf 2000. Bildgebende Verfahren in der Medizin. Von der Technik zur medizinischen Anwendung. *Springer, Berlin*, ISBN 3-540-66014-3.
- ELLIS, R. & BOGGILD, M. 2009. Therapy-related acute leukaemia with Mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it? *Mult Scler*, 15, 505-8.
- FILIPPI, M. 2000. Enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 6, 320-6.
- FILIPPINI, G., BRUSAFERRI, F., SIBLEY, W. A., CITTERIO, A., CIUCCI, G., MIDGARD, R. & CANDELISE, L. 2000. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001331.
- FISCHER, J. S., RUDICK, R. A., CUTTER, G. R. & REINGOLD, S. C. 1999. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler*, 5, 244-50.
- FISHER, E., RUDICK, R. A., SIMON, J. H., CUTTER, G., BAIER, M., LEE, J. C., MILLER, D., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., MASS, M. K., DOUGHERTY, D. S. & SIMONIAN, N. A. 2002. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*, 59, 1412-20.
- FISNIKU, L. K., CHARD, D. T., JACKSON, J. S., ANDERSON, V. M., ALTMANN, D. R., MISZKIEL, K. A., THOMPSON, A. J. & MILLER, D. H. 2008. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 64, 247-54.
- FJELDSTAD, C., BEMBEN, M. & PARDO, G. 2011. Reduced retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with multiple sclerosis with no history of optic neuritis identified by the use of spectral domain high-definition optical coherence tomography. *J Clin Neurosci*.
- FOX, R. J., CRONIN, T., LIN, J., WANG, X., SAKAIE, K., ONTANEDA, D., MAHMOUD, S. Y., LOWE, M. J. & PHILLIPS, M. D. 2011. Measuring myelin repair and axonal loss with diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32, 85-91.
- FRANCIOTTA, D., SALVETTI, M., LOLLI, F., SERAFINI, B. & ALOISI, F. 2008. B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 7, 852-8.
- FREEDMAN, M. S., THOMPSON, E. J., DEISENHAMMER, F., GIOVANNONI, G., GRIMSLEY, G., KEIR, G., OHMAN, S., RACKE, M. K., SHARIEF, M., SINDIC, C. J., SELLEBJERG, F. & TOURTELLOTTE, W. W. 2005. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*, 62, 865-70.
- FRISCHER, J. M., BRAMOW, S., DAL-BIANCO, A., LUCCHINETTI, C. F., RAUSCHKA, H., SCHMIDBAUER, M., LAURSEN, H., SORENSEN, P. S. & LASSMANN, H. 2009. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*, 132, 1175-89.
- GABRIELE, M. L., WOLLSTEIN, G., ISHIKAWA, H., KAGEMANN, L., XU, J., FOLIO, L. S. & SCHUMAN, J. S. 2011. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52, 2425-36.

- GE, Y. 2006. Multiple sclerosis: the role of MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27, 1165-76.
- GHALIE, R. G., EDAN, G., LAURENT, M., MAUCH, E., EISENMAN, S., HARTUNG, H. P., GONSETTE, R. E., BUTINE, M. D. & GOODKIN, D. E. 2002. Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology*, 59, 909-13.
- GIOVANNONI, G., COMI, G., COOK, S., RAMMOHAN, K., RIECKMANN, P., SOELBERG SORENSEN, P., VERMERSCH, P., CHANG, P., HAMLETT, A., MUSCH, B. & GREENBERG, S. J. 2010. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 362, 416-26.
- GOLD, S. M., HEESEN, C., SCHULZ, H., GUDER, U., MONCH, A., GBADAMOSI, J., BUHMANN, C. & SCHULZ, K. H. 2001. Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Mult Scler*, 7, 119-30.
- GORDON-LIPKIN, E., CHODKOWSKI, B., REICH, D. S., SMITH, S. A., PULICKEN, M., BALCER, L. J., FROHMAN, E. M., CUTTER, G. & CALABRESI, P. A. 2007. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*, 69, 1603-9.
- GREER, J. M. & MCCOMBE, P. A. 2011. Role of gender in multiple sclerosis: Clinical effects and potential molecular mechanisms. *J Neuroimmunol*.
- GRONWALL, D. M. 1977. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills*, 44, 367-73.
- HEESEN, C., KLEITER, I., NGUYEN, F., SCHAFFLER, N., KASPER, J., KOPKE, S. & GAISSMAIER, W. 2010. Risk perception in natalizumab-treated multiple sclerosis patients and their neurologists. *Mult Scler*, 16, 1507-12.
- HEIN, T. & HOPFENMULLER, W. 2000. [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Nervenarzt*, 71, 288-94.
- HEMMER, B., ARCHELOS, J. J. & HARTUNG, H. P. 2002. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci*, 3, 291-301.
- HINTON, D. P., WALD, L. L., PITTS, J. & SCHMITT, F. 2003. Comparison of cardiac MRI on 1.5 and 3.0 Tesla clinical whole body systems. *Invest Radiol*, 38, 436-42.
- HOLMES, J. 2009. OCT technology development: where are we now? A commercial perspective. *J Biophotonics*, 2, 347-52.
- HOLST, B., SCHIPPLING, S. & FIEHLER, J. 2008. [Diagnosis and heterogeneity of MS in MRI]. *Rofo*, 180, 112-9.
- IANNUCCI, G., TORTORELLA, C., ROVARIS, M., SORMANI, M. P., COMI, G. & FILIPPI, M. 2000. Prognostic value of MR and magnetization transfer imaging findings in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis at presentation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21, 1034-8.
- KAPPOS, L., RADUE, E. W., O'CONNOR, P., POLMAN, C., HOHLFELD, R., CALABRESI, P., SELMAJ, K., AGOROPOULOU, C., LEYK, M., ZHANG-AUBERSON, L. & BURTIN, P. 2010. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 362, 387-401.
- KEEGAN, B. M. & NOSEWORTHY, J. H. 2002. Multiple sclerosis. *Annu Rev Med*, 53, 285-302.
- KEEGAN, M., KONIG, F., MCCLELLAND, R., BRUECK, W., MORALES, Y., BITSCH, A., PANITCH, H., LASSMANN, H., WEINSHENKER, B., RODRIGUEZ, M., PARISI, J. & LUCCHINETTI, C. F. 2005. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet*, 366, 579-82.
- KHATRI, B., BARKHOF, F., COMI, G., HARTUNG, H. P., KAPPOS, L., MONTALBAN, X., PELLETIER, J., STITES, T., WU, S., HOLDBROOK, F., ZHANG-AUBERSON, L., FRANCIS, G. & COHEN, J. A. 2011. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*, 10, 520-9.
- KIESEIER, B. C. & STUVE, O. 2011. A critical appraisal of treatment decisions in multiple sclerosis--old versus new. *Nat Rev Neurol*, 7, 255-62.
- KOUTSOURAKI, E., COSTA, V. & BALOYANNIS, S. 2010. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry*, 22, 2-13.
- KURTZKE, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
- LASSMANN, H. 2007. Multiple sclerosis: is there neurodegeneration independent from inflammation? *J Neurol Sci*, 259, 3-6.
- LASSMANN, H., BRUECK, W. & LUCCHINETTI, C. 2001. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med*, 7, 115-21.

- LLUFRIU, S., PUJOL, T., BLANCO, Y., HANKIEWICZ, K., SQUARCIA, M., BERENGUER, J., VILLOSLADA, P., GRAUS, F. & SAIZ, A. 2010. T2 hypointense rims and ring-enhancing lesions in MS. *Mult Scler*, 16, 1317-25.
- LUBLIN, F. D. & REINGOLD, S. C. 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46, 907-11.
- LUCCHINETTI, C., BRUECK, W., PARISI, J., SCHEITHAUER, B., RODRIGUEZ, M. & LASSMANN, H. 2000. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*, 47, 707-17.
- LUCCHINETTI, C., ALTINTAS, A., WEGNER, C., et al. 2003. The histopathological correlates of ring enhancement in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 54 [Suppl 7]:67 (Abstr)
- LUCCHINETTI, C. F. 2005. Update on the international project on pathologic correlates in MS. *Mult Scler*, 11, 99-100.
- 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, 121-7.
- MCFARLAND, H. F. 2010. Examination of the role of MRI in multiple sclerosis: a problem orientated approach. *Results Probl Cell Differ*, 51, 287-301.
- MECHELLI, R., ANNIBALI, V., RISTORI, G., VITTORI, D., COARELLI, G. & SALVETTI, M. 2010. Multiple sclerosis etiology: beyond genes and environment. *Expert Rev Clin Immunol*, 6, 481-90.
- 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, 281-8.
- MILLER, D. H. 2004. Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease: lessons from multiple sclerosis. *NeuroRx*, 1, 284-94.
- MILLER, D. H., RUDGE, P., JOHNSON, G., KENDALL, B. E., MACMANUS, D. G., MOSELEY, I. F., BARNES, D. & MCDONALD, W. I. 1988. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain*, 111 (Pt 4), 927-39.
- MONTALBAN, X., TINTORE, M., SWANTON, J., BARKHOF, F., FAZEKAS, F., FILIPPI, M., FREDERIKSEN, J., KAPPOS, L., PALACE, J., POLMAN, C., ROVARIS, M., DE STEFANO, N., THOMPSON, A., YOUSRY, T., ROVIRA, A. & MILLER, D. H. 2010. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 74, 427-34.
- NESSLER, S., BORETIUS, S., STADELMANN, C., BITTNER, A., MERKLER, D., HARTUNG, H. P., MICHAELIS, T., BRUECK, W., FRAHM, J., SOMMER, N. & HEMMER, B. 2007. Early MRI changes in a mouse model of multiple sclerosis are predictive of severe inflammatory tissue damage. *Brain*, 130, 2186-98.
- NICHOLAS, R. & CHATAWAY, J. 2009. Multiple sclerosis. *Clin Evid (Online)*, 2009.
- NOSEWORTHY, J. H., LUCCHINETTI, C., RODRIGUEZ, M. & WEINSHENKER, B. G. 2000. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 343, 938-52.
- O'CONNOR, P., FILIPPI, M., ARNASON, B., COMI, G., COOK, S., GOODIN, D., HARTUNG, H. P., JEFFERY, D., KAPPOS, L., BOATENG, F., FILIPPOV, V., GROTH, M., KNAPPERTZ, V., KRAUS, C., SANDBRINK, R., POHL, C., BOGUMIL, T. & HARUNG, H. P. 2009. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*, 8, 889-97.
- PETZOLD, A., DE BOER, J. F., SCHIPPLING, S., VERMERSCH, P., KARDON, R., GREEN, A., CALABRESI, P. A. & POLMAN, C. 2010. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 9, 921-32.
- POLMAN, C. H., O'CONNOR, P. W., HAVRDOVA, E., HUTCHINSON, M., KAPPOS, L., MILLER, D. H., PHILLIPS, J. T., LUBLIN, F. D., GIOVANNONI, G., WAJGT, A., TOAL, M., LYNN, F., PANZARA, M. A. & SANDROCK, A. W. 2006. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 354, 899-910.
- 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, 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, 840-6.
- POLMAN, C. H. & RUDICK, R. A. 2010. The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurology*, 74 Suppl 3, S8-15.
- PRONIN, I. N., BELIAEVA, I. A., BOIKO, A. N., KORNIENKO, V. N. & GUSEV, E. I. 2003. [Diagnostic and prognostic potential of MRI in multiple sclerosis]. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova*, 18-24.
- PUGLIATTI, M., ROSATI, G., CARTON, H., RIISE, T., DRULOVIC, J., VECSEI, L. & MILANOV, I. 2006. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*, 13, 700-22.
- RAMAGOPALAN, S. V., DOBSON, R., MEIER, U. C. & GIOVANNONI, G. 2010. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol*, 9, 727-39.
- REISER, M., SEMMLER, W. & HRICAK, H. 2008. *Magnetic resonance tomography*. Berlin, Springer.
- RICE, G. P., INCORVAIA, B., MUNARI, L., EBERS, G., POLMAN, C., D'AMICO, R. & FILIPPINI, G. 2001. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002002.
- RIO, J., COMABELLA, M. & MONTALBAN, X. 2009. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 5, 553-60.
- RIST, J. M. & FRANKLIN, R. J. 2008. Taking ageing into account in remyelination-based therapies for multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 274, 64-7.
- ROVARIS, M., MASTRONARDO, G., PRANDINI, F., BASTIANELLO, S., COMI, G. & FILIPPI, M. 1999. Short-term evolution of new multiple sclerosis lesions enhancing on standard and triple dose gadolinium-enhanced brain MRI scans. *J Neurol Sci*, 164, 148-52.
- ROVARIS, M., ROCCA, M. A., BARKHOF, F., CALABRESE, M., DE STEFANO, N., KHALIL, M., FAZEKAS, F., FISNIKU, L., GALLO, P., MILLER, D. H., MONTALBAN, X., POLMAN, C., ROVIRA, A., SOMBEKKE, M. H., SORMANI, M. P., STROMILLO, M. L. & FILIPPI, M. 2011. Relationship between brain MRI lesion load and short-term disease evolution in non-disabling MS: a large-scale, multicentre study. *Mult Scler*, 17, 319-26.
- ROVIRA, A., SWANTON, J., TINTORE, M., HUERGA, E., BARKHOF, F., FILIPPI, M., FREDERIKSEN, J. L., LANGKILDE, A., MISZKIEL, K., POLMAN, C., ROVARIS, M., SASTRE-GARRIGA, J., MILLER, D. & MONTALBAN, X. 2009. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 66, 587-92.
- RUPRECHT, K., KLINKER, E., DINTELMANN, T., RIECKMANN, P. & GOLD, R. 2004. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology*, 63, 1081-3.
- SADOVNICK, A. D. & EBERS, G. C. 1993. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci*, 20, 17-29.
- SCHILLING, S., LINKER, R. A., KONIG, F. B., KOZIOLEK, M., BAHR, M., MULLER, G. A., PAULUS, W., GARTNER, J., BRUECK, W., CHAN, A. & GOLD, R. 2006. [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]. *Nervenarzt*, 77, 430-8.
- SCHIPPLING, S., HEESSEN, C., ZANDER, A. & MARTIN, R. 2008. Stem cell transplantation in multiple sclerosis. *J Neurol*, 255 Suppl 6, 43-7.
- SCHREIBER, K., SORENSEN, P. S., KOCH-HENRIKSEN, N., WAGNER, A., BLINKENBERG, M., SVARER, C. & PETERSEN, H. C. 2001. Correlations of brain MRI parameters to disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 104, 24-30.
- SEPULCRE, J., MURIE-FERNANDEZ, M., SALINAS-ALAMAN, A., GARCIA-LAYANA, A., BEJARANO, B. & VILLOSLADA, P. 2007. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology*, 68, 1488-94.
- SIEDENTOPF, C.M. 2002. Das funktionelle MRI zur Untersuchung cerebraler Reaktionen auf die Stimulation des Akupunkturpunktes BL-67 mit dem Akupunkturlaser. *Dissertation, Innsbruck 2001*.
- SIGER, M., DZIEGIELEWSKI, K., JASEK, L., BIENIEK, M., NICPAN, A., NAWROCKI, J. & SELMAJ, K. 2008. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol*, 255, 1555-60.
- SMITH, S. M., JENKINSON, M., WOOLRICH, M. W., BECKMANN, C. F., BEHRENS, T. E., JOHANSEN-BERG, H., BANNISTER, P. R., DE LUCA, M., DROBNJAK, I., FLITNEY, D. E., NIAZY, R. K., SAUNDERS, J., VICKERS, J., ZHANG, Y., DE STEFANO, N., BRADY, J. M. & MATTHEWS, P. M. 2004. Advances in functional and structural

- MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S208-19.
- SMITH, S. M., ZHANG, Y., JENKINSON, M., CHEN, J., MATTHEWS, P. M., FEDERICO, A. & DE STEFANO, N. 2002. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage*, 17, 479-89.
- SORMANI, M. P., STUBINSKI, B., CORNELISSE, P., ROCAK, S., LI, D. & DE STEFANO, N. 2011. Magnetic resonance active lesions as individual-level surrogate for relapses in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 17, 541-9.
- SOSPEDRA, M. & MARTIN, R. 2005. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*, 23, 683-747.
- STANKIEWICZ, J. M., GLANZ, B. I., HEALY, B. C., ARORA, A., NEEMA, M., BENEDICT, R. H., GUSS, Z. D., TAUHID, S., BUCKLE, G. J., HOUTCHENS, M. K., KHOURY, S. J., WEINER, H. L., GUTTMANN, C. R. & BAKSHI, R. 2011. Brain MRI Lesion Load at 1.5T and 3T versus Clinical Status in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging*, 21, e50-6.
- SWANTON, J. K., FERNANDO, K., DALTON, C. M., MISZKIEL, K. A., THOMPSON, A. J., PLANT, G. T. & MILLER, D. H. 2006. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 830-3.
- TREBST, C., WIENDL, H. & STANGEL, M. 2006. [Concepts of lesion development in multiple sclerosis. Current approaches and clinical-therapeutic implications]. *Nervenarzt*, 77, 158, 160-2, 164.
- TRUYEN, L., VAN WAESBERGHE, J. H., VAN WALDERVEEN, M. A., VAN OOSTEN, B. W., POLMAN, C. H., HOMMES, O. R., ADER, H. J. & BARKHOF, F. 1996. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 47, 1469-76.
- YOUNG, K., BRANDT, A., PETZOLD, A., REITZ, L., LINTZE, F., PAUL, F., MARTIN R., SCHIPPLING, S. 2012. Loss of retinal nerve fibre layer axons indicates white but not grey matter damage in early multiple sclerosis, *in Publikationsprozess*.
- YOUNG, I. R., HALL, A. S., PALLIS, C. A., LEGG, N. J., BYDDER, G. M. & STEINER, R. E. 1981. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet*, 2, 1063-6.
- WETZKE, M. 2007. Basics Bildgebende Verfahren Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; Auflage: 1, ISBN: 978-3437422867.
- ZVARTAU-HIND, M., CAON, C., ZABAD, R., TSELIS, A., LISAK, R. & KHAN, O. 2002. Glatiramer acetate for multiple sclerosis: a comprehensive review of mechanisms and clinical efficacy. *Expert Rev Neurother*, 2, 285-94.

8 Anhang

8.1 MRT-Protokoll

Tabelle 7 MRT-Protokoll am 1,5 Tesla Sonata MRT

| Ablauf | TR [ms] | TE [ms] | TI [ms] | Schicht-anzahl | Schicht-dicke [mm] | Schicht-abstand [mm] | Matrix [mm] | FOV [mm] | Bemerkung |
|-----------------------|------------|---------|-----------|----------------|--------------------|----------------------|-------------|----------|---------------------|
| 3 Scouts | | | | | | | | | |
| MPR sagittal | | | 1100 | 259 | 1 | 0 | 256 x 256 | 256 | |
| PD/T2 axial | 3540 | 33/116 | | 19/19 | 5 | 1,5 | 256 x 256 | 230 | |
| Gd-Gabe | | | | | | | | | |
| FLAIR sagittal | 7500-12000 | 80-120 | 2350-2800 | 19 | 5 | 1,5 | 256 x 256 | 230 | |
| T1Gd axial | 500 | 10 | | 19 | 5 | 1,5 | 256 x 256 | 230 | > 5min nach Gd-Gabe |

Tabelle 7: MRT-Protokoll; Abkürzungen: TR = Repititionszeit; TE = Echozeit; TI = Inversionszeit; FOV = Gesichtsfeld; MPR = Multiplanar rekonstruierte Sequenz; PD = Protonendichte Wichtung; Gd = Gadolinium-haltiges Kontrastmittel.

8.2 Diagnosekriterien

Tabelle 8 Übersicht der Diagnosekriterien

| Autor | Jahr | Diagnosekriterien | |
|----------|------|---|---|
| Rose | 1976 | - Zwei Schübe mit MS-typischen Symptomen diagnosesichernd | |
| Poser | 1983 | - Klinisch gesicherte MS: 2 Schübe (gesichert durch klinische Untersuchung oder paraklinische Tests (Elektrophysiologie)) | |
| | | - Durch Laboruntersuchungen gesichert: 1 oder 2 durch die klinische Untersuchung nur teilweise gesicherte Schübe + pos. OKB | |
| | | Zeitliche Ausbreitung | Räumliche Ausbreitung |
| McDonald | 2001 | - Neue T1Gd+ oder T2 hyperintense Läsion mind. 3 Monate nach Symptombeginn | - Barkhof/Tintore-Kriterien - Spinale Läsion kann als Hirnläsion gezählt werden - Bei Nichterfüllen: ≥ 2 MRT |

| | | | Läsionen + positive Liquoruntersuchung |
|----------|------|---|---|
| McDonald | 2005 | - Wie 2001 - Reduktion des Intervalls auf 30 Tage | - Spinale und infratentorielle Läsionen äquivalent zu bewerten |
| Swanton* | 2006 | - ≥ 1 neue T2-Läsion in Follow-Up Untersuchung nach 3 Monaten - Gd-Gabe nicht nötig | - Vereinfachte Kriterien: ≥ 1 Läsionen in ≥ 2 MS-typischen Hirnregionen |
| Rovira* | 2009 | - Nur ein MRT, falls T1Gd+ Läsionen/ nicht-T1Gd+ Läsionen gleichzeitig vorhanden | - auf Barkhof, Swanton, Frohman Kriterien angewandt |
| McDonald | 2010 | - 1 neue T2-Läsion bei 2 MRT Aufnahmen oder wie Rovira | - ≥ 1 Läsionen in ≥ 2 MS-typischen Hirnregionen |

*Tabelle 8: Überblick über die Veränderung der Diagnosekriterien der MS; Abkürzungen: Gd = Gadolinium-haltiges Kontrastmittel; T1Gd+ = Kontrastmittel anreichernde Läsionen; OKB = Oligoklonale Banden; *Veränderungsvorschläge, die in die aktuellen Kriterien eingeflossen sind.*

Tabelle 9: Sensitivität und Spezifität der MRT-Kriterien

| DIS und DIT | Sensitivität, 95% KI, % | Spezifität %, 95% KI, % | PPW, 95 % KI, % |
|---------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|
| McDonald 2001 | 47,1 (36-58) | 91,1 (85-95) | 78,4 (65-89) |
| McDonald 2005 | 60,0 (49-70) | 87,8 (81-93) | 77,3 (65-87) |
| Swanton 2006 | 71,8 (61-81) | 87,0 (80-92) | 79,2 (68-88) |
| Rovira 2009 | 45,2 (31-60) | 86,6 (81-91) | 43,2 (30-55) |

Tabelle 9: Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Diagnosekriterien; Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, DIS = räumliche Ausbreitung, DIT = zeitliche Ausbreitung, PPW = positiv prädiktiver Wert. Aus: (Montalban et al., 2010)

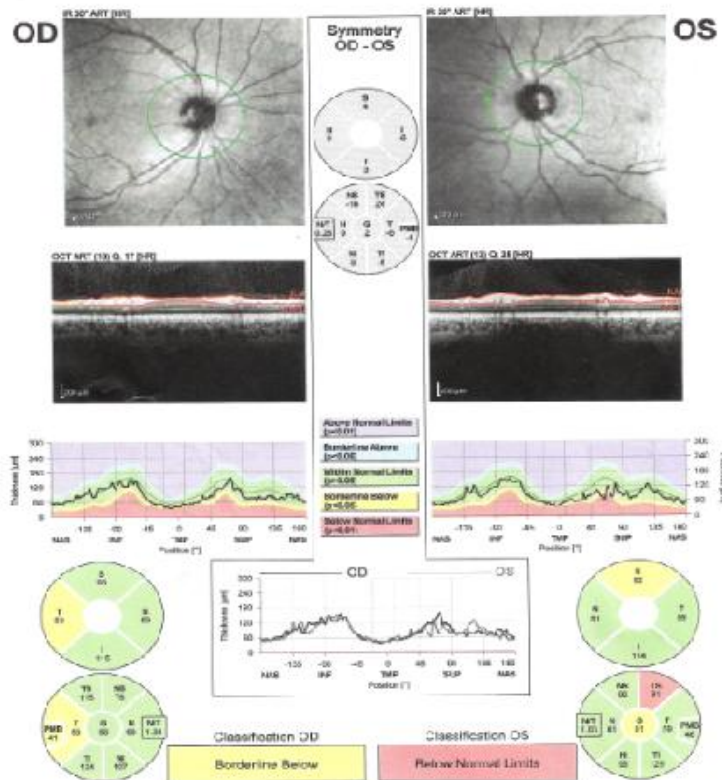
8.3 OCT-Protokoll

Alle Messungen an der Netzhaut (RNFLT) und der Makula (TMV) wurden mit Hilfe der Optischen Kohärenztomographie (OCT) angefertigt. Das OCT beruht auf dem Prinzip der Niedrig-Kohärenz-Weißlichtinterferometrie. Verwendet wurde das Heidelberg-

Spektralis-Gerät von Heidelberg Engineering (Heidelberg-Spectralis® SD-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany, Spectralis Software Version 4.0, Eye Explorer Software 2.0). Das Heidelberg-OCT ist ein Spektral-Domain Gerät, mit integrierter konfokaler Laserrastermikroskopie. Es verwendet die verbesserte “Active-Eye True Trac Technologie“, die es der OCT-Software ermöglicht sich besser an Augenbewegungen anzupassen und den Augenhintergrund buchstäblich beim Messen “einzufrieren”.

Um die RNFLT zu messen, wurden jeweils zwei 3.4 mm kreisförmige Scans des Sehnervs angefertigt, welche aus 768 A-Scans bestehen. Die RNFLT wurde mit Hilfe des Heidelberg-OCT-Segementationsalgorithmus errechnet. Eine Untersuchung dauerte fünf bis zehn Minuten. Alle Messungen wurden von qualifiziertem Fachpersonal in einem abgedunkelten Raum durchgeführt. Die Patienten bekamen keine pupillenerweiternden Medikamente. Die Qualität der OCT-Bilder wurde nachträglich von drei Experten evaluiert. Für die Makulascans wurde der „Fast Macula Volume Scan“ verwendet, wofür jeweils neun A-Scans angefertigt wurden.

Abbildung 6 Beispielhaftes OCT-Bild



9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Prof. Dr. Roland Martin und Dr. Sven Schippling für das Überlassen des interessanten Themas und für die hilfreichen Anregungen danken. Ebenso möchte ich Prof. Dr. Christoph Heesen danken für die konstruktive Unterstützung und die wegweisenden Anmerkungen sowie Kim Lea Young für die Erhebung der OCT-Daten. Dr. Maxim Bester danke ich für die Hilfe bei der MRT-Auswertung.

Den übrigen Mitarbeiter(innen) der MS-Ambulanz bin ich für ihren Beistand bei der Datenerhebung sehr dankbar.

Mein größter Dank gilt Dr. Liza Y. Reitz, die für mich trotz eigener hoher Arbeitsbeanspruchung immer ansprechbar war und mich die ganze Zeit über hervorragend betreut hat.

Meinen Eltern und Freunden danke ich nicht nur für die Unterstützung bei dieser Arbeit, sondern dafür, dass sie in allen Lebensbereichen für mich da sind.

10 Lebenslauf

- Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen -

11 Eidesstattliche Versicherung

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.

Unterschrift: