

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Auswirkung der antiinflammatorischen Wirkung von Boswelliasäuren (Weihrauch) auf die Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Multipler Sklerose

Dissertation

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

vorgelegt von:

Gainet Weißflog
geb. in Rendsburg

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 24.09.2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Christoph Heesen

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. Jörg Heeren

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

- 1.1 Einführung in Thema und Fragestellung
- 1.2 Multiple Sklerose
 - 1.2.1 Epidemiologie
 - 1.2.2 Diagnostik
 - 1.2.2.1 Erscheinen der MS-Plaques in der MRT
 - 1.2.2.2 Rolle der MRT in der Diagnostik
 - 1.2.2.3 Rolle der MRT in der Verlaufsbeurteilung
 - 1.2.2.4 Rolle der MRT in der Therapiekontrolle
 - 1.2.2.5 Rolle der MRT bei klinischen Studien
 - 1.2.3 Medikamentöse Therapie
 - 1.2.4 Bedarf
- 1.3 Boswelliasäuren
 - 1.3.1 Vorkommen
 - 1.3.2 Wirkmechanismus
 - 1.3.3 Ausblick
- 1.4 Hypothese

2. Material und Methoden

- 2.1 SABA-Studie
- 2.2 Patientenkollektiv
 - 2.2.1 Screening
 - 2.2.2 Einschlusskriterien
 - 2.2.3 Ausschlusskriterien
 - 2.2.4 Nebenwirkungen
 - 2.2.5 Einwilligung
- 2.3 Untersuchungsverfahren
 - 2.3.1 Ablauf
 - 2.3.2 MRT-Protokoll
 - 2.3.3 Auswertestrategie
 - 2.3.3.1 Prüfung

- 2.3.3.2 Markierung
- 2.3.3.3 Zählung
- 2.3.3.4 Berechnung des Volumens
- 2.3.3.5 Auswertung
- 2.4 Definition der Zielparameter
 - 2.4.1 Anzahl der gesamten KM-aufnehmenden Läsionen
 - 2.4.2 Volumen der gesamten KM-aufnehmenden Läsionen
 - 2.4.3 Anzahl der neuen T2-Läsionen
 - 2.4.4 Anzahl der neuen KM-aufnehmenden Läsionen
 - 2.4.5 Änderung des Hirnvolumens
 - 2.4.6 Änderung des Volumens der T2-Läsionen
- 2.5 Statistik

3. Ergebnisse

- 3.1 Teilnahme der Patienten
- 3.2 Ergebnisse nach Zielparametern
 - 3.2.1 Anzahl der gesamten KM-aufnehmenden Läsionen
 - 3.2.2 Volumen der gesamten KM-aufnehmenden Läsionen
 - 3.2.3 Anzahl der neuen T2-Läsionen
 - 3.2.4 Anzahl der neuen KM-aufnehmenden Läsionen
 - 3.2.5 Änderung des Hirnvolumens
 - 3.2.6 Änderung des Volumens der T2-Läsionen
- 3.3 Klinische Effekte
- 3.4 Nebenwirkungen

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Abkürzungsverzeichnis

7. Literaturverzeichnis

8. Danksagung

9. Lebenslauf

10. Eidesstattliche Erklärung

1. Einleitung

1.1 Einführung in Thema und Fragestellung

Multiple Sklerose (MS) ist eine häufige, chronische, autoimmunvermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die bei ca. einem Drittel der Patienten zu dauerhafter Behinderung führt. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Eine sichere Vorhersage über den Verlauf der Erkrankung kann bei Erstdiagnose bisher nicht getroffen werden. Bis heute gibt es keine kurative Therapie. Es sind eine Reihe von immununterdrückenden oder immunmodulierenden Medikamenten für die Behandlung zugelassen. Sie weisen jedoch zum Teil relevante bis schwere Nebenwirkungen auf. Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, müssen die Patienten dauerhaft behandelt werden. Es existiert demzufolge ein Bedarf nach einem langfristig anzuwendenden, möglichst oral einzunehmenden Medikament mit einem guten und sicheren Wirkprofil.

Weihrauchextrakt wird schon seit vielen Jahren für die Behandlung von entzündlichen Erkrankungen eingesetzt und weist ein nebenwirkungsarmes Wirkprofil auf. Die vorliegende Arbeit untersucht im Rahmen einer Proof-of-concept-Studie (SABA) die Auswirkung der Therapie mit Weihrauchextrakt auf die Entzündungsaktivität bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS) und Relapsing-Remitting-MS (RRMS). Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist in der Diagnostik der MS ein unverzichtbarer Baustein und spielt eine wesentliche Rolle als Parameter für die Verlaufsbeurteilung, Therapiekontrolle und als Kontrolle in klinischen Studien. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden daher verschiedene MRT-Zielparameter adressiert, um den Effekt einer Therapie mit Weihrauchextrakt auf die Entzündungsaktivität zu untersuchen. Bei vielversprechenden Ergebnissen ist eine größere Studie mit größerem Patientenkollektiv und einer Placebogruppe geplant.

1.2 Multiple Sklerose (MS)

1.2.1 Epidemiologie und Einteilung

Multiple Sklerose ist mit etwa 200 000 Betroffenen die häufigste chronische ZNS-Erkrankung junger Menschen. Es gibt in der geografischen Verteilung deutliche Unterschiede. Eine erhöhte Prävalenz zeigt sich vor allem in den klimatisch gemäßigten Zonen Nordeuropa, Nordamerika, Neuseeland oder Teilen Australiens (Petersen et al. 2014). MS führt bei einem Drittel der Patienten zu vorzeitiger Berentung aufgrund bleibender Behinderung. Es handelt sich um eine immunvermittelte, chronische, entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems. Die Ursache ist bzw. die auslösenden Faktoren sind bisher nicht bekannt (Milo & Kahana 2010). Histopathologisch führt die Erkrankung mit verschiedenen Mustern zu Demyelinisierung und axonalem Schaden sowie zu einem Neuronenverlust (Lassmann et al. 2001). Die krankheitsdefinierenden Entzündungsherde treten zeitlich und örtlich disseminiert auf. Prädispositionsstellen sind die weiße Substanz um die Seitenventrikel, die Region am Übergang von grauer zu weißer Substanz (juxtakortikal), das Corpus callosum, die Sehnerven, der Hirnstamm und das Rückenmark. (Compston & Coles 2008).

Es gibt Hinweise darauf, dass die Entzündungsprozesse insbesondere mit dem schubförmigen Verlauf und die zunehmende Nervendegeneration mit der progressiven Verlaufsform assoziiert sind (Reynolds et al. 2011).

Die Symptome der Multiplen Sklerose können sehr vielfältig sein und verlaufen häufig (bis auf die der primär progredienten MS (PPMS)) schubförmig. Sie umfassen unter anderem Sensibilitätsstörungen, Gangstörungen, Spastik, Ataxie, kognitive Störungen, Optikusneuritis und weitere Symptome wie Fatigue, Blasen-, Mastdarm- und Sexualstörungen, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung und Schmerzen.

Es werden folgende Verlaufsformen unterschieden:

1. Klinisch isoliertes Syndrom (CIS)

Das CIS deutet von der Symptomatik auf eine demyelinisierende Erkrankung hin, die Diagnosekriterien der MS werden aber noch nicht erfüllt. Im Verlauf entwickeln ca. 80% der Patienten mit MRT-Läsionen eine definitive MS, von den Patienten ohne Läsionen im MRT entwickeln ca. 20% eine MS (L K Fisniku et al. 2008).

2. Schubförmige („relapsing-remitting“) Multiple Sklerose (RRMS)

Die RRMS ist die häufigste Form mit einem Anteil von 80-90%. Der Verlauf und die Abstände zwischen den Schüben sind individuell sehr unterschiedlich. Neben schweren Verläufen mit häufigen Schüben werden auch milde Verläufe beschrieben, Hier ist der Grad der Beeinträchtigung auch langfristig gering. Diese Form wird als „benigne“ MS bezeichnet. Je nach Definition der „benigen“ MS ist die Angabe ihrer Häufigkeit sehr unterschiedlich. Eine verlässliche Prognose des Verlaufes ist weiterhin nicht möglich, es gibt jedoch Hinweise darauf, dass beispielsweise Patienten, die über zehn Jahre stabil einen Expanded Disability Status Scale (EDSS) unter 2 aufweisen, eine große Wahrscheinlichkeit haben, auch im Verlauf stabil zu bleiben (Pittock et al. 2004; Ramsaransing & De Keyser 2006).

3. Sekundär-progrediente Multiple Sklerose (SPMS)

Dies SPMS entwickelt sich aus der RRMS. Es kommt zwischen den Schüben im Verlauf zu einer persistierenden, langsam steigenden Behinderung.

4. Primär-progrediente Multiple Sklerose (PPMS)

Diese Form ist seltener mit einem Anteil von 10 bis 20%. Sie verläuft ohne Schübe. Die Symptome nehmen im Verlauf kontinuierlich zu (Ontaneda et al. 2015). (DGN 2014)

Bei einigen klinisch symptomlosen Patienten wurden als Zufallsbefund (zum Beispiel, weil aus anderen Gründen ein MRT durchgeführt wurde) MS-typische Läsionen im MRT gefunden. Diese Konstellation wird als radiologisch isoliertes Syndrom (RIS) bezeichnet. Im Verlauf entwickeln ca. 30% dieser Patienten eine MS (Okuda et al. 2014).

1.2.2 Diagnostik

Die Diagnose der MS stellt aufgrund der Heterogenität der Symptome und der unterschiedlichen Verlaufsformen eine Herausforderung dar. Zunächst ist es entscheidend, andere Krankheiten als Ursache für die Symptome In den vergangenen Jahrzehnten wurden diverse Diagnosekriterien für die MS eingeführt und definiert, auf die wichtigsten soll hier eingegangen werden.

Poser et al. formulierten 1983 Diagnosekriterien mit dem Begriff der klinisch definitiven MS (CDMS), bei der zwei nachgewiesene klinische Schübe Voraussetzung waren. Dieser klinische Nachweis gilt auch heute noch als Goldstandard. Des Weiteren wurden definiert: laborunterstützte definitive MS (LSDMS), klinisch wahrscheinliche MS (CPMS) und laborunterstützte wahrscheinliche MS (LSPMS). In die laborunterstützten Kriterien fanden oligoklonale Banden/erhöhtes IgG im Liquor Eingang. Weitere paraklinische Faktoren wie die MRT fanden 1983 noch keinen Eingang in die Kriterien, wurden aber in die Diagnosestellung mit einbezogen (Poser et al. 1983).

2001 stellten McDonald et al. neue Diagnosekriterien auf (McDonald et al. 2001). Sie formulierten den Begriff der Dissemination in Zeit (DIT) und Raum (DIS). Wenn die Diagnose klinisch allein nicht gestellt werden konnte, wurde auf den MRT-Befund zurückgegriffen. Hierbei fanden die MRT-Kriterien von Barkhof (Barkhof et al. 1997) und Tintoré (Tintoré et al. 2000) Anwendung. In diesen werden die typischen MS-Läsionen beschrieben, bei denen drei von vier Punkten erfüllt sein mussten: Lokalisation der MS-Läsionen infratentoriell, juxtakortikal und/oder periventrikulär. Des Weiteren mussten neun T2-Läsionen oder eine Gadolinium-aufnehmende Läsion vorhanden sein. Dies erfüllte das Kriterium für die Dissemination im Raum. Dissemination über die Zeit konnte in einer Verlaufskontrolle der MRT mit dann neu aufgetretener Gadolinium-aufnehmender Läsion nach 3 Monaten oder neuer T2-Läsion

nach weiterer Verlaufskontrolle nachgewiesen werden. Bei fehlendem Nachweis der DIT und DIS konnte auch ein positiver Liquorbefund einbezogen werden.

2005 erfolgte eine Revision der McDonald Kriterien (Polman et al. 2005). Hierbei wurde das Kriterium der DIT in der MRT vereinfacht. Jede neue MS-typische T2-Läsion in einem MRT-Scan ein Monat nach dem Schub wurde als neue Läsion und damit als Nachweis der DIT akzeptiert. Des Weiteren wurden die spinalen Läsionen stärker in die Kriterien einbezogen und konnten (nach den Barkhof-Kriterien) eine nachzuweisende infratentorielle, auch als Gadolinium-aufnehmende Hirnläsion ersetzen sowie zum Nachweis von neun T2-Läsionen die spinalen Läsionen mitgezählt werden. Des Weiteren vereinfachten die Autoren die Diagnose einer PPMS, wobei ein positiver Liquorbefund zur Diagnosestellung nicht mehr verlangt wurde.

Eine erneute Überarbeitung der McDonald Kriterien erfolgte 2010 (Polman et al. 2011). Hierbei fanden die von Swanton und anderen Autoren (Swanton et al. 2007; Rovira et al. 2009; Montalban et al. 2010) im Rahmen der MAGNIMS Gruppe (European collaborative research network that studies MRI in MS) erhobenen vereinfachten MRT Kriterien Eingang. Die DIS konnte jetzt schon mit dem Nachweis von mindestens einer T2 Läsion in zwei der vier genannten ZNS-Arealen (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell, Rückenmark) nachgewiesen werden. Auch das Kriterium der DIT wurde vereinfacht. In der Revision 2010 konnte nun in einem MRT Scan die DIT nachgewiesen werden, wenn gleichzeitig eine Gadolinium aufnehmende Läsion und eine nicht aufnehmende T2 Läsion vorlag. So war bei einigen Patienten der Nachweis eines MS-typischen Befundes in nur einem MRT Scan möglich. Zudem wurden die Kriterien für die Diagnose einer PPMS an die MRT Kriterien der MAGNIMS Gruppe angeglichen.

Bisher waren die Daten zur Evaluation der Spezifität und Sensitivität der Kriterien hauptsächlich an westeuropäischen oder nordamerikanischen, kaukasischen Patienten erhoben worden. Die Revision 2010 spezifizierte die Empfehlungen für pädiatrische, asiatische und lateinamerikanische Patienten. Bei Ausschluss einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis und einer Neuromyelitis optica konnten die Kriterien auf sie ebenfalls angewandt werden.

Betont wurde in der Revision, dass die Ursache der Symptomatik durch nichts besser als MS erklärt werden kann und dass die Kriterien nur auf Patienten mit CIS

anzuwenden sind. Durch die neuen Kriterien konnte die Diagnose der MS teilweise deutlich früher und einfacher gestellt werden.

Nachdem weitere Daten durch zahlreiche Studien erhoben wurden, in denen die Revision 2010 angewandt wurden, stellte die MAGNIMS-Gruppe 2016 eine erneute Revision bzw. eine Spezifizierung vor (Filippi et al. 2016). Es werden mindestens drei Läsionen periventrikulär für die DIS verlangt. Der Nervus opticus wurde als fünfte mögliche DIS-Region hinzugefügt. Alle Läsionen nah an der Grenze zwischen Hirnmark und –rinde werden als juxtakortikal zusammengefasst, auch die in der grauen Substanz. Symptomatische und asymptomatische Läsionen zählen gleichwertig für die DIS und DIT. Eine Bildgebung des gesamten Rückenmarks wird bei Diagnosestellung empfohlen. Die DIS Kriterien für die RRMS sollen auch für die PPMS angewandt werden. Die Diagnose des RIS soll an das CIS angeglichen werden, bei Nachweis eines Schubes eines RIS-Patienten kann dann die Diagnose MS gestellt werden. Wie bisher können bei Ausschluss oben erwähnter anderer Erkrankungen bei Kindern über elf Jahren und Asiaten sowie Lateinamerikanern die Kriterien angewandt werden.

Im Dezember 2017 wurde eine erneute Revision der McDonald Kriterien veröffentlicht (Thompson et al. 2017). Der Nervus opticus als fünfte mögliche DIS-Region, wie 2016 von der MAGNIMS Gruppe hinzugefügt, wurde wieder ausgeschlossen. DIS kann durch eine oder mehr T2-Läsionen in zwei oder mehr Regionen (periventrikulär, infratentoriell, juxtakortikal (hier wurde auch kortikal hinzugefügt) sowie im Spinalmark) nachgewiesen werden. Für die DIS und die DIT wird nicht mehr zwischen symptomatischen und asymptomatischen Läsionen unterschieden. Die DIT kann sowohl durch Klinik, MRT als auch durch oligoklonale Banden im Liquor nachgewiesen werden.

Da die Datenerhebung für die vorliegende Arbeit in 2011 begann, fanden für das Patientenkollektiv in dieser Arbeit die McDonald-Kriterien in der Revision von 2010 Anwendung,

Auf das Erscheinungsbild der MS-Plaques im MRT sowie die besondere Rolle der MRT in Bezug auf Diagnostik, Prognose, Verlauf, Therapiemonitoring und klinische Studien wird nachstehend detailliert eingegangen.

1.2.2.1 Erscheinungsbild der Veränderungen der MS in der MRT

Die durch die MS-Erkrankung auftretenden Plaques zeigen in der MRT typische Signalveränderungen.

Die Läsionen sind in der PD/T2-Wichtung sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase durch eine hohe Signalintensität gekennzeichnet. In der akuten Läsion kommt es frühzeitig zu einer Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke. In dieser Phase zeigt sich immer sowohl eine T2-Signalerhöhung als auch eine Kontrastmittelaufnahme. Beide Signalveränderungen können in Form und Größe unterschiedlich ausfallen. Häufig überlappen sich die Läsionen verschiedenen Alters. Entsprechend kommt es zu unregelmäßigen Erscheinungsbildern und zu konfluierenden Läsionen. Im Verlauf geht die KM-Aufnahme zurück und es bleibt eine T2-Läsion, die aufgrund des Rückganges des akuten Ödems auch häufig kleiner als beim akuten Auftreten ist. In seriellen MRT-Untersuchungen wurde gezeigt, dass nahezu alle neuen MS-Läsionen sich initial als KM-aufnehmende Herde darstellen. Die Dauer der KM-Aufnahme kann jedoch stark variieren. T2-Läsionen können somit Ausdruck verschiedener Stadien der MS-Läsion sein – bei gleichzeitiger KM-Aufnahme akut entzündlich, ohne KM-Aufnahme als subakuter oder chronischer MS-Plaque und bei gleichzeitiger Signalminderung in der T1 als Black Hole. (siehe Abschnitt 2.2.3.3) (Grossman et al. 1988; Sailer 2015). Aktuelle Daten zeigen bei MRT-Untersuchungen mit 7 Tesla, dass in einigen Fällen schon zwei Monate vor der KM-Aufnahme eine T2 Läsion um eine zentrale Vene sichtbar ist (Absinta et al. 2015).

Akute Läsionen können auch in der T1-Wichtung hypointens erscheinen, dies entspricht dem Ödemkorrelat. Diese T1-Läsionen bilden sich jedoch häufig zurück. Ist das T1-Signal der Läsion über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten geringer als das des Cortex, liegen strukturelle Veränderungen des Gewebes vor. Diese werden Black Holes (BH) genannt. Wie bei den akuten Läsionen gilt auch hier, dass das pathologische Substrat der Läsionen sehr heterogen sein kann (Sailer 2015).

Die Auswirkungen dieser deutlichen Heterogenität auf die Beurteilung der Verläufe der T2- und T1- Läsionen werden im Verlauf dieser Arbeit (Diskussion) noch genauer dargestellt.

In der MRT lässt sich des Weiteren die Atrophie des Hirns untersuchen. Die Volumetrie ist aber technisch schwierig. Das normale Gehirn verliert im Alterungsprozess jährlich ca. 0.1-0.2% des Volumens. Bei MS-Patienten kommt es zu Verlust von ca. 0.8%. Bei Patienten mit steigender körperlicher Beeinträchtigung sind Verluste von bis zu 8% feststellbar. Dies liegt sogar über dem Niveau des Verlustes im Rahmen einer Alzheimer-Erkrankung (1.4%) (Jack et al. 2004). Daher ist der Schutz vor Atrophie als Neuroprotektion ein wichtiger Aspekt in Therapiestudien (Wattjes et al. 2015).

1.2.2.2 Rolle der MRT in der Diagnostik und Prognose

Bei der Diagnosestellung ist zunächst der Ausschluss anderer Erkrankungen als Erklärung für die Symptome essentiell. Hier leistet die MRT einen wesentlichen Beitrag zur Differentialdiagnose gegenüber anderen, zum Beispiel infektiösen, ischämischen, hämorrhagischen oder tumorösen Erkrankungen. Es wird in den Diagnosekriterien betont, dass die Symptome durch nichts anderes besser als eine MS erklärt werden können. (Polman et al. 2011)

Wie bereits dargestellt kann bei entsprechender eindeutiger klinischer Symptomatik die Diagnose einer MS auch ohne MRT gestellt werden. Weitaus häufiger sind die klinischen Symptome bzw. der Verlauf anfangs aber nicht eindeutig, so dass der MRT die entscheidende Rolle zukommt, da mit dieser die Kriterien der Dissemination über Zeit (Dissemination in time, DIT) und Raum (Dissemination in space, DIS) auch unabhängig vom klinischen Verlauf gestellt werden können. Je nach Befund kann nach den 2015 revidierten McDonald Kriterien der Nachweis der DIT und der DIS schon im ersten MRT gelingen. Somit kann die Diagnose einer MS schon im ersten Schub gestellt werden, dem MRT kommt hier eine entsprechende Schlüsselrolle zu. Diese Rolle der MRT wird zum Teil kritisch gesehen. Es besteht die Gefahr einer Überdiagnose und damit einer Verunsicherung der Patienten. Bei früher Therapieeinleitung kann es zu einer Übertherapie kommen (Whiting et al. 2006). Die MRT wird, wie nachfolgend ausgeführt, auch für die Therapiekontrolle und in Studien als Surrogatparameter für die entzündliche Aktivität verwendet. Da bei zügigerer und frühzeitigerer Diagnosestellung auch weniger beeinträchtigte Patienten eine immunmodulatorische Therapie erhalten, wird auch eine differenzierte Therapiekontrolle durch Patient-reported outcome measurements (PROMS) gegenüber

den bisherigen Outcome-Parametern wie MRT, EDSS und Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) diskutiert (Schäffler et al. 2013).

Die MRT ist wie erwähnt neben der Anamnese, der klinischen und laborchemischen Untersuchung zum einen ein wesentlicher Baustein der Diagnostik. Zum anderen kommt dem initialen MRT bei Diagnosestellung bei klinischem Erstereignis eine prognostische Bedeutung zu. Die Zahl der T2-Läsionen im ersten MRT ist in einer großen Studie als robuster prognostischer Marker für eine Konversion von CIS zu CDMS und Entwicklung der klinischen Beeinträchtigung nachgewiesen worden. So entwickelten über 80% der CIS Patienten mit einer initialen T2-Läsionslast von mindestens 10 eine CDMS. Von den CIS- Patienten mit normalem MRT entwickelten nur 9% eine CDMS (Mar Tintore et al. 2015). Bezüglich der Bedeutung der Zahl der Gadolinium aufnehmenden Läsionen konnte in einer anderen Arbeit gezeigt werden, dass die Anzahl der KM-Läsionen eine Aussagekraft bezüglich der Schubrate hat. Sie zeigt jedoch keine gute Vorhersagekraft für die Entwicklung der Behinderung (Kappos et al. 1999).

1.2.2.3 Rolle der MRT in der Verlaufsbeurteilung

Mit der MRT können die MS-Läsionen im Verlauf in Morphologie, Größe, Anzahl und KM-Verhalten im Verlauf sehr gut beurteilt werden. Entscheidend ist dabei, dass die MRT-Protokolle der Verlaufsuntersuchungen möglichst ähnlich sind, um eine gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten (Fazekas et al. 1999).

Eine exakte Vorhersage des Krankheitsverlaufes ist mit der MRT zwar nicht möglich, jedoch gibt es Hinweise auf eine bessere Vorhersagekraft der Verläufe durch die MRT-Kriterien als durch zum Beispiel laborchemische Parameter.

RRMS-Patienten mit vielen neuen Läsionen waren in den ersten fünf Jahren ihrer Erkrankung häufiger von der Entwicklung einer SPMS betroffen. CIS-Patienten mit hoher Läsionslast in den ersten MRT entwickelten im Verlauf schneller eine MS als solche mit niedriger Läsionslast. CIS-Patienten, bei denen kaum oder keine neuen Läsionen in den ersten Jahren auftraten, entwickelten häufiger keine gesicherte MS (M. Tintore et al. 2015) .

Die Änderung des Läsionsvolumens in den ersten Verlaufs-MRT korreliert mit der Behinderung 20 Jahre nach Diagnosestellung. Die Zunahme des Läsionsvolumens im langfristigen Verlauf korreliert mit der Entwicklung einer SPMS aus einer RRMS. Somit sind die Befunde in den ersten MRT ein wichtiger Parameter für die Einschätzung des Krankheitsverlaufes (L K Fisniku et al. 2008).

1.2.2.4 Rolle der MRT in der Therapiekontrolle

Es stehen in der Therapie der MS verschiedene Medikamente zur Verfügung. Um deren Wirksamkeit einzuschätzen, werden klinische und paraklinische Kriterien beurteilt.

Klinisch werden der Grad der Beeinträchtigung und der Schubverlauf beurteilt. In der MRT-Verlaufskontrolle wird nach neu aufgetretenen Herden gesucht. Werden keine neuen klinischen Schübe oder Beeinträchtigungen und keine neuen Herde in der MRT festgestellt, erfüllt der Patient die sogenannten NEDA-Kriterien („no evidence of disease activity“). Diese Kriterien sind streng. Da die vorhandenen Therapeutika die Krankheitsaktivität nicht komplett unterdrücken können, kann es trotz Therapie zum Teil zu neu aufgetretenen Herden, Schüben oder Beeinträchtigungen kommen. Ob ein Therapieversagen vorliegt und ein Therapiewechsel notwendig ist, muss dann unter Zusammenschau aller Kriterien individuell entschieden werden. Die MRT als ein Kriterium liefert einen wesentlichen Beitrag dafür (Dobson et al. 2014). Es gibt jedoch bis heute keinen Konsens in der Definition der Non-responder. Kurzfristig ist die MRT, insbesondere das Neuauftreten der T2-Läsionen unter Therapie bedeutsam, eine Voraussage für langfristiges Therapieversagen bleibt unsicher. Ein hundertprozentiger Negative Predictive Value (NPV) konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Río & Ruiz-Peña 2016; Sormani et al. 2009).

Zudem kann die MRT zum Teil Nebenwirkungen der Therapie darstellen, wie die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML).

1.2.2.5 Rolle der MRT in Therapiestudien

In Therapiestudien für die RRMS sind primäre MRT-Endpunkte etablierte Zielparameter für Proof-of-concept-Studien (EMA 2015).

Die KM-aufnehmenden Läsionen und die neuen T2-Läsionen gelten als Biomarker für die Entzündungsaktivität. Dabei zeigt sich insbesondere die Veränderung der Läsionszahl als aussagekräftiger Parameter, vor allem bezogen auf die Baseline-Aktivität (Sormani et al. 2001). Die Effekte auf die im MRT darstellbare Entzündungsaktivität korrelieren zu über 80% mit den klinischen Effekten, zumindest kurzfristig (Sormani et al. 2009). Daher ist die Entzündungsaktivität in der MRT in frühen Studienphasen der Phase II ein Surrogatparameter für die klinischen Effekte (Miller 1996). Für die Phase-III-Studien sollten jedoch weiterhin klinische Parameter als primäre Endpunkte gewählt werden (EMA 2015).

Mit der MRT kann des Weiteren der Ausschluss unvorhersehbarer Effekte der neuen Therapien auf das ZNS gelingen.

Die MRT liefert also neben der klinischen Kontrolle einen wesentlichen Beitrag zu Therapiestudien und beim Therapiemanagement mit etablierten Medikamenten.

1.2.3 Medikamentöse Therapie

Zunächst ist die Aufgabe der Diagnostik eine Differenzierung der Multiplen Sklerose von anderen Krankheitsbildern. Nach der Diagnosestellung, die heute zum Teil schon im ersten Schub erfolgen kann, geht es um den Zeitpunkt der Einleitung einer immunmodulatorischen Therapie.

Zum einen ist das Ziel die Linderung der Symptome im Sinne einer Schubreduktion. Zum anderen geht es darum, frühzeitig eine Therapie zum Schutz vor langfristigen Schäden durch die chronische Erkrankung einzuleiten. Fisniku et al. fanden Hinweise auf eine Abnahme des Hirnvolumens über einen längeren Zeitraum bei MS-Patienten, die in Zusammenhang mit einer Zunahme der Symptome assoziiert sind (Leonora K. Fisniku et al. 2008). Genaue Prognoseparameter liegen weiterhin nicht vor, manche Patienten erfahren einen relativ benignen Verlauf der Erkrankung. Daher ist eine sorgfältige Prüfung des Zeitpunktes der Therapieeinleitung erforderlich (Comi et al. 2016; Filippini et al. 2017).

In dem Zusammenhang zeigt sich ein Dilemma für die Patienten und die Behandler. Häufig müssen die Ärzte früh eine Behandlung starten, die relevante Nebenwirkungen aufweist, obwohl sie noch nicht den genauen Krankheitsverlauf abschätzen können.

Die Nebenwirkungen und die lange Therapiedauer führen bei bis zu 40% der Patienten zu Adhärenz-Schwierigkeiten (Namaka et al. 2008; Klauer & Zettl 2008; Webb 2008; Comi et al. 2016).

Es stehen für die Behandlung der MS verschiedene Therapieansätze zur Verfügung.

Tab. 1 Übersicht der für die MS (CIS,RRMS,SPMS) zugelassenen Therapien

Indikation	CIS	RRMS	SPMS
<i>Verlaufsmodifizierende Therapie</i>			
Hochaktiver Verlauf		Alemtuzumab	
		Ocrelizumab	
		Fingolimod	
		Natalizumab	
		Mitoxantron	
		Cladribine	
		Daclizumab (3rdLine, aktuell zurückgezogen)	
Milder/moderater Verlauf	Glatirameracetat	Dimethylfumarat	Ocrelizumab
	Interferone	Glatirameracetat	Interferone
		Interferone	Mitoxantron
		Teriflunomid	
<i>Schubtherapie</i>			
1. Wahl Methylprednisolon			
2. Wahl Plasmaseparation			

Vereinfacht aus: Leitlinien Multiple Sklerose der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2014, gültig bis 2017(DGN 2014), ergänzt durch aktuelle Zulassungen (Auricchio et al. 2017)

Für das CIS stehen zur Verfügung: Glatirameracetat und Interferone. Für das CIS ist derzeit keine orale Therapie zugelassen.

Für die RRMS stehen als verlaufsmodifizierende Therapeutika zur Verfügung:

Ebenfalls Glatirameracetat und Interferone für die milde/moderate Verlaufsform–Des Weiteren stehen hier Dimethylfumarat und Teriflunomid als orale Therapie zur Wahl. Als 3rd Line Medikament ist Daclizumab seit 2016 zugelassen, aktuell jedoch wurde die Zulassung vom Hersteller zurückgezogen (siehe unten).

Im Januar 2018 wurde neu Ocrelizumab zugelassen.

Glatirameracetat wird subkutan appliziert, bei einem Drittel der Patienten kommt es zu lokalen Reaktionen, außerdem sind als seltenere Nebenwirkungen Infektionen, Lymphadenopathie, abnormale Leberfunktionstests, Funktionsstörung der Augen, Erbrechen, Tremor und Gewichtszunahme beschrieben.

Interferone sind ebenfalls parenteral zu applizieren, weisen insbesondere zu Beginn grippeähnliche Nebenwirkungen auf. Während der Behandlung sind regelmäßige Blutbildkontrollen durchzuführen.

Dimethylfumarat ist als orales Basistherapeutikum zugelassen. In der ersten Behandlungszeit werden häufig gastrointestinale Symptome und Flush-Phänomene beschrieben. Es sind auch in der Langzeitbehandlung regelmäßige Blutbildkontrollen unbedingt erforderlich, da Leuko- oder Lymphopenien auftreten können. Es gibt bisher vier beschriebene Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) während der Einnahme von Dimethylfumarat (Wingerchuk & Weinshenker 2016), die primär mit einer zuvor länger bestehenden Lymphopenie assoziiert waren.

Teriflunomid ist ebenfalls ein orales Basistherapeutikum. Als Nebenwirkungen werden Haarwachstumsstörungen, Übelkeit, Durchfälle, Infektionen und Veränderungen der Leberwerte beschrieben. Auch hier sind regelmäßige Laborkontrollen erforderlich. Eine Kombination mit anderen MS-Therapeutika (selektive Immunsuppressiva) soll nicht erfolgen.

Ocrelizumab ist ein parenteral zu applizierender, monoklonaler Antikörper und wurde im Januar 2018 neu für die Therapie der MS zugelassen. Ocrelizumab wurde weiterentwickelt aus dem schon länger bei der MS eingesetzten Rituximab. Unter Ocrelizumab kann der Patient wegen fehlender Wirkung nicht geimpft werden. Ocrelizumab ist assoziiert mit einem gering erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PML mit einer ähnlichen Rate wie Rituximab, bei etwa 1:30000.

Für die hochaktive Verlaufsform stehen zur Verfügung:

Fingolimod, Alemtuzumab, Natalizumab, Mitoxantron, Daclizumab als 3rdLine (aktuell jedoch zurückgezogen, siehe unten) sowie neu Cladribine.

Als orales Therapeutikum steht Fingolimod zur Verfügung. Für Fingolimod liegen eine Reihe von Kontraindikationen wie Schwangerschaft, Leberinsuffizienz, Infektionen, Immundefizienz, COPD, AV-Block und Makulaödem vor. Entsprechend ist ein sorgfältiges Monitoring unter der Therapie insbesondere im Hinblick auf Blutbildveränderungen, Leberfunktionsstörungen, Infektionen, Herzrhythmusstörungen und ophthalmologische, dermatologische und pulmonologische Veränderungen erforderlich.

Alemtuzumab wird parenteral appliziert und ist seit 2012 für die Therapie der MS zugelassen. Als Nebenwirkungen ist neben der erhöhten Infektrate insbesondere die Begünstigung von antikörpervermittelten Autoimmunerkrankungen (Thyreotitiden und Nephritiden) zu nennen.

Natalizumab wird parenteral appliziert und ist insbesondere bei akuten und chronischen Infektionen kontraindiziert. Regelmäßige Blutbildkontrollen sowie Kontrolle der Leberwerte müssen unter Therapie erfolgen. Die relevanteste Nebenwirkung unter Natalizumab ist das Auftreten einer PML, insbesondere bei einer Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren. Die PML ist potenziell tödlich und kann mit schwerer Behinderung einhergehen. Demzufolge müssen die Patienten engmaschig klinisch und bei Verdacht auch bildgebend kontrolliert werden.

Mitoxantron wird auch parenteral appliziert und ist bei floriden und chronischen bakteriellen Infekten kontraindiziert, außerdem bei kardialer Insuffizienz, Leukopenie sowie bei Leber- und Niereninsuffizienz. Als Nebenwirkungen sind Übelkeit/Erbrechen, Immunsuppression, Kardiotoxizität, Gonadotoxizität sowie therapieassoziierte Leukämie zu nennen. Insofern ist auch hier eine engmaschige Überwachung mit laborchemischen und klinischen Kontrollen unter Therapie notwendig. Die Therapiedauer ist wegen der Gesamt-Lebensdosis begrenzt.

Cladribine, ein chloriertes Analogon des DNA-Bausteins Desoxyadenosin wurde ursprünglich für die Haarzelleukämie entwickelt. Bei der MS wird es oral und in geringerer Dosis appliziert, maximal werden 2 Behandlungszyklen pro Jahr appliziert. Problematisch sind die anhaltenden Lymphopenien.

Daclizumab ist ein parenteral zu applizierender monoklonaler Antikörper, der ursprünglich zur Therapie der Abstoßung nach Nierentransplantation entwickelt wurde und mit verändertem Glykosylierungsprofil seit 2016 zur Therapie der MS zugelassen ist. Als Nebenwirkungen sind eine erhöhte Infektrate, Exanthem, eine erhöhte Depressionsrate und eine Hepatopathie bekannt. In 2017 gab es einen dokumentierten Todesfall unter Daclizumab mit Lebersversagen. Aktuell hat der Hersteller Biogen die Zulassung von Daclizumab zurückgezogen, da es hierunter zu insgesamt acht Fällen einer eosinophilen Enzephalitis gekommen ist.

(<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/03/05/biogen-verzichtet-auf-zinbryta-zulassung>)

Für Patienten mit einer RRMS ist als Reservepräparat Azathioprin als zusätzliches orales Medikament zugelassen – mit den bekannten Nebenwirkungen Myelosuppression, Hepatotoxizität, Pankreatitis und auf das Risiko einer Entwicklung eines Non-Hodgkin-Lymphoms hinzuweisen. Entsprechend muss auch hier der Patient laborchemisch und klinisch überwacht werden (DGN 2014).

Des Weiteren stehen verschiedene symptomatische Therapien zur Verfügung.

Die oben erwähnten aktuell zugelassenen Medikamente wirken immunsuppressiv und sind zum Teil parenteral zu applizieren. Es sind auch bei den oralen Basistherapeutika Kontrollen mit regelmäßigen Blutabnahmen aufgrund der immunsuppressiven Wirkung erforderlich. Auch sollen die oralen Therapeutika nicht in der Schwangerschaft gegeben werden.

Obwohl der Nutzen bezüglich der klinischen Schubreduktion und der Reduktion der entzündlichen Aktivität anhand der MRT-Verläufe nachgewiesen wurde, bleibt der Langzeitnutzen unklar. Es gibt, wie bereits beschrieben, eine Reihe von Nebenwirkungen, insbesondere bei Natalizumab die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) mit bekannten Todesfällen. Auch unter Einnahme von Dimethylfumarat wurden bisher 4 Fälle beschrieben (Wingerchuk & Carter 2014; Carrithers 2014; DGN 2014; Wingerchuk & Weinshenker 2016).

1.2.4. Bedarf in der Therapie

Die aktuell größten, bisher nicht erfüllten Bedürfnisse in der Therapie der MS sind daher:

1. Entwicklung von oral applizierbaren und sehr sicheren Medikamenten vor allem für die frühen Phasen der MS, die antiinflammatorisch und neuroprotektiv oder neuroregenerativ wirken.
2. Medikamente, die effektiver oder/und sicherer wirken oder einen neuen Wirkmechanismus aufweisen.
3. Medikamente, die aufgrund der nötigen Therapiedauer langfristig von den Patienten akzeptiert werden. Grundsätzlich sind MS-Patienten sehr interessiert an alternativer Medizin und pflanzlichen Präparaten und fragen häufig nach solchen Präparaten als Ergänzung oder Alternative zur Standardtherapie (Fox 2014).

Die genannten Bedürfnisse werden von Weihrauch adressiert.

1.3 Boswelliasäuren

1.3.1 Vorkommen und bisherige Anwendung

Die Boswelliasäuren (auch *Boswellinsäuren*) sind eine Gruppe chemischer Verbindungen, die natürlich im Harz der Weihrauchbäume (*Boswellia serrata*) vorkommen. Sie werden seit Tausenden von Jahren in der traditionellen östlichen und asiatischen Medizin eingesetzt und seit 1500 v. C. für die Behandlung von Rheumatismus, Lungenerkrankungen und Lebererkrankungen verwendet (Ernst 2008).

In den 1980er-Jahren ist Weihrauchextrakt mit antiinflammatorischem Potenzial im Tierversuch bei Arthritis beschrieben worden. Auch in klinischen Studien wurde Weihrauchextrakt getestet. Bei chronischer Polyarthritis zeigte er bisher keine überzeugende Wirkung (Sander et al. 1998). In einer Studie bei Patienten mit Kolitis zeigt er ein ähnlich gutes Wirkprofil wie Sulfasalazin (Gupta et al. 1997). Auch Patienten mit Osteoarthritis und Asthma wurden untersucht. Die Ergebnisse waren vielversprechend, weitere Untersuchungen in größeren Studien sind jedoch nötig.

Schwere Nebenwirkungen wurden bisher nicht beschrieben. (Ernst 2008; Cameron M; Chrubasik S. 2014). Zudem ist Weihrauchextrakt als orales Medikament verfügbar. (Singh & Atal 1986; Clarke & Mullin 2008).

Aktuell ist ein direkt neuroprotektiver oder neuroregenerativer Wirkmechanismus von Weihrauchextrakt nicht nachgewiesen, anhand neuerer Studien ergeben sich jedoch Hinweise darauf. In einer kleinen, kurzfristig angelegten Untersuchung mit *Boswellia papyrifera* wurden die kognitiven Leistungen von MS-Patienten placebokontrolliert untersucht. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung des visuell-räumlichen Gedächtnisses unter Therapie mit *Boswellia papyrifera* über 2 Monate (Sedighi et al. 2014).

1.3.2 Wirkmechanismus von Boswellia

Die molekularen Mechanismen der Aktivität von verschiedenen Boswelliasäuren sind unter anderem eine Hemmung von Cathepsin G, mikrosomaler Prostaglandinsynthase-1 (MPEGS) und 5-Lipoxygenase (5-LO), d.h. Faktoren, die beteiligt sind an Zellmigration, Entzündung und Neurodegeneration bei Multipler Sklerose (Safayhi et al. 1992; Poeckel & Werz 2006; Whitney et al. 2001).

Ein weiterer Wirkungsmechanismus ist die Hemmung der Differenzierung von Th17-Zellen (Interleukin-17-produzierende Helferzellen), die als relevant in Bezug auf die Multiple Sklerose neben weiteren Autoimmunerkrankungen angesehen werden (Brucklacher-Waldert et al. 2009; Stürner et al. 2014).

Dieser Mechanismus wäre ein neuer pharmakologischer Weg in der Behandlung von Multipler Sklerose. Eine Studie im vorliegenden Design zur Wirkung von Weihrauchextrakt auf RRMS und CIS liegt derzeit noch nicht vor.

1.3.3 Ausblick in Bezug auf die Studie

Aufgrund folgender Punkte erscheint Weihrauchextrakt vielversprechend im Hinblick auf die Behandlung der RRMS:

- Neuer Wirkungsmechanismus

- Orale Verfügbarkeit, gutes Sicherheitsprofil, da Weihrauch bereits seit langem therapeutisch verwendet wird. In-vivo-Tests haben gezeigt, dass die Konzentration, die für die Inhibition der oben genannten Enzyme nötig ist, mit Standarddosen von Weihrauchextrakt (3 x 400 mg/d) erreicht werden kann (Poeckel & Werz 2006).
- Gut bekannte Biomarker für die Pharmakodynamik von Boswelliasäuren (z.B. Cat G), so dass Dosisfindung und Antwortprofil gut zu handhaben sind.
- Aufgrund des Wirkmechanismus und der guten Verträglichkeit ist Weihrauchextrakt geeignet für eine Kombinationstherapie.

1.5 Hypothese / Fragestellung:

Im Rahmen dieser Dissertation sollen die Effekte des Weihrauchextraktes auf die Erkrankungsaktivität bei Patienten mit Multipler Sklerose (RRMS) oder einem klinisch isolierten Syndrom (CIS) anhand monatlicher MRT-Untersuchungen evaluiert werden.

Diese Arbeit soll folgende Hypothesen untersuchen:

Weihrauchextrakt zeigt bei Patienten mit Multipler Sklerose (CIS und RRMS) eine antiinflammatorische Wirkung. Diese kann nachgewiesen werden durch die Reduktion der entzündlichen Aktivität in der MRT. Als Kontrollparameter und zur Untersuchung eines eventuellen neuroprotektiven Effektes wird das Hirnvolumen untersucht. Folgende Zielparameter werden definiert:

- Primäre Endpunkte sind die Änderung der Anzahl und des Volumens der gesamten KM-aufnehmenden Läsionen vor und unter Therapie mit einem standardisierten Weihrauchextrakt.
- Als sekundäre Endpunkte werden die Zahl der neuen T2-Läsionen und der neuen KM-aufnehmenden Läsionen vor und unter Therapie verglichen.
- Als Kontrollparameter wird das T2-Volumen unter Berücksichtigung der sich umwandelnden KM-Läsionen untersucht.
- Es kommt nicht zu einer zunehmenden Hirnatrophie unter Therapie.

2. Material und Methoden

2.1 SABA-Studie

Im Rahmen einer am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf und der Charité Berlin durchgeführten Phase IIa Proof-of-concept Baseline-to-treatment Studie (SABA = Safety, Tolerability and Mechanism of Action of Boswellic (BA) Acids in Multiple Sclerosis (MS) and Clinically Isolated Syndrome (CIS): A MRI-Controlled, multicentre, Baseline-to-Treatment, 32-weeks, open-label, Phase IIa Trial in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis or Clinically Isolated Syndrome) werden Boswelliasäuren in Bezug auf ihre Effektivität, Sicherheit und Wirkungsmechanismen bei der Multiplen Sklerose (MS) untersucht. Die antiinflammatorische Wirkung des Medikamentes soll im Rahmen dieser Arbeit insbesondere anhand der im Rahmen der Studie erhobenen MRT-Daten erhoben werden.

Die Registrierung der SABA-Studie an der U.S. National Library of Medicine erfolgte unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01450124>.

Für die dargestellte Studie wurde ein Design verwendet, das am NIH (Neuroimmunologic branch and the Laboratory of Diagnostic Radiology Research) entwickelt wurde (Frank et al. 1994). Das Design ist eine MRT-kontrollierte Baseline to Treatment crossover Phase IIa Studie (McFarland et al. 1996; McFarland et al. 1992).

Wie bereits einleitend erwähnt, ist das MRT ideal als Surrogatparameter zur Beurteilung der Entzündungsaktivität sowie auch als Sicherheitskontrolle. So wurde bereits in zahlreichen Studien verfahren (Fazekas et al. 1999; Filippi et al. 2005; Río et al. 2008).

Das Untersuchungsdesign hat mehrere Vorteile:

Da jeder Baseline-Scan vom Patienten mit einem Behandlungs-Scan derselben Person verglichen wird, kann eine suffiziente statistische Analyse schon mit relativ geringer Patientenzahl durchgeführt werden (McFarland et al. 1996). Dies reduziert die Kosten aufgrund der kleineren Patientenzahl.

Die Kombination von klinischen, immunologischen und MRT-Parametern verspricht ein großes Informationsspektrum sowie eine gute Sicherheits- und Effektivitätskontrolle.

Alle Patienten erhalten die Therapie, damit fällt es leichter, Patienten für die Studie zu rekrutieren.

Als Nachteil ist ein Fehlen einer Placebo-/Kontrollgruppe zu erwähnen. Dies ist jedoch im Proof-of-concept Design einkalkuliert, um in kleineren Gruppen zunächst untersuchen zu können, ob die Wirkung vielversprechend ist. Bei entsprechenden Ergebnissen sind weitere Untersuchungen mit größerer Patientenzahl angedacht.

2.1. Patientenkollektiv:

2.1.1 Screening

Es wurden 80 Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (CIS) oder Relapsing-Remitting-MS (RRMS) zwischen 18 und 65 Jahren für das Baselinescreening (vier monatliche MRTs) für diese Studie gescreent.

Spezifisches Einschlusskriterium für die weitere Studienteilnahme und Therapiebeginn (Ziel ist der Einschluss von 30 Patienten, welche die Therapiephase von 8 Monaten komplett durchlaufen haben) war der Nachweis von im Durchschnitt mindestens 0.5 Kontrastmittel-anreichernden Läsionen pro Monat (0.5 Gd/month), d. h. mindestens zwei in den vier Baseline-Scans.

2.1.2 Weitere Einschlusskriterien

Keine MS-Basistherapie, keine Steroidtherapie in 30 Tagen vor Studieneinschluss, kein Schub in den 30 Tagen vor Studieneinschluss, Gehstrecke von mindestens 100 Metern ohne Gehhilfe, keine schleichende Verschlechterung (Progression), EDSS Score zwischen 0,0 und 5.5 (inklusive).

Die Patienten haben entweder eine Standardtherapie abgelehnt (dann wurden sie vor der Teilnahme von einem unabhängigen Neurologen beraten), oder eine Standardtherapie hat bei ihnen nicht adäquat gewirkt (Interferon β oder Glatirameracetat). Eine Therapiepause von zwölf Wochen zu Glatirameracetat und von 24 Wochen zu allen übrigen MS-Medikamenten wurde eingehalten.

2.1.3 Ausschlusskriterien:

Leberfunktionsstörung, Leukopenien, Thrombozytopenie, Nierenfunktionsstörung, Hepatitis, Schwangerschaft oder Stillen, häufiges Erbrechen, Immundefizienz, andere schwerwiegende kardiale, immunologische, pulmonale, neurologische oder renale Erkrankung, Alkohol- und Drogenmissbrauch, Kinderwunsch, Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hocheffektive Verhütung benutzen, Complianceprobleme, Überempfindlichkeit gegen Boswelliasäuren, Studienteilnahme mit anderen Präparaten in den letzten drei Monaten, inhaftierte Personen, Kontraindikationen gegen MRT wie Herzschrittmacher, intrakorporale ferromagnetische Fremdkörper und spezielle Implantate. Kontraindikationen gegen Gadolinium-haltiges Kontrastmittel wie Allergie.

2.1.4 Nebenwirkungen:

Gadolinium ist ein Kontrastmittel, das schon seit vielen Jahren für die MRT benutzt wird. Schwere allergische Reaktionen sind sehr selten, milde Reaktionen mit Kopfschmerzen, partiell auch Übelkeit, werden beschrieben. Das Risiko einer nephrogenen, systemischen Fibrose ist erhöht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und einer glomerulären Filtrationsrate von <30 ml/min. Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung wurden von der Studie ausgeschlossen (s.o.).

Boswelliasäuren: Es wurden bereits mehr als 500 Patienten mit anderen entzündlichen, hauptsächlich autoimmunentzündlichen Erkrankungen mit Boswelliasäuren in klinischen Tests untersucht. Relevante Nebenwirkungen sind nicht dokumentiert (Ernst 2008). In placebokontrollierten Studien wurden bei maximal 5% der Probanden Nebenwirkungen, in erster Linie gastrointestinale Symptome, beschrieben. Hepatotoxizitäten wurden nur in sehr hohen Dosen beschrieben (Kiela et al. 2005; Ammon 2006).

Die serologischen Leberenzyme werden zusammen mit weiteren hämatologischen Parametern kontrolliert. Kanzerogenität wurde nicht beobachtet. Embryotoxizität oder ein negativer Effekt auf die Fertilität wurden nicht beobachtet, beim Studiendesign

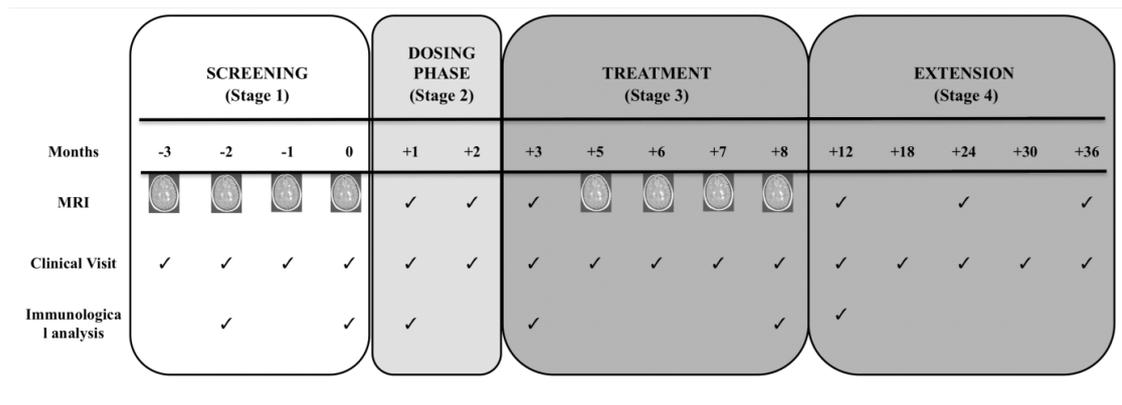
wurden schwangere Patienten nicht eingeschlossen und eine effektive Empfängnisverhütung wurde verlangt.

2.1.5 Einwilligung/Einschluss:

Die Studie wurde durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und die Ethikkommission genehmigt. Alle Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und haben eine Einwilligung für die Studienteilnahme unterschrieben.

2.2 Untersuchungsverfahren:

Abb. 1: Untersuchungsablauf



Es wurden zunächst insgesamt zwölf MRT-Untersuchungen (vier Mal monatliche Baseline (diese entspricht der SCREENING-Phase in der Abb.1) und acht Folgeuntersuchungen nach Therapiestart, zunächst als Dosisfindungsphase (DOSINGPHASE) und dann als Behandlungsphase (TREATMENT) durchgeführt. Abschlusskontrolle war zwölf Monate nach Behandlungsbeginn. Nach Ende der Behandlungsphase war es den Patienten freigestellt, die Behandlung mit Weihrauchextrakt fortzusetzen (hier als EXTENSION bezeichnet). Die Zeitpunkte mit den Untersuchungen sind mit einem Haken gekennzeichnet. Die MRT-Bilder in der Abbildung markieren die Screening-/Baselinephase und die für die Untersuchung herangezogene Behandlungs-/Treatmentphase. Die anderen Untersuchungen dienten als Sicherheitskontrollen. Klinische Visiten und immunologische Untersuchungen fanden an den mit Haken markierten Zeitpunkten statt.

2.2.1 Ablauf der Untersuchungsfolge

Dreimonatige Einführungsphase mit vier Baseline-Scans, 80 Patienten wurden gescreent. Kontrolle der Einschlusskriterien (s. o.)

Beginn der Therapie: Medikament: standardisierter Weihrauchextrakt BOSWELAN (Alpinia Laudanum, Schweiz) in oraler Form, die Kapseln enthalten je 400 mg vom Weihrauchextrakt.

Schritt 1: Vierwöchige Dosisfindungsphase mit Dosisescalation bis zur maximal tolerablen Dosis unter Beachtung der Nebenwirkungen. Die Dosis liegt mindestens bei 800 mg t.i.d. Die maximal tolerable Dosis wird in Schritt 2 benutzt; MRT Scan

Schritt 2: Vierwöchige Stabilisationsphase zur Findung der maximalen individuellen gut tolerablen Dosis, maximal 4800mg täglich; MRT- Scan

Schritt 3: Behandlungsphase von sechs Monaten, so dass insgesamt eine Behandlungsdauer von acht Monaten erreicht wird. Die MRT wird neben der klinischen Beobachtung die wichtigste Modalität zur Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit der Boswelliasäuren.

MRT Scan Monat 3, 5, 6, 7, 8

Schritt 4: Verlaufskontrolle: Die Fortführung der Therapie wurde den Patienten freigestellt. In allen Fällen erfolgt in Monat 12 eine komplette klinische Untersuchung mit MRT-Scan.

Im Falle eines Schubes wird dem Patienten freigestellt, zur Standardtherapie zu wechseln oder mit der Studie fortzufahren.

Sollte eine Corticoidpulstherapie erforderlich sein, wurde das eventuell anstehende MRT vor dem Beginn der Stoßtherapie, jedoch mindestens 28 Tage nach dem letzten MRT durchgeführt. Das MRT nach Corticoidtherapie wurde mindestens 28 Tage nach Ende der Therapie durchgeführt und die nachfolgenden MRT entsprechend im Termin angepasst.

Eine Kontrollgruppe mit Placebo Therapie gab es nicht.

2.2.2 MRT-Protokoll:

Alle Patienten wurden am gleichen Scanner mit demselben Protokoll untersucht.

Die besondere Bedeutung der Vergleichbarkeit der Verlaufsuntersuchungen wurde zahlreich in der Literatur betont (Sailer et al. 2008; Gass & Moseley 2000; Fazekas et al. 1999).

Scanner: SIEMENS MAGNETOM Skyra syngo MR, Siemens. Erlangen, Germany

Protokoll der für die Studie verwendeten Sequenzen:

T2 Space Dark Fluid (FLAIR) sagittal 3D SD: 0,9mm, TR 4700ms, TE 392,0ms

3D T2 sagittal SD: 0,94 mm; TR 7500ms, TE 322.0ms FS

PD/T2 TSE transversal SD: 3mm, TR 2800ms; TE 18/95ms

T1 magnetization prepared rapid acquisition gradient-echo (MPRAGE) nativ, SD: 0,94mm; TR 1900ms; TE 2,46ms

T1 MPRAGE nach Applikation von Gadolinium-haltigem KM i. v. (gleiche Parameter wie nativ)

Die verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittel wurden mit 0.1 mmol/kg Körpergewicht dosiert. Als Kontrastmittel wurden die Präparate MAGNOGRAF (Wirkstoff: Gadopentetat-Dimeglumin) der Firma MaRotrast GmbH Jena oder DOTAREM (Wirkstoff Gadotersäure) der Firma Guerbet Sulzbach/Taunus verwendet.

Kleine Änderungen des Protokolls wurden zur optimalen Anpassung an die örtlichen Bedingungen erlaubt.

Die MRT-Daten wurden anschließend im DICOM Format anonymisiert und in die MRT- Befundungsstation übertragen. Vor Start der Studie wurde ein Probescan an einem Phantom mit dem geplanten Protokoll zur Überprüfung der Qualität durchgeführt.

2.2.3 Auswertestrategie

Die MRT-Aufnahmen wurden wie folgt ausgewertet:

2.2.3.1. Katalogisierung der erhobenen MRT Daten

Jedem Patientendatensatz, bestehend aus 12 MRT-Untersuchungen, wurde eine Nummer zugeordnet. Jedes MRT wurde den vorgeschriebenen Untersuchungszeitpunkten zugeordnet. Diese wurden beschrieben als M-3 (3 Monate vor Therapiebeginn), M-2, M-1, M0 (Therapiebeginn), M1 (1 Monat nach Therapiebeginn), M2, M3, M5, M6, M7, M8 und M12 (Kontrollscan).

2.2.3.2. Prüfung der Qualität der erhobenen MRT-Bilddaten

Zunächst wurden die Scans von einem Radiologen zum Ausschluss neuer oder ungewöhnlicher Befunde beurteilt. Alle Daten wurden auf Vollständigkeit und Qualität hin überprüft. Dies erfolgte verblindet in Bezug auf den Studienzeitpunkt der Patienten. Die Markierung und die Auswertung der Zahl der Läsionen erfolgte radiologisch-fachärztlich.

2.2.3.3. Markierung der MS-Läsionen in den verschiedenen Datensätzen

Die Auswertung der MRT-Untersuchungen erfolgte mit dem Programm Analyze 11.0, Biomedical Imaging Resource, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Die MR-Läsionen wurden als ROI (Region of Interest) auf jeder Schichtebene halbautomatisch markiert und manuell korrigiert. Konfluierende Läsionen wurden als eine Läsion gezählt. Das Volumen wurde anhand der markierten ROI errechnet, die Bestimmung der Anzahl der Läsionen erfolgte manuell.

Die verschiedenen Läsionen wurden wie nachstehend definiert:

T2-Läsionen: Sichtbare T2-Signalanhebung gegenüber dem umgebenden Hirnparenchym. Sie wurden auf den 3mm T2 Sequenzen markiert und gezählt, die FLAIR-Sequenz wurde als Kontrolle zur Beurteilung der paraventriculären Strukturen

herangezogen. Eine markierte T2-Läsion musste immer als Korrelat auch eine Signalanhebung in der FLAIR-Wichtung aufweisen.

T2 = Als T2-Läsion wird auch eine T2-Läsion bezeichnet, die in der letzten Untersuchung noch Kontrastmittel (KM) aufgenommen hat, aktuell aber keine Kontrastmittelaufnahme mehr zeigt.

nT2 = Im Vergleich zur vorangegangenen Untersuchung neu aufgetretene T2-Läsion, die vorher aber nicht als KM-aufnehmende Läsion in Erscheinung trat.

Auf den T1-Sequenzen wurden die Läsionen, die dunkler als graue Substanz erscheinen und ein hyperintenses T2-Korrelat hatten, als Black Holes (BH) markiert. Wenn sie neu zur Voruntersuchung aufgetreten waren, wurden sie als new Black Hole (nBH) markiert. Wenn sie dann über drei Monate persistierten, wurden sie als BH gekennzeichnet.

BH = Black hole

nBH = Im Vergleich zur vorangegangenen Untersuchung neu aufgetretenes Black Hole, wenn dieses über drei Monate persistierte, wurde es zum Black hole.

Die KM-aufnehmenden Läsionen wurden auf der KM-Sequenz markiert. Läsionen, die neu zur Voruntersuchung auftraten, wurden als nCE (new contrast enhancing) und KM-aufnehmende Läsionen, die weiterhin (im Vergleich zur Voruntersuchung) KM aufnahmen, als pCE (persistend contrast enhancing) markiert.

nCE = Im Vergleich zur vorangegangenen Untersuchung neu aufgetretene Kontrastmittel (KM) aufnehmende Läsion

pCE = Weiterhin (persistierend) Kontrastmittel aufnehmende Läsion

2.2.3.4. Zählung der Läsionen und Berechnung der markierten Volumina

Die Anzahl der neuen und persistierenden (und damit auch der gesamten) KM-aufnehmenden sowie der T2- und der neuen T2-Läsionen wurde manuell erfasst. Es folgte danach die automatisierte Berechnung des T2- Gesamtläsionsvolumens und des Volumens der Black Holes.

2.2.3.5. Berechnung der Hirnvolumina

Für weitere Bildanalysen wurde verwendet: fsl-tools: FMRIB Analysis Group, University of Oxford, Oxford, UK (Smith et al. 2004).

Das gemessene Hirnvolumen wurde bezogen auf die Größe des Patientenkopfes normalisiert und berechnet (NBV = normalized brain volume; NGM = normalized grey matter; NWM = normalized white matter). Dies geschah mittels SIENAX, ebenso wie das Läsionsvolumen in Korrelation zum SIENAX Ergebnis. Zur Vermeidung von Berechnungsfehlern wurden die Läsionsmasken mit normal imponierender weißer Substanz aufgefüllt. Die Masken wurden umfangreich manuell kontrolliert, um falsch markiertes Volumen zu korrigieren. Die Atrophie im Verlauf wurde ebenfalls mit SIENAX berechnet. Es erfolgte die Korrektur für die individuelle Dauer zwischen den Untersuchungszeitpunkten zur Beurteilung des Percentage Brain Volume Change (PBVC) (Smith et al. 2002)

Abb. 2 Markierung der unterschiedlichen Anteile der Hirnsubstanz

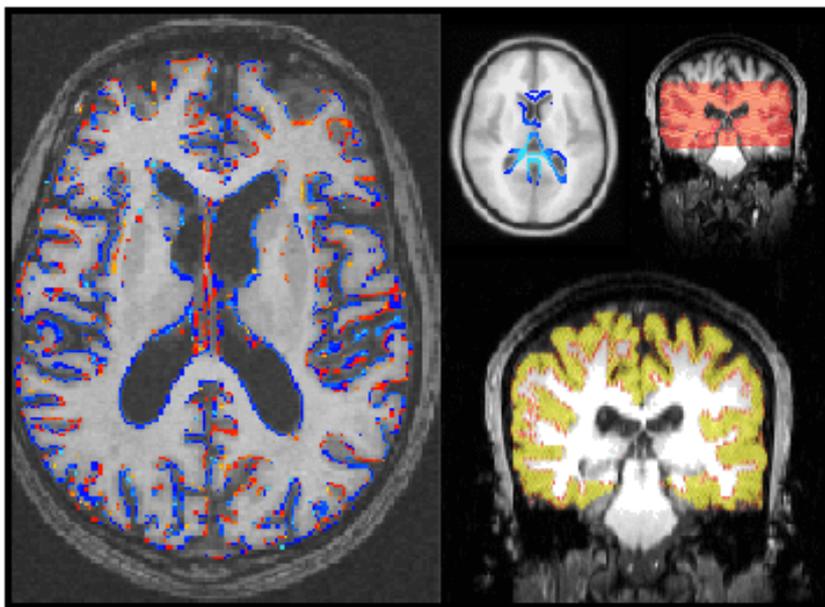


Abb. 2 zeigt ein Beispiel dafür, wie die unterschiedlichen Anteile der Hirnsubstanz mittels SIENAX markiert wurden. Es folgte die Beurteilung des Verlaufes der Hirnparenchymreduktion zwischen der Baselinephase und der Behandlungsphase mit

automatisierter (und manuell korrigierter) Markierung des Hirnparenchyms und Vergleich der Volumenänderung (M-3 zu M0 und Vergleich mit M5 zu M8)

2.2.3.6. Auswertung der Läsionszahlen und der Volumina

In einer Datenbank wurde jeder Untersuchungszeitpunkt für jeden Patienten (n=28) angelegt. Die Untersuchungszeitpunkte wurden den Studienzeitpunkten zugeordnet.

Zu den Zeitpunkten M-3, M0, M5 und M8 wurden alle T2-Läsionen, BH, nBH, nCE, pCE und nT2 markiert. Zu den anderen Zeitpunkten wurden alle nBH, nCE, pCE, nT2 und die Läsionen, die kein KM mehr aufnahmen, als T2 markiert.

Es wurden zu den Zeitpunkten M-3, M0, M5 und M8 das Volumen folgender Läsionen bestimmt: T2 und BH.

Zu allen Zeitpunkten wurde das Volumen nT2, nCE, pCE, und nBH bestimmt, falls eine entsprechende Läsion aufgetreten war.

Zu allen Zeitpunkten wurde die Anzahl der folgenden Läsionen bestimmt: Gesamtzahl CE, nCE, pCE, T2 (und daraus auch die Anzahl der nT2 im Vergleich zur VU).

2.3. Definition der Zielparameter

Folgende Berechnungen wurden zur Untersuchung des Effektes von Weihrauchextrakt durchgeführt:

2.3.1. Anzahl der gesamten KM-aufnehmenden Läsionen

Es wurde die Anzahl der gesamten KM-aufnehmenden Läsionen des Zeitraumes M-3 bis M0 mit dem Zeitraum M5-M8 verglichen (primary outcome).

Aufgrund einer Metaanalyse (Stellmann et al. 2015) war abhängig vom Ausgangswert der Anzahl der KM-Läsionen in den Baselinescans ein bestimmtes Ergebnis zu erwarten. Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob die Behandlung mit Weihrauchextrakt die Zahl der KM-aufnehmenden Läsionen über das erwartete Maß im Sinne der Regression zum Mittelwert reduziert.

2.3.2 Volumen der gesamten KM-aufnehmenden Läsionen

Es wird das Volumen der gesamten KM-aufnehmenden Läsionen des Zeitraumes M-3 bis M0 mit dem Zeitraum M5-M8 verglichen (primary outcome).

2.3.3 Anzahl der neuen T2-Läsionen

Es wird die Anzahl der neuen T2-Läsionen des Zeitraumes M-3 bis M0 im Vergleich zum Zeitraum M5 bis M8 verglichen (secondary outcome).

2.3.4 Anzahl der neuen KM-aufnehmenden Läsionen

Es wird die Anzahl der neuen KM-aufnehmenden (nCE) Läsionen des Zeitraumes M-3 bis M0 im Vergleich zum Zeitraum M5 bis M8 verglichen (secondary outcome).

2.3.5 Änderung des Hirnvolumens

Es wird die Änderung des Hirnvolumens (Percentage brain volume change (PBVC)) im Zeitraum M-3 bis M0 mit dem Zeitraum M5 bis M8 verglichen (Kontrolle der Neuroprotektion).

2.3.6 Änderung des Volumens der T2 –Läsionen

Es wird die Änderung des Volumens der T2-Läsionen im Zeitraum M-3 bis M0 mit dem Zeitraum M5 bis M8 verglichen.

2.4. Statistische Auswertung

Die primären und sekundären Endpunkte wurden zusammengefasst als Mediane mit Interquartilabständen (IQR). Die Veränderungen zwischen der Baselinephase und der Treatmentphase wurden mit dem Median und dem 95% Konfidenzintervall beschrieben. Die Abweichung von 0 wurde mit dem Wilcoxon-Test berechnet.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit der bereits erwähnten Metaanalyse erfolgte in diesem Punkt die Darstellung des Verlaufs der KM-aufnehmenden Läsionen bezogen auf den arithmetischen Mittelwert.

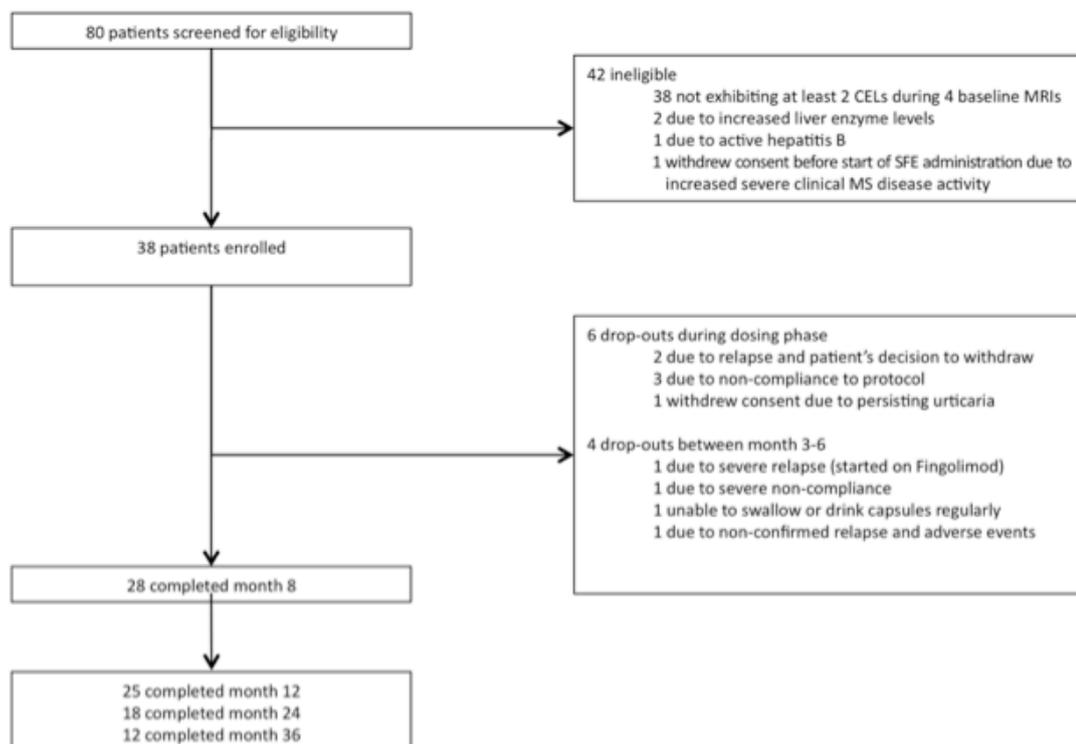
3. Ergebnisse

3.1. Teilnahme der Patienten/Verlauf des Patientenkollektivs:

Es wurden 80 Patienten gescreent, 38 wurden primär in die Studie eingeschlossen.

28 Patienten erreichten den primären Endpunkt der Studie. Die folgende Übersicht zeigt den Verlauf der Studie:

Abb. 3: Entwicklung des Patientenkollektivs während der Studie



Zunächst wurden 80 Patienten für die Studie gescreent. 42 konnten aufgrund der verschiedenen Ein- und Ausschlussparameter nicht in die Studie eingeschlossen werden. Zunächst war der Einschluss von 38 Patienten möglich. Während der ersten sechs Monate führten zehn Patienten die Studie nicht fort, davon drei aufgrund eines Schubes, einer aufgrund eines nicht bestätigten Schubes, einer aufgrund einer Urtikaria, einer aufgrund von Schwierigkeiten beim Schlucken der Kapseln und vier wegen Non-Compliance.

Somit konnte das Studienprotokoll bei 28 Patienten bis Monat 8 durchgeführt werden, auf diesen Daten beruhen die nachfolgend aufgeführten Berechnungen.

3.2 Ergebnisse nach Zielparametern

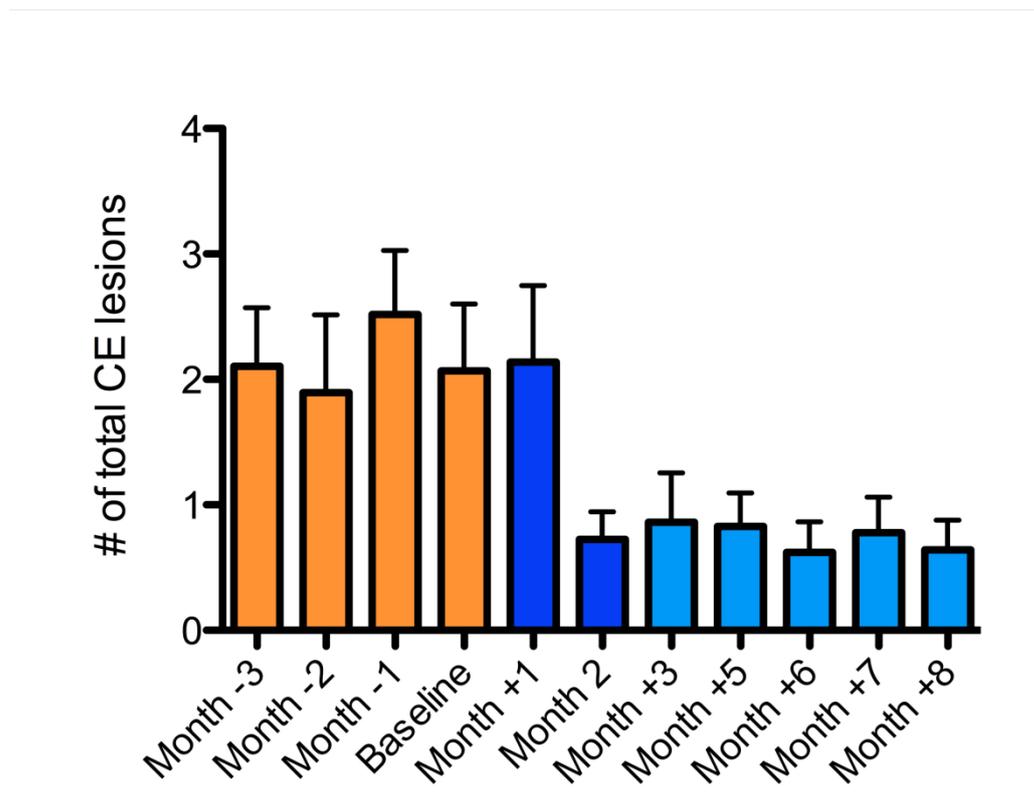
Tab. 2: Übersicht der MRT-Zielparameter

	Baseline M-3 - M0 n=28 Median (IQR)	Behandlung M5 - M8 n=28 Median (IQR)	Differenz n=28 Median (IQR)	p-Wert (Wilcoxon- Test) n=28
Anzahl der gesamten KM-aufnehmenden Läsionen (nCE + pCE) (primary outcome)	1.0 (0.75 – 0.38)	0.5 (0.0-1.13)	-0.625 (-1.25- - 0.5)	<0.0001
Volumen der KM-aufnehmenden Läsionen (nCE + pCE in mm ³) (primary outcome)	1753.50 (553.0-4974.5)	185.0 (0.0-1450.0)	-8.29.0 (-2188- - 84)	0.0481
Anzahl der neuen T2-Läsionen (nT2) (secondary outcome)	7.5 (4.88-12.88)	0.25 (0.0-0.75)	-6.5 (-10.25 - 4.0)	<0.0001
Anzahl der neuen KM-aufnehmenden Läsionen (nCE) (secondary outcome)	0.88 (0.63-2.63)	0.25 (0.0-0.75)	-0.625 (-1.25 – - 0.5)	<0.0001
Änderung des Hirnvolumens: Parenchymal brain volume change (PBVC, in %)	-0.12 (-0.36 – 0.13)	0.11 (-0.25 – 0.3)	0.21 (-0.06 – 0.6)	0.0081
Änderung des Volumens der T2-Läsionen (T2, in mm ³)	264.5 (-1048.5-1304.0)	301.5 (-123.5-1045.0)	-34.5 (-582-435)	0.9118

Die Tabelle gibt die Übersicht über die erhobenen MRT-Zielparameter. Dabei wurde die Baseline-Phase (Monat -3 bis Monat 0, Datenerhebung vor Start der Therapie) mit der Behandlungsphase (Monat 5-8, Behandlungsphase nach Beendigung der Dosisfindung) verglichen. Dargestellt sind die Medianwerte mit Interquartilsabstand, die Differenz und der p-Wert. Auf die einzelnen Ergebnisse wird im Folgenden genauer eingegangen.

3.2.1 Anzahl der gesamten KM-aufnehmenden Läsionen

Abb. 4: Verlauf der Anzahl der gesamten KM-aufnehmenden Läsionen



Die Anzahl der gesamten KM-aufnehmenden Läsionen reduzierte sich im Median (siehe Tab. 4) von vorher 1.0 auf 0.5 in der Behandlungsphase ($p < 0.0001$). Bei der Betrachtung der Mittelwerte ergab sich ein ähnliches Bild, die Darstellung des Verlaufs

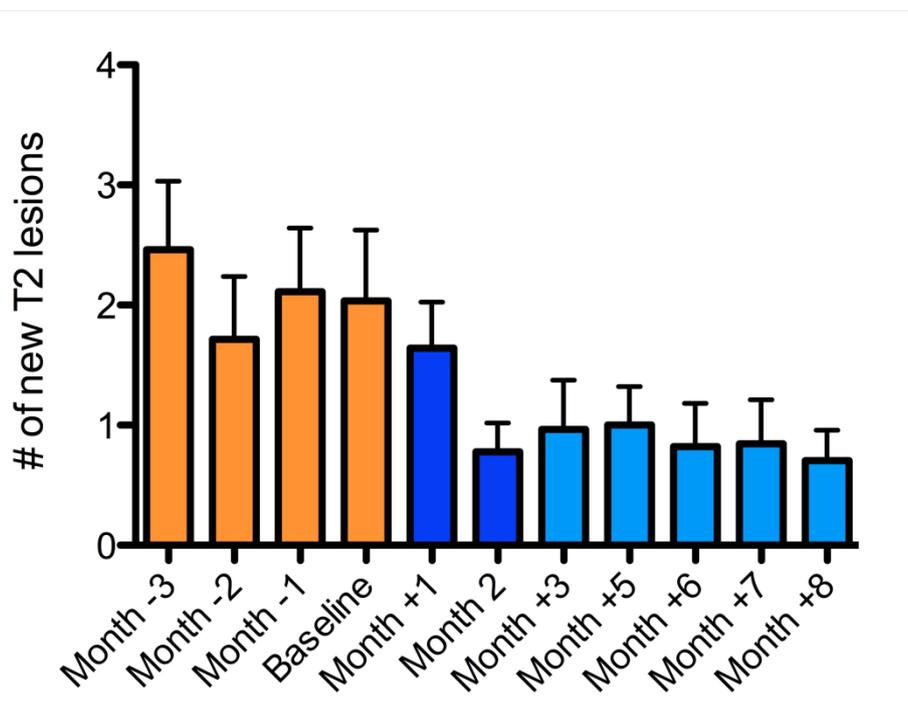
der KM-aufnehmenden Läsionen bezogen auf den arithmetischen Mittelwert zeigt Abb. 4. Die Mittelwerte werden im Verlauf der Arbeit, wie bereits im Vorfeld dargestellt, mit der Metaanalyse und den erwarteten Werten verglichen.

3.2.2 Volumen der gesamten KM-aufnehmenden Läsionen

Es zeigte sich eine Reduktion des Volumens der KM-aufnehmenden Läsionen von 1753.5 mm³ während der Baseline-Phase auf 185.0 mm³ während der Behandlungsphase (p=0.0481).

3.2.3 Anzahl der neuen T2 Läsionen

Abb. 5: Verlauf der Anzahl der neuen T2 Läsionen



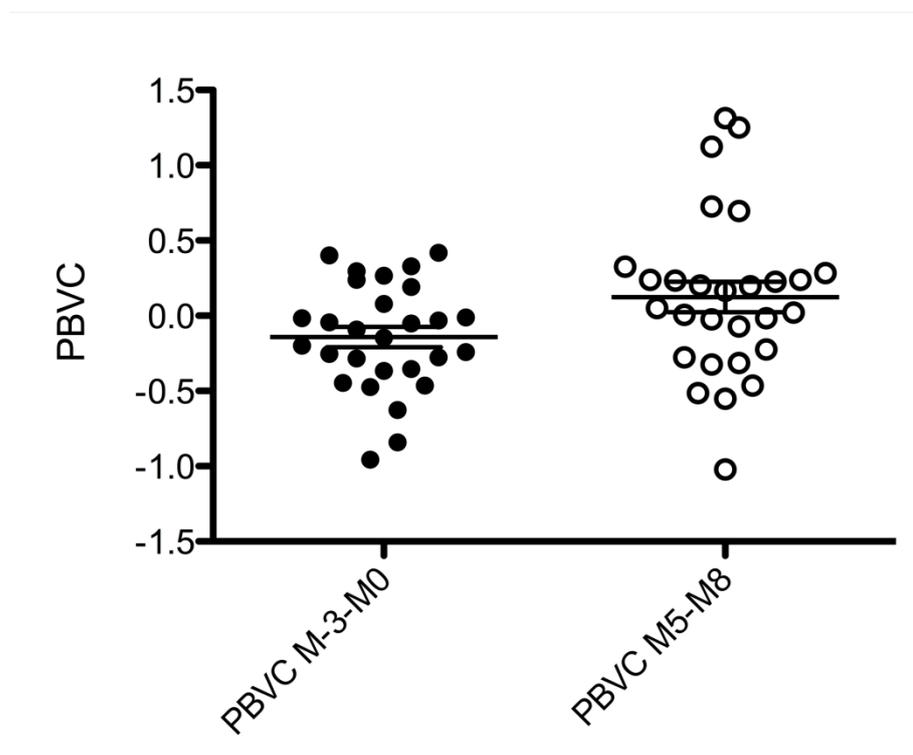
Die Anzahl der neuen T2- Läsionen reduzierte sich im Median (siehe Tab. 2) von vorher 7.5 auf jetzt 0.25 in der Behandlungsphase (p<0,0001). Bei der Betrachtung der Mittelwerte ergab sich ein ähnliches Bild. Die Darstellung des Verlaufs der T2 Läsionen bezogen auf den arithmetischen Mittelwert zeigt Abb. 5.

3.2.4 Anzahl der neuen KM-aufnehmenden Läsionen

Die Anzahl der neuen KM-aufnehmenden Läsionen (nCE) reduzierte sich im Median von vorher 0.88 auf 0.25 während der Behandlungsphase ($p < 0.0001$).

3.2.5 Änderung des Hirnvolumens

Abb. 6 Verlauf der Änderung des Hirnparenchymvolumens



Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Wandel des Hirnparenchymvolumens (parenchymal brain volume change) zwischen einer Reduktion in der Baseline-Phase (-0.12) zu einer Zunahme während der Behandlungsphase (0.21, $p=0.0081$).

3.2.6 Änderung des Volumens der T2 –Läsionen

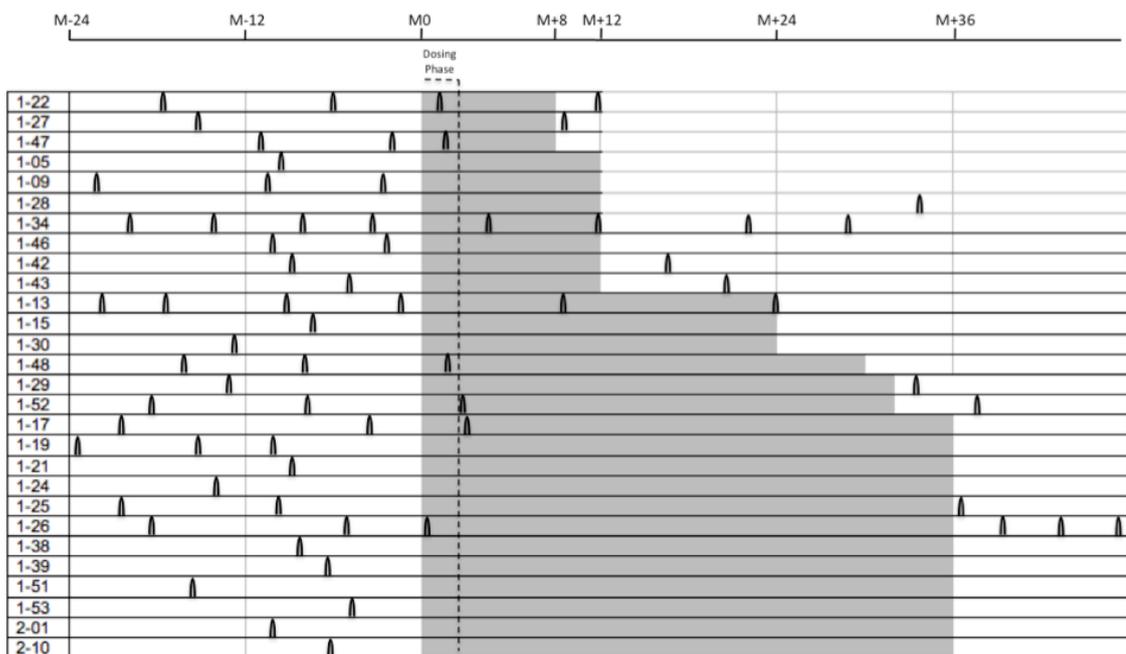
Das Volumen der gesamten T2 Läsionen wurde im Verlauf der Baselinephase von M-3 zu M0 und dann erneut im Verlauf der Behandlungsphase bestimmt. Während der Baselinephase kam es im Median zu einer Zunahme von 264.5 mm³, während der Behandlungsphase zu einer Zunahme von 301.5 mm³. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt hier nicht vor (p=0.9118).

3.3 Klinische Effekte

Die vorliegende Arbeit untersucht die Auswirkungen der Behandlung mit Weihrauchextrakt. Dafür wurden die unter Punkt 3.2.1 - 3.2.6. genannten Zielparameter definiert.

Im Rahmen der durchgeführten SABA-Studie wurde der klinische Verlauf der Patienten ebenfalls untersucht.

Abb. 7: Verlauf der Schubhäufigkeit der SABA-Patientenkohorte vor, während und nach der Behandlung



Die schwarzen Bögen markieren die Schübe jedes Patienten zwei Jahre vor der Studie (weißer Balken), während der Behandlungsphase mit Weihrauchextrakt (grauer Balken) und nach Absetzen (weißer Balken) soweit während des follow-up zu erfahren. Die unterschiedliche Länge der (hier dargestellten) Behandlungsphasen resultiert daraus, dass die Studie für die in dieser Arbeit erhobenen Zielparameter eine Teilnahme bis M8 erforderte, den Patienten aber anschließend freigestellt wurde, mit der Behandlung fortzufahren. Es zeigte sich - wie in der Abb. 7 illustriert – während der Behandlung mit Weihrauchextrakt eine deutliche Abnahme der Schubhäufigkeit. Die jährliche Schubrate wurde von 0.93 während des Jahres vor der Behandlung auf 0.48 während des ersten Behandlungsjahres ($p=0.0422$) reduziert.

Als weitere klinische (tertiäre) Outcome-Parameter wurden der Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983) und der SCRIPPS Neurological Rating Scale (SNRS) (Sipe et al. 1984) untersucht.

Beide Parameter blieben im Monat 8 (am Ende der Behandlungsphase) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung unverändert.

3.4 Nebenwirkungen

Tab. 3: Unerwünschte Wirkungen während der Baselinephase und der Behandlungsphase

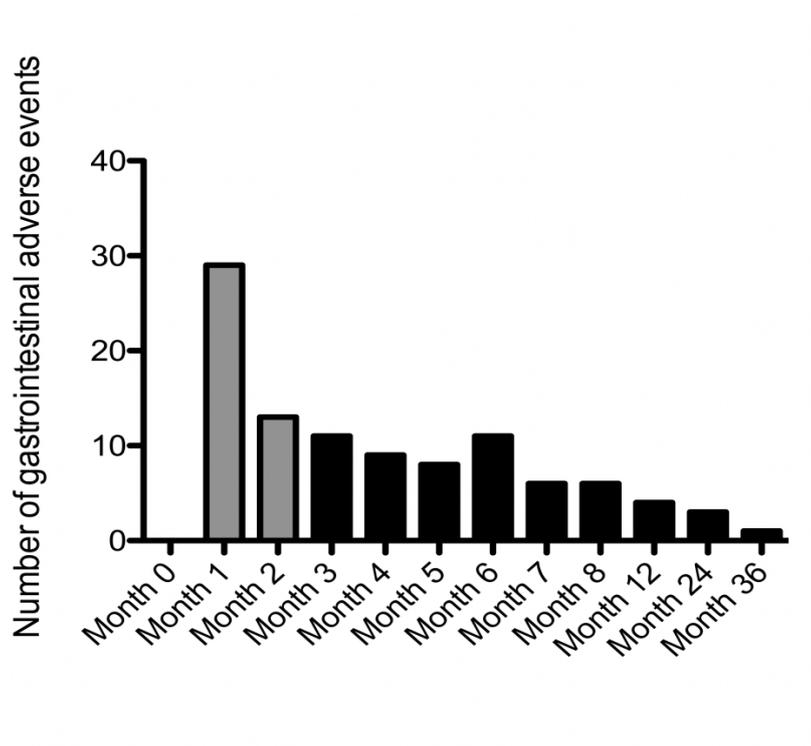
	Ereignisse während Baselinephase (320 Patientenmonate)	Ereignisse während Behandlungsphase (706 Patientenmonate)
Alle Nebenwirkungen	73	220
Mild	47 (64.4%)	127 (57.7%)
Mäßig	25 (34.3%)	85 (38.6%)
Schwer	1 (1.4%)	8 (3.6%)
Infektionen	35 (47.9%)	72 (32.7%)
Erkältungen	24 (68.6%)	43 (59.7%)
Harnwegsinfektionen	5 (14.3%)	9 (1.5%)
Gastrointestinale	0 (0%)	38 (17.3%)
Neurologische	13 (17.8%)	21 (9.5%)
Muskeln/Weichteile	4 (5.5%)	17 (7.7%)
Schmerzen	3 (4.1%)	17 (7.7%)
Hautveränderungen	2 (2.7%)	14 (6.4%)
Augen und HNO	1 (1.4%)	7 (3.2%)
Rheumatologische	1 (1.4%)	6 (2.7%)
Psychiatrische/Schlafstörungen	3 (4.1%)	4 (1.8%)
Sexualität/Reproduktionsfunktion	1 (1.4%)	4 (1.8%)
Lunge/ obere Atemwege	0 (0%)	2 (0.9%)

Die linke Spalte zeigt die Ereignisse von 80 Patienten als Kontrolle für die Behandlungsgruppe (n=38) in der rechten Spalte. Unerwünschte Ereignisse während der Behandlungsphase wurden von allen Patienten dokumentiert, die zumindest eine Dosis des Weihrauchextraktes zu sich genommen hatten. Es wurden absolute Zahlen dargestellt.

Die Mehrzahl der Ereignisse war mild oder mäßig ausgeprägt, zumeist Infektionen oder gastrointestinale Wirkungen.

Bezüglich der gastrointestinalen Ereignisse zeigte sich eine Häufung in den ersten vier Wochen nach Behandlungsstart, danach eine Abnahme der Häufigkeit wie die nachfolgende Abb. illustriert. Ein Therapieabbruch wegen gastrointestinaler Ereignisse erfolgte nicht.

Abb. 8 Zeitlicher Verlauf der gastrointestinalen Ereignisse während der Studie



Die grauen Balken zeigen die Dosisfindungsphase, die schwarzen Balken die Behandlungsphase.

Als schwere Ereignisse wurden eine Tibiafraktur nach Sturz und eine proktologische Behandlung beobachtet. Des Weiteren entwickelte ein Patient eine Rheumatoide Arthritis und bei einem Patienten wurde ein Lupus erythematodes neu diagnostiziert.

Ein weiterer Patient hatte bereits eine bekannte Rheumatoide Arthritis, der Verlauf änderte sich nicht.

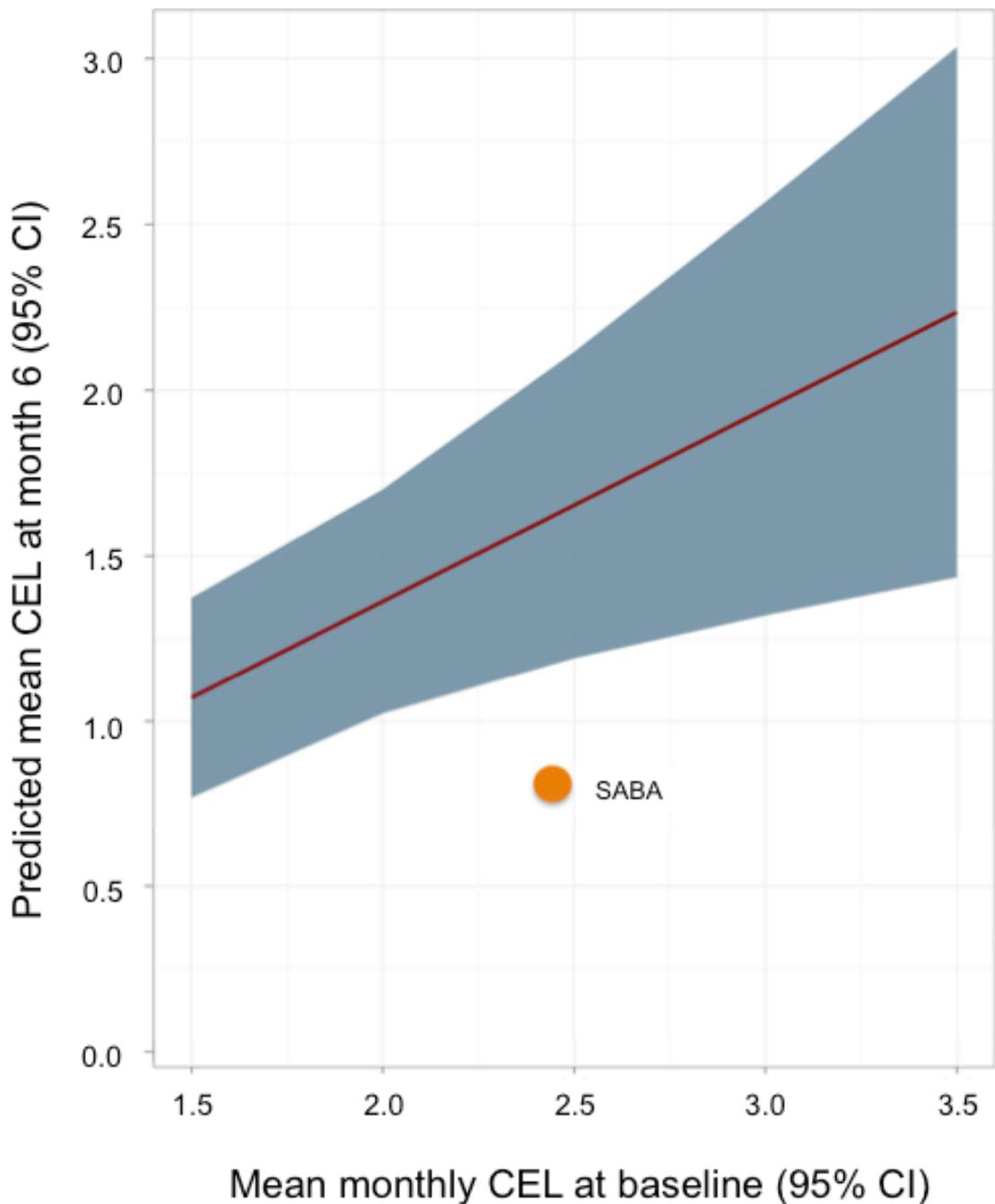
4. Diskussion

Die SABA-Studie wurde als Proof-of-concept-Studie durchgeführt, um zu untersuchen, ob eine Therapie mit Weihrauchextrakt die Entzündungsaktivität bei CIS-oder RRMS-Patienten reduzieren kann. Dabei wurden als Endpunkte verschiedene MRT-Zielparameter adressiert.

Wie bereits einleitend erwähnt, bietet die MRT sehr gute Voraussetzungen für die Beurteilung der entzündlichen Aktivität. Insbesondere sind die hier erhobenen Zielparameter ein Korrelat für die entzündliche Aktivität, die chronischen Veränderungen des Hirngewebes und für die Hirnatrophie.

Die Anzahl der gesamten KM-aufnehmenden Läsionen als Korrelat für die Entzündungsaktivität wurde unter Therapie mit Weihrauchextrakt signifikant reduziert. In einer bereits angesprochenen Metaanalyse ist untersucht worden, inwieweit eine Reduktion der KM-aufnehmenden Läsionen auf den Therapieeffekt und inwieweit auf eine Regression zum Mittelwert wie in der Placebogruppe zurückzuführen ist (Stellmann et al. 2015). Anhand der Metaanalyse konnte ein Vorhersagemodell der Regression zum Mittelwert angelegt werden, auf die die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit angewendet werden können. Das Ausmaß der Reduktion der KM-aufnehmenden Läsionen war größer als nach dem Effekt der Regression zum Mittelwert zu erwarten gewesen wäre. Prognostiziert wäre in unserem Patientenkollektiv eine Reduktion der durchschnittlichen KM-aufnehmenden Läsionen von Baseline 2.5 Läsionen auf 1.6 Läsionen im Monat 6 nach dem Effekt der Regression zum Mittelwert. In der vorliegenden Arbeit kam es zu einer Reduktion auf 0.7 Läsionen.

Abb. 9 Einordnung von SABA bzgl. der Regression zum Mittelwert



Anhand der Metaanalyse (Stellmann et al. 2015) konnte eine Übersicht zur Voraussage der zu erwartenden KM-Läsionen in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Anzahl während der Baseline-Phase erstellt werden.

Als weiterer Zielparameter wurde das Volumen der KM-Läsionen untersucht. Die Reduktion des Volumens der KM-Läsionen ist ebenfalls signifikant und unterstützt das Ergebnis der Reduktion der Anzahl der KM-Läsionen als Ausdruck der Reduktion der Entzündungsaktivität. Hier ist zu beachten, dass die Markierung der Läsionen und die daraus berechneten Volumina zeitpunktabhängigen Schwankungen unterliegen. Die Anzahl der Läsionen lässt sich trotz der unterschiedlichen Größe gut untersucherunabhängig erheben. Die Bewertung der Volumina gelingt in der einzelnen Untersuchung ebenfalls untersucherunabhängig gut. Konfluierende Läsionen werden aufgrund der ROI-Markierung als eine Läsion gezählt. Das Volumen der Läsionen ist jedoch sehr stark vom Zeitpunkt der Untersuchung abhängig, auch bei monatlichen MRT-Untersuchungen. Die akut entzündlichen Läsionen weisen zum Teil eine erhebliche Größe auf, die sich häufig im kurzfristigen Verlauf stark ändert. Auch bei sehr regelmäßigen Untersuchungsintervallen kommt es somit zum Teil zu sehr deutlichen Veränderungen des Volumens von einem Untersuchungszeitpunkt zum anderen. Im interindividuellen Vergleich und in Bezug auf andere Studien ist das Läsionsvolumen als Zielparameter daher weniger aussagekräftig als die Anzahl der Läsionen. Trotzdem unterstützt das Ergebnis dieses Parameters die These der Reduktion der entzündlichen Aktivität bei MS durch die Therapie mit Weihrauchextrakt.

Auch die statistisch signifikante Reduktion der Anzahl der neuen T2- und der neuen KM-aufnehmenden Läsionen in der MRT unterstützt die These der Reduktion der entzündlichen Aktivität der MS infolge der Therapie mit Weihrauchextrakt.

Neue T2-Läsionen sind, wie bereits dargestellt, ebenfalls ein Parameter für die Entzündungsaktivität, da sie in der Regel durch eine neue entzündliche Läsion bedingt sind. Nicht immer trifft der Untersuchungszeitpunkt die gerade aktuelle KM-Aufnahme. Dadurch existieren im Verlauf neue (nT2) Läsionen als Ausdruck seit der letzten Untersuchung neu aufgetretener entzündlicher Läsionen, deren KM-Aufnahme schon wieder rückläufig ist.

Als Parameter für die Neuroprotektion wurde das Parenchymal brain volume change (PBVC) beurteilt. Nachdem in der Baseline-Phase eine Abnahme zu verzeichnen war, kam es in der Behandlungsphase zu einer Zunahme des Hirnvolumens. Dies könnte ein

Indikator für die neuroprotektive Wirkung von Weihrauchextrakt sein. Ein Hinweis darauf ergab eine kleine Studie mit *Boswellia papyrifera*. Hier zeigte sich nach Therapie ein signifikant positiver Effekt auf das visuell-räumliche Gedächtnis (Singh & Atal 1986). Eine bei diversen antiinflammatorischen Medikamenten im Verlauf beobachtete Pseudoatrophie ist in unserem Patientenkollektiv nicht aufgetreten (De Stefano & Arnold 2015).

Das Volumen der T2-Läsionen nimmt wie erwartet insgesamt zu (siehe Einleitung). Alle KM-aufnehmenden Läsionen entwickeln sich im Verlauf zu T2-Läsionen. Eine Mindestzahl an KM-Läsionen in der Baseline-Phase war Einschlusskriterium. Daher ist auch aufgrund der in der Baseline-Phase auftretenden KM-Läsionen von einer Zunahme des T2-Volumens im längeren Beobachtungszeitraum auszugehen. Es wurde in der Arbeit untersucht, ob die Zunahme des T2-Volumens im Verlauf der Behandlungsphase gegenüber der Baselinephase signifikant erhöht ist. Dies ist nicht der Fall ($p=0.99118$). Insbesondere im Zusammenschau mit einer Abnahme der neuen T2-Läsionen ist daher anzunehmen, dass der Effekt von Weihrauch nicht nur auf die akut KM-aufnehmenden Läsionen auftritt.

Die beobachteten Nebenwirkungen von Weihrauch waren für die meisten Patienten mild bis mäßig, es gab keinen Therapieabbruch aufgrund von schweren Nebenwirkungen. Dies steht im Einklang zu früheren Untersuchungen mit Weihrauch bei anderen Erkrankungen, in denen Weihrauch als sicheres und nebenwirkungsarmes Medikament untersucht wurde (Ernst 2008).

Die Grenzen dieser Arbeit liegen zunächst in der mit $n=28$ geringen Patientenzahl. Genau dieser Gesichtspunkt ist jedoch im Rahmen des Studiendesigns einer IIa-Studie beachtet worden (Frank et al. 1994). Es sieht zunächst Untersuchungen mit kleinerer Patientenzahl vor, um Therapieeffekte abschätzen zu können. Im Design mit sehr regelmäßigen Untersuchungsintervallen und daher guter Kontrolle kann schnell auf unerwartete Effekte oder Schübe reagiert werden. Aufgrund der sehr regelmäßigen Kontrollen ist das Studiendesign aus Sicherheitsperspektive attraktiv. Als Beispiel kann Daclizumab genannt werden. Auch dabei wurde zunächst in kleiner, ähnlich angelegter Studie getestet (Bielekova et al. 2004). Die positiven Effekte bestätigten sich während

längerer klinischer Phase III Testphasen (Kappos et al. 2015). Im Proof-of-concept-Design ist impliziert, dass bei positivem Effekt die weitere Studienführung im Verlauf der Zulassung mit einem größeren Patientenkollektiv durchgeführt wird, dann auch mit Placebogruppe.

Kritisch ist anzumerken, dass die KM-aufnehmenden Läsionen im MRT zwar ein Korrelat der Entzündungsaktivität sind. Die Zahl der KM-Läsionen ist aber nach bisherigem Kenntnisstand kein prädiktiver Wert für das Ausmaß der späteren Behinderung (Kappos et al. 1999). Daher kann diskutiert werden, inwieweit die MRT Therapieversager definieren kann.

Es ist ebenfalls kritisch anzumerken, dass Patienten in Studien mit zahlreichen MRT-Kontrollen im Verlauf eine erhebliche kumulative Dosis von Kontrastmittel appliziert bekommen. Bei Patienten, denen viel Gadolinium-haltige Kontrastmittel appliziert wurde, sind Ablagerungen von Gadolinium im Hirn nachgewiesen worden. Bisher sind dazu keine negativen Effekte bekannt geworden, langfristig ist der Punkt jedoch insbesondere bei Patienten mit MS, die im Rahmen ihrer entzündlichen Erkrankung zahlreiche MRT-Kontrollen erhalten, zu beachten (Kanda et al. 2016).

Die im Rahmen der SABA-Studie ebenfalls erhobenen klinischen Daten wie die Reduktion der Schubhäufigkeit sowie die Konstanz des EDSS und des SNRS geben ebenfalls Hinweise auf einen positiven klinischen Effekt der Therapie mit Weihrauchextrakt. Eine längerfristig angelegte Untersuchung mit klinischen Zielparametern wie Schubhäufigkeit und Ausmaß der Behinderung könnte hier weiteren Aufschluss geben.

Wie bereits einleitend erwähnt, gibt es bisher keine eindeutigen Prädiktoren für die Entwicklung der Beeinträchtigung durch die MS. Dies stellt weiterhin ein Problem für Behandler und Patienten dar. In den frühen Phasen der MS überwiegt die inflammatorische Krankheitskomponente und in den späteren Phasen die neurodegenerativen Veränderungen. Daher ist eine immunmodulatorische Therapie in späteren MS-Stadien wenig effektiv (Lassmann 2017). Ziel der MS-Therapie ist daher weiterhin, einen möglichst optimalen Zeitpunkt für die Einleitung einer immunmodulatorischen Therapie zu finden, um die Schubrate und die Entzündungsaktivität zu reduzieren und gleichzeitig der späteren Neurodegeneration vorzubeugen.

Aufgrund der in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse stellt der Weihrauchextrakt mit einem potenziell effektiven, nebenwirkungsarmen und daher sicheren Therapeutikum möglicherweise eine Alternative für die frühe Behandlungsphase dar. Weitere Studien mit einem größeren Patientengut und einer Placebogruppe sind aus diesem Grund erforderlich, um die Beobachtungen der SABA Pilotstudie weiter zu untersuchen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Effekt von Weihrauch auf die Entzündungsaktivität bei 28 Patienten mit CIS und RRMS anhand monatlicher MRT-Untersuchungen in einer Baseline-to-treatment Proof-of-concept Pilotstudie. Dabei wurden die Anzahl der KM-aufnehmenden und neuen T2-Läsionen sowie das Volumen der KM-aufnehmenden und der T2- Läsionen sowie der Verlauf des Hirnvolumens untersucht.

Es zeigte sich ein signifikanter positiver Effekt von Weihrauch auf die Entzündungsaktivität mit einer signifikanten Abnahme der Anzahl und des Volumens der KM-aufnehmenden Läsionen sowie der Anzahl neuer T2-Läsionen. Des Weiteren zeigte sich eine Zunahme des Hirnvolumens in der Therapiephase verglichen mit einer Abnahme in der Baselinephase als Hinweis auf einen neuroprotektiven Effekt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der therapeutische Ansatz mit Weihrauchextrakt vielversprechend ist und negative Effekte nicht auftraten. Es sollten kontrollierte Folgestudien mit größerer Patientenzahl durchgeführt werden, um das weitere Potenzial dieses Ansatzes zu spezifizieren.

Summary

The purpose of this study was to investigate the effects of a standard frankincense extract on the disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome. On 28 patients monthly MRI were performed in a baseline-to-treatment pilot study and studied the number of the contrast-enhancing and the new T2 lesions as well as the volume of the T2- and the contrast enhancing lesions. In addition the brain volumes loss was compared.

There was a significant positive effect on disease activity during the treatment phase with a significant reduction of the number and volume of the contrast enhancing and T2 lesions. The brain volume was reduced in the baseline phase and to the contrary in the treatment phase as a possible sign for brain protection.

In conclusion there were promising effects of frankincense extract on disease activity in multiple sclerosis with only minor side effects, which should be studied in further, larger cohorts with controlled study design.

6. Abkürzungsverzeichnis

MS	Multiple Sklerose
ZNS	Zentrales Nervensystem
SABA	Safety, Tolerability and Mechanism of Action of B oswellic (BA) Acids in Multiple Sclerosis (MS)
BA	Boswellic acids
CIS	Clinically isolated Syndrom
RRMS	Relapsing-Remitting-MS
SPMS	Sekundär progrediente MS
MRT/MRI	Magnetresonanztomographie
PPMS	Primär progrediente MS
EDSS	Expanded Disability Status Scale (EDSS)
RIS	Radiologisch isoliertes Syndrom
CDMS	Klinisch definitive MS
LSDMS	Laborunterstützte definitive MS
CPMS	Klinisch wahrscheinliche MS
LSPMS	Laborunterstützte wahrscheinlich MS
IgG	Immunglobulin G
DIT	Dissemination in Zeit
DIS	Dissemination in Raum
MAGNIMS	European collaborative research network that studies MRI in MS
T2-Läsionen	Läsionen, die in der MRT-T2 Sequenz signalreich sind
PD-Läsionen	Läsionen, die in der MRT-PD Sequenz signalreich sind
KM	Kontrastmittel
T1-Läsionen	Läsionen, die in der MRT-T1 Sequenz signalarm sind
BH	Black Hole
PROMS	Patient-reported outcome measurements
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
NPV	Negative predictive value
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
COPD	Chronic obstructive lung disease
DNA/DNS	Desoxyribonucleinsäure
MPEGS	mikrosomale Prostaglandinsynthese

5-LO	5-Lipoxygenase
TH-17-Zellen	Interleukin-17-produzierende Helferzellen
Cat G	Cathepsin G
NIH	National Institutes of Health
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
MPRAGE	Magnetization prepared rapid acquisition gradient-echo
ROI	Region of interest
nT2	Neue T2 Läsion
nBH	Neues Black Hole
nCE	Neue KM-Läsion
pCE	Persistierende KM-Läsion
NBV	Normalized brain volume
NGM	Normalized grey matter
NWM	Normalized white matter
PBVC	Percentage brain volume change
VU	Voruntersuchung
IQR	Interquartilsabstand
SNRS	SCRIPPS Neurological Rating Scale

7. Literaturverzeichnis

- Absinta, M. et al., 2015. Direct MRI detection of impending plaque development in multiple sclerosis. *Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation*, 2(5), p.e145.
- Ammon, H.P.T., 2006. Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. *Planta Medica*, 72(12), pp.1100–1116.
- Auricchio, F. et al., 2017. Drugs approved for the treatment of multiple sclerosis: review of their safety profile. *Expert Opinion on Drug Safety*, 16(12), pp.1359–1371.
- Barkhof, F. et al., 1997. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, 120(11), pp.2059–2069.
- Bielekova, B. et al., 2004. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(23), pp.8705–8708. Available at: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0402653101>.
- Brucklacher-Waldert, V. et al., 2009. Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis. *Brain*, 132(12), pp.3329–3341.
- Cameron M; Chrubasik S., 2014. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *Stroke*, 44(12), pp.3516–3521.
- Carrithers, M.D., 2014. Update on disease-modifying treatments for multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics*, 36(12), pp.1938–1945.
- Clarke, J.O. & Mullin, G.E., 2008. A review of complementary and alternative approaches to immunomodulation. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 23, pp.49–62.
- Comi, G. et al., 2016. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *The Lancet*, pp.278–286. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616323881>.
- Compston, A. & Coles, A., 2008. Multiple sclerosis. *The Lancet*, 372, pp.1502–1517. Available at: [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L352529258%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=01406736&id=doi:10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7&atitle=Multiple+sclero](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L352529258%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=01406736&id=doi:10.1016/S0140-6736(08)61620-7&atitle=Multiple+sclero).
- DGN, 2014. S2e-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, pp.1–52. Available at: www.dgn.org.
- Dobson, R. et al., 2014. Assessing treatment response to interferon-β :Is there a role for MRI? *Neurology*, 82(3), pp.248–254.
- EMA, 2015. Guideline on Clinical Investigation of MPs for the treatment of Multiple Sclerosis (EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2). *Guideline*, 44(2), p.20. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000425.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf5.
- Ernst, E., 2008. Frankincense: systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)*, 337, p.a2813.

- Fazekas, F. et al., 1999. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*, 53, pp.448–456.
- Filippi, M. et al., 2005. Magnetic resonance techniques for the in vivo assessment of multiple sclerosis pathology: Consensus report of the White Matter Study Group. In *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. pp. 669–675.
- Filippi, M. et al., 2016. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet. Neurology*, 15(3), pp.292–303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26822746> [Accessed November 14, 2017].
- Filippini, G. et al., 2017. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(4).
- Fisniku, L.K. et al., 2008. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 131(Pt 3), pp.808–817. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18234696>.
- Fisniku, L.K. et al., 2008. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 64, pp.247–254.
- Fox, R.J., 2014. Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis. *Neurology*, 82(12).
- Frank, J.A. et al., 1994. Serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for treatment trials. *Annals of neurology*, 36 Suppl, pp.S86–S90.
- Gass, A. & Moseley, I.F., 2000. The contribution of magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of optic nerve damage. *Journal of the Neurological Sciences*, 172.
- Grossman, R.I. et al., 1988. Multiple sclerosis: serial study of gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*, 169(1), pp.117–22.
- Gupta, I. et al., 1997. *Effects of Boswellia serrata gum resin in patients with ulcerative colitis.*
- Jack, C.R. et al., 2004. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, 62(4), pp.591–600.
- Kanda, T. et al., 2016. Gadolinium deposition in the brain. *Magnetic Resonance Imaging*, 34(10), pp.1346–1350.
- Kappos, L. et al., 2015. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 373(15), pp.1418–1428. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1501481>.
- Kappos, L. et al., 1999. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group. *Lancet*, 353(9157), pp.964–969.
- Kiela, P.R. et al., 2005. Effects of Boswellia serrata in mouse models of chemically induced colitis. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 288, pp.G798–G808.
- Klauer, T. & Zettl, U.K., 2008. Compliance, adherence, and the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 255, pp.87–92.
- Kurtzke, J.F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded

- disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), pp.1444–1444.
- Lassmann, H., 2017. Targets of therapy in progressive MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(12), pp.1593–1599.
- Lassmann, H., Brück, W. & Lucchinetti, C., 2001. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: Implications for diagnosis and therapy. *Trends in Molecular Medicine*, 7, pp.115–121.
- McDonald, W.I. et al., 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1), pp.121–127.
- McFarland, H.F. et al., 1996. *MRI studies of multiple sclerosis: implications for the natural history of the disease and for monitoring effectiveness of experimental therapies.*,
- McFarland, H.F. et al., 1992. Using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging lesions to monitor disease activity in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 32, pp.758–766.
- Miller, D.H., 1996. Guidelines for MRI monitoring of the treatment of multiple sclerosis: recommendations of the US Multiple Sclerosis Society's task force. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 1(6), pp.335–338.
- Milo, R. & Kahana, E., 2010. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews*, 9(5).
- Montalban, X. et al., 2010. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 74(5), pp.427–434.
- Namaka, M. et al., 2008. Multiple sclerosis: etiology and treatment strategies. *The Consultant pharmacist : the journal of the American Society of Consultant Pharmacists*, 23, pp.886–896.
- Okuda, D.T. et al., 2014. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS ONE*, 9(3).
- Ontaneda, D., Fox, R.J. & Chataway, J., 2015. Clinical trials in progressive multiple sclerosis: Lessons learned and future perspectives. *The Lancet Neurology*, 14(2), pp.208–223.
- Petersen, G. et al., 2014. Epidemiologie der multiplen sklerose in Deutschland. Regionale unterschiede und versorgungsstruktur in abrechnungsdaten der gesetzlichen krankensversicherung. *Nervenarzt*.
- Pittock, S.J. et al., 2004. Clinical implications of benign multiple sclerosis: A 20-year population-based follow-up study. *Annals of Neurology*, 56(2), pp.303–306.
- Poeckel, D. & Werz, O., 2006. Boswellic acids: biological actions and molecular targets. *Current medicinal chemistry*, 13, pp.3359–3369.
- Polman, C.H. et al., 2005. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria.” *Annals of Neurology*, 58(6), pp.840–846.
- Polman, C.H. et al., 2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), pp.292–302.
- Poser, C.M. et al., 1983. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology*, 13(3), pp.227–31.
- Ramsaransing, G.S.M. & De Keyser, J., 2006. Benign course in multiple sclerosis: A review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(6), pp.359–369.

- Reynolds, R. et al., 2011. The neuropathological basis of clinical progression in multiple sclerosis. *Acta Neuropathologica*, 122(2), pp.155–170.
- Río, J. et al., 2008. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(4), pp.479–84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18562504>.
- Río, J. & Ruiz-Peña, J.L., 2016. Short-term suboptimal response criteria for predicting long-term non-response to first-line disease modifying therapies in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 361, pp.158–167.
- Rovira, A. et al., 2009. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 66(5), pp.587–92.
- Safayhi, H. et al., 1992. Boswellic acids: novel, specific, nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 261, pp.1143–1146.
- Sailer, M. et al., 2008. Cerebral and spinal MRI examination in patients with clinically isolated syndrome and definite multiple sclerosis. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 180, pp.994–1001.
- Sailer, M., 2015. Magnetresonanztomografie. In *Multiple Sklerose*. Elsevier, pp. 137–175. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9783437220838000122> [Accessed March 4, 2017].
- Sander, O., Herborn, G. & Rau, R., 1998. Is H15 (Extract of *Boswellia serrata*, “incense”) an efficient supplementation to established drug therapy in RA? - Results of a double blinded pilot trial. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, 57(1), pp.11–16.
- Schäffler, N. et al., 2013. Comparison of patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 128(2), pp.114–121.
- Sedighi, B. et al., 2014. Effect of *Boswellia papyrifera* on cognitive impairment in multiple sclerosis. , 13(3), pp.149–153.
- Singh, G.B. & Atal, C.K., 1986. Pharmacology of an extract of salai guggal ex-*Boswellia serrata*, a new non-steroidal anti-inflammatory agent. *Agents and actions*, 18, pp.407–412.
- Sipe, J.C. et al., 1984. A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. *Neurology*, 34(10), pp.1368–1368.
- Smith, S.M. et al., 2002. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *NeuroImage*, 17(1), pp.479–89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12482100>.
- Smith, S.M. et al., 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 23(SUPPL. 1), pp.S208–S219. Available at: http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-7044260964&partnerID=40&md5=b6b2ed8bc18a8324b7fc49080e42ad9c%5Cnhttp://ac.els-cdn.com/S1053811904003933/1-s2.0-S1053811904003933-main.pdf?_tid=e2730bec-6427-11e3-bc85-00000aab0f02&acdnat=1386961001_a98f90.
- Sorman, M.P. et al., 2001. Modelling new enhancing MRI lesion counts in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 7(5), pp.298–304.
- Sormani, M.P. et al., 2009. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for

- relapses in multiple sclerosis: A meta-analytic approach. *Annals of Neurology*, 65(3), pp.268–275.
- De Stefano, N. & Arnold, D.L., 2015. Towards a better understanding of pseudoatrophy in the brain of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(6), pp.675–676. Available at: <https://doi.org/10.1177/1352458514564494>.
- Stellmann, J.P. et al., 2015. Regression to the mean and predictors of MRI disease activity in RRMS placebo cohorts - Is there a place for baseline-to-treatment studies in MS? *PLoS ONE*, 10(2).
- Stürner, K.H. et al., 2014. Boswellic acids reduce Th17 differentiation via blockade of IL-1??-mediated IRAK1 signaling. *European Journal of Immunology*, 44(4), pp.1200–1212.
- Swanton, J.K. et al., 2007. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurology*, 6(8), pp.677–686.
- Thompson, A.J. et al., 2017. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*.
- Tintore, M. et al., 2015. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*, 138(7), pp.1863–1874.
- Tintore, M. et al., 2015. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*, 138, pp.1863–1874. Available at: <http://www.brain.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/brain/awv105>.
- Tintoré, M. et al., 2000. Isolated demyelinating syndromes: Comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, 21(4), pp.702–706.
- Wattjes, M.P. et al., 2015. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - Establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nature Reviews Neurology*, 11(10), pp.597–606.
- Webb, U.H., 2008. Early interferon beta treatment in multiple sclerosis: nursing care implications of the BENEFIT study. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, 40, pp.356–361.
- Whiting, P. et al., 2006. Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)*, 332(7546), pp.875–884.
- Whitney, L.W. et al., 2001. Microarray analysis of gene expression in multiple sclerosis and EAE identifies 5-lipoxygenase as a component of inflammatory lesions. *Journal of Neuroimmunology*, 121(1–2), pp.40–48.
- Wingerchuk, D.M. & Carter, J.L., 2014. Multiple sclerosis: Current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(2), pp.225–240.
- Wingerchuk, D.M. & Weinshenker, B.G., 2016. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 354(1), p.i3518.

8. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Christoph Heesen für seine Unterstützung und die wertvollen Anregungen bedanken, insbesondere auch für die Möglichkeit, als bereits Berufstätige zu promovieren.

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen der SABA-Studie, daher gilt mein Dank allen daran mitarbeitenden Kollegen, technischen Mitarbeitern und natürlich den Patienten, die sich für die Studie zur Verfügung gestellt haben.

Ein großer Dank geht an Frau PD Dr. med. Susanne Gellißen für die sorgfältige Einarbeitung in die Software zur Auswertung der MRT und die Anregungen bezüglich des neuroradiologischen Teils der Arbeit. Ein weiterer großer Dank geht an Frau Dr. med. Klarissa Stürner für ihre Unterstützung und die hilfreichen Anregungen.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Familie für ihre Geduld, ihr Verständnis und ihre grenzenlose Unterstützung bedanken.

9. Lebenslauf

Darf aus Datenschutzgründen entfallen

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

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